

4. RESULTATS

Evaluation des alternatives à l'allaitement maternel prolongé dans le cadre de l'étude Ditrane Plus

4.1. Pratiques d'alimentation infantile chez les femmes se rendant dans les formations de santé urbaine à base communautaire à Abidjan

4.1.1. Problématique de l'étude

Il nous a semblé indispensable de connaître les pratiques d'alimentation infantile mises en œuvre par les femmes se rendant dans les FSUcom où l'étude Ditrane Plus allait être implantée, avant la mise en place de cette dernière. Il s'agissait en particulier de décrire les pratiques de sevrage et de diversification alimentaire, et de connaître les types d'aliments utilisés par les mères pour nourrir leurs enfants, ainsi que les âges auxquels ces aliments étaient introduits.

Or, aucune étude ne détaillait les pratiques d'alimentation infantiles dans la population générale des mères à Abidjan. Seuls certains indicateurs avaient pu être fournis par le biais des enquêtes démographiques en santé tels que par exemple la proportion de femmes débutant un allaitement maternel et la durée de cette période d'allaitement (*Institut National de la Statistique (Côte d'Ivoire) 2001*). L'essai Ditrane a également montré que 98% des femmes infectées par le VIH incluses à Abidjan avaient débuté un allaitement maternel pour une durée médiane de 8 mois (*Leroy 2003*). Mais nous disposions de peu de données sur les pratiques réelles et détaillées.

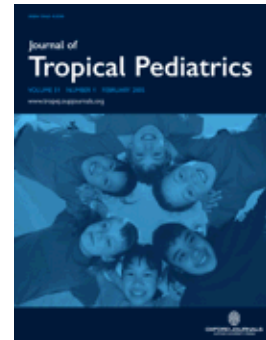
Une enquête transversale a donc été réalisée en mars 2000, avant la mise en place de l'étude Ditrane Plus. Cette étude fut conduite dans quatre FSUcom où allait être implantée l'étude Ditrane Plus. Les résultats de cette enquête ont été mis en ligne en juin 2005 avant d'être publiés en décembre 2005 dans le *Journal of Tropical Pediatrics (Becquet 2005a)*. Cet article est présenté ci-après.

4.1.2. *Becquet et al. - J Trop Pediatr - Décembre 2005*

Becquet R, Castetbon K, Viho I, Ekouevi D, Bequet L, Ehouo B, Dabis F, Leroy V

"Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire"

J Trop Pediatr 2005;51(6): 351-5.



The aim of this study was to describe baseline infant feeding practices in women of unknown HIV status in Abidjan, Cote d'Ivoire, before the implementation of infant feeding interventions aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV through breastmilk. We conducted a cross-sectional survey in March 2000 among 225 mothers attending community-run health facilities with their own child for either immunization or weighting. All but two children had ever been breastfed, of whom 94 per cent were still being breastfed at 6 months of age. Exclusive breastfeeding was not practiced in this population since all women had given water to their child, starting in median one day after birth. Moreover, 20 per cent of the mothers had introduced infant formula in median three weeks after delivery. This study provides useful information for planning purposes in this urban African population, where exclusive breastfeeding is rare and the use of infant formula relatively common.

Article (5 pages)

4.1.3. *Interprétation des principaux résultats*

Les pratiques d'alimentation infantile ont donc été décrites parmi 225 mères de statut VIH inconnu se rendant dans des FSUcom soit pour la pesée, soit pour la vaccination de leur enfant âgé de six mois en médiane. Globalement 99% de ces enfants avaient été allaités au moins une fois, et parmi eux, 94% étaient toujours allaités à six mois. Il apparaît que ces enfants n'avaient jamais été allaités de manière exclusive puisque tous avaient reçu de l'eau, en médiane dès un jour de vie. Les différents types d'aliments et de liquides utilisés dans le cadre de l'alimentation ont été décrits. Les aliments de complément étaient introduits tôt, généralement autour de l'âge de quatre mois. Il est intéressant de noter que un enfant sur cinq avait reçu au moins une fois au cours de sa vie du lait artificiel, généralement en complément de la pratique d'un allaitement maternel, et ce dès trois semaines de vie.

Mais cette étude est entachée de biais essentiellement liés à son schéma d'étude transversal, qui de fait limitent la portée de ces résultats. De plus, cette description ne permettait pas de distinguer s'il y avait une différence des pratiques en fonction du statut VIH de la mère. Il n'en demeure pas moins que la description des pratiques d'alimentation infantile est originale dans ce contexte africain. Cette étude a donc contribué à nous donner un aperçu des pratiques d'alimentations infantiles en cours dans la population où l'étude Ditrane Plus allait être implantée. Par ailleurs, cette étude nous a conforté dans le choix des interventions qui allaient être proposées dans le cadre de ce projet de recherche. En effet, dans la mesure où l'introduction des aliments se faisait autour du quatrième mois, la proposition d'un sevrage autour de cet âge semblait être une intervention envisageable dans ce contexte. De plus, indépendamment du contexte VIH l'utilisation du lait artificiel était assez répandue, ce qui pourrait contribuer à réduire la stigmatisation associée à son utilisation parmi les femmes infectées par le VIH qui décideraient de ne pas allaiter. Enfin, il fut mis en évidence grâce à cette étude que la pratique d'un allaitement maternel exclusif n'était pas une réalité dans cette population, du fait de l'introduction précoce d'autres liquides tels que l'eau, les tisanes ou les jus de fruit. Les mères avaient également tendance à mettre en œuvre précocement une alimentation mixte, en particulier à donner conjointement du lait artificiel et du lait maternel à l'enfant. Outre le fait que ces deux pratiques ne sont pas idéales d'un point de vue nutritionnel, elles seraient plus à risque dans le contexte de l'infection par le VIH puisqu'elles favoriseraient la transmission de ce virus au cours de la période d'allaitement. Il allait donc falloir renforcer et adapter les messages de santé publique à la fois auprès des mères et des personnels de santé pour favoriser la pratique réelle d'un allaitement maternel exclusif.

4.2. Acceptabilité du dépistage prénatal du VIH et inclusion dans l'étude Ditrane Plus

4.2.1. *Le phénomène d'attrition des cohortes*

Nous avons décrit l'acceptabilité du dépistage vis-à-vis de l'infection par le VIH ainsi que la proportion de femmes infectées par le VIH acceptant de participer au projet de recherche (*Ekouevi 2004b*). Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS, et est présentée en Annexe (page 234).

De mai 2000 à octobre 2002, le test de dépistage fut proposé à 100% des 14.067 femmes enceintes se rendant dans les FSUcom servant de sites de recrutement à notre étude. Parmi ces femmes, 89% acceptèrent de faire le test de dépistage. La prévalence de l'infection par le VIH était de 11,1% dans cette population de femmes enceintes. Parmi les femmes infectées par le VIH éligibles pour le projet, 74% revinrent sur les sites pour prendre connaissance du résultat. Une proportion similaire du taux de retour au post-test fut mise en évidence chez les femmes qui n'étaient pas infectées par le VIH. Toutes les femmes qui revinrent chercher leur résultat furent informées de leur statut. Seulement 36% des femmes infectées par le VIH acceptèrent de participer dans l'étude.

Les facteurs associés avec le fait de ne pas revenir chercher le résultat de son test de dépistage du VIH, puis avec le fait de ne pas accepter de participer au projet de recherche furent étudiés. Les femmes âgées de moins de 25 ans venaient moins souvent chercher leur résultat Cette association était statistiquement significative en analyse univariée et en analyse multivariée, avec un rapport de côtes ajusté de 1,3 (IC à 95% : 1,0-1,6). Parmi les femmes infectées par le VIH, celles étant illettrées refusaient plus souvent de participer à l'étude que celles qui étaient d'un niveau d'instruction secondaire ou supérieur (rapport de côtes ajusté : 1,5 ; IC à 95% : 1,1-2,0).

Nous avons ainsi pu mettre en évidence un phénomène d'attrition de la cohorte dans la cascade des différentes étapes entre la proposition d'un test de dépistage du VIH à une femme enceinte et l'acceptabilité des interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH. Au final, seulement 24% des femmes infectées par le VIH ont eu accès à ces interventions, ce qui pose un réel problème de santé publique en terme d'impact de ces interventions. Ce phénomène n'est pas propre à notre projet de recherche. En effet, d'autres études visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH conduites dans différents pays ont mis en évidence une acceptabilité globale de ces interventions variant entre 20 et 30%

(Dabis 2002; Méda 2002; Temmerman 2003; Stringer 2005). Néanmoins, ce phénomène mérite encore d'être exploré pour en comprendre les déterminants. L'une des hypothèses possibles est développée dans le chapitre qui suit.

4.2.2. *Participation à l'étude Ditrane Plus et statut immunitaire des mères*

Nous avons cherché à expliciter plus en détail ce phénomène d'attrition des cohortes. Une de nos hypothèses était que les femmes les plus immunodéprimées étaient plus enclines à accepter de participer au projet de recherche, se sentant plus concernées par le risque de transmission mère-enfant du VIH du fait de la dégradation de leur propre état de santé. En revanche, les femmes les moins immunodéprimées, ne percevant pas ce risque et préférant éviter tout problème de stigmatisation potentiel, préféraient ne pas être incluses dans le projet. Nous avons donc réalisé une étude parmi les femmes dépistées infectées par le VIH pour apprécier la sélection des femmes en fonction du niveau d'immunodépression et de leur symptomatologie clinique. Nous avons ainsi comparé la valeur des CD4 chez celles qui acceptaient de participer à l'étude et celles qui refusaient. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (Ekouevi 2004c), et est présentée en Annexe (page 234).

Nous avons ainsi pu constater que les femmes qui venaient chercher le résultat de leur test de dépistage avaient le même nombre de CD4 en médiane que celles qui ne revenaient pas le chercher. De même les femmes incluses dans l'étude avaient le même niveau médian de CD4 que celles qui avaient refusé d'y participer.

Ainsi ni le statut immunitaire des femmes, ni leur statut clinique vis-à-vis du VIH n'avaient influencé le choix de participer ou non à notre projet de recherche. D'autres facteurs peuvent sans doute expliquer cette forte proportion de refus pour y participer. Le fait tout d'abord que au moment où ces femmes étaient recrutées, nous ne leur proposons pas de traitements antirétroviraux pour leur propre prise en charge. Le partenaire peut aussi jouer un rôle, certaines femmes souhaitant avoir son aval pour participer à l'étude mais craignant de lui révéler le résultat de leur test de dépistage. Enfin, la perception d'un risque social plus global a également pu jouer un rôle : la crainte d'être stigmatisées ou rejetées par leur entourage ou leur communauté, ou encore l'existence des problèmes de communication ou de compréhension avec le personnel de santé impliqué dans les activités de dépistage. Nous reprendrons ces observations dans la discussion pour inciter la recherche d'interventions de prévention de la transmission mère-enfant qui soient acceptables socialement.

4.2.3. *Recueil du consentement et niveau de compréhension de la notice d'information*

Les femmes éligibles pour nos interventions devaient faire face depuis leur dépistage jusqu'à leur inclusion à un afflux d'informations sur des thématiques souvent nouvelles pour elles. Ces informations étaient détaillées par soucis de transparence, mais nous nous sommes interrogés sur la façon dont elles étaient appréhendées par les femmes dans un contexte où la plupart d'entre elles étaient illettrées. Nous avons donc réalisé une sous-étude auprès d'une cinquantaine de femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus afin de décrire le niveau de compréhension de la notice d'information qui leur avait été distribuée. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS (*Ekouevi 2004a*), elle est présentée en Annexe (page 234).

Si toutes les femmes incluses dans cette étude avaient bien signé ou paraphé le formulaire de consentement, plus de la moitié l'avaient fait en apposant leur empreinte digitale sur le document. Plus de huit femmes sur dix se souvenaient qu'elles avaient signé ce document, mais à peine la moitié ont déclaré avoir compris les informations qui y étaient contenues. Seulement une femme sur quatre avait compris qu'elle était libre d'arrêter à tout moment sa participation à l'étude, et une femme sur cinq avait compris qu'elle pouvait arrêter de prendre les traitements qui lui avaient été donnés dans le cadre du projet de recherche.

Cette étude nous a permis de souligner que les femmes incluses dans l'étude n'avaient pas saisi quels étaient leurs droits élémentaires, du fait d'une inadaptation des informations qui leurs avaient été données, tant au niveau de la forme (formulaire écrit alors que nombre des individus concernés étaient illettrés) que du fond (termes utilisés trop complexes, relation patient-praticien inappropriée).

L'approche que nous avons utilisée pour informer les patientes et recueillir leur consentement est celle communément mise œuvre par les projets de recherches et validée par les comités d'éthiques, en particulier de la Côte d'Ivoire dans le cas présent. Néanmoins, cette façon de procéder ne semble pas toujours adaptée au contexte des pays les moins économiquement favorisés, où une part importante de la population est illettrée. Pour qu'il soit plus éthiquement acceptable, le processus d'obtention du consentement mérite d'être réfléchi en réalisant par exemple des discussions de groupe ou des sessions de questions-réponses sur le contenu de la notice d'information et le déroulement du projet. La possibilité de recueillir un consentement oral des patients pourrait également être discutée.

4.3. Efficacité des régimes courts d'antirétroviraux dans la réduction de la transmission mère enfant du VIH autour de l'accouchement

Nous avons étudié l'efficacité de régimes courts d'antirétroviraux dans la diminution du risque de transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal AIDS (*Dabis 2005*), elle est présentée en Annexe (page 234).

Un régime court de zidovudine (mars 2001 - août 2002) puis un régime court de zidovudine et de lamivudine (septembre 2002 - juillet 2003), tous deux administrés par voie orale en fin de grossesse et amplifiés par une dose de névirapine, ont été évalués dans le cadre de l'étude Ditrane Plus. Pour ce faire, les taux de transmission mère-enfant du VIH ont été mesurés à quatre/six semaines de vie (S4/S6). Les mères de l'essai Ditrane qui avaient reçu un régime court de zidovudine en monothérapie (1995 - 2000) constituèrent la cohorte historique de référence.

Chez les femmes traitées par une monothérapie de zidovudine amplifiée par la névirapine, le risque de transmission à S4/S6 était de 6,5% (IC à 95% : 3,9%-9,1%). La bithérapie de zidovudine et lamivudine amplifiée par la névirapine a permis d'aboutir à un taux de transmission à S4/S6 de 4,7% (2,4%-7,0%). Après ajustement sur les CD4 et le stade clinique maternels ainsi que les modalités d'alimentation infantile, cela correspondait à une réduction de 72% (52%-88%) du risque de transmission mère-enfant en comparaison aux mères de la cohorte historique de référence qui n'avaient reçu qu'une monothérapie de zidovudine.

L'efficacité des régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum permet ainsi de diminuer considérablement le risque de transmission mère-enfant du VIH autour de l'accouchement. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.4.3 (page 36), en plus de permettre d'obtenir un risque de transmission sous la barre des 5%, la bithérapie de zidovudine et lamivudine amplifiée par la névirapine avec une queue de traitement amplifiée jusqu'à trois jours post-partum entraîne également une diminution du risque d'émergence de résistances à la névirapine, contrairement à d'autres combinaisons antirétrovirales (*Chaix 2005*). Ceci en fait un régime de référence en 2005.

Ce succès est particulièrement encourageant mais ne constitue qu'une partie de la solution au problème de la transmission mère-enfant du VIH dans le contexte africain. Il s'agit en effet de coupler ces interventions autour de l'accouchement à d'autres visant à réduire le risque de transmission postnatal lié à la pratique d'un allaitement maternel pour optimiser l'efficacité à long terme des interventions antirétrovirales périnatales. C'est ce que nous avons fait dans le cadre de l'étude Ditrane Plus. Nous allons présenter l'évaluation de ces interventions postnatales dans les chapitres suivants qui s'articulera autour de trois thématiques principales :

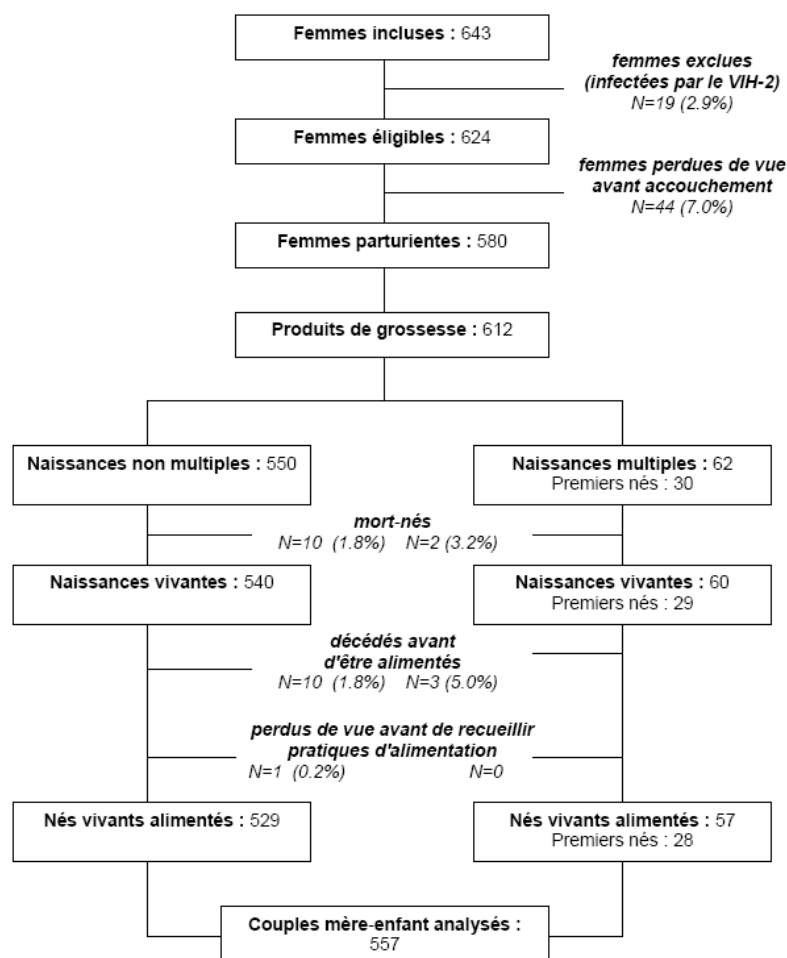
- l'acceptabilité sociale de ces interventions pour les mères ;
- l'effet de ces interventions sur la santé de l'enfant ;
- l'effet de ces interventions sur la santé de la reproduction.

4.4. Présentation de la cohorte scientifique de Ditrane Plus

Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'évaluation des alternatives à l'allaitement maternel a été réalisée parmi les femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus entre mars 2001 et mars 2003 qui ont constitué la cohorte scientifique de l'étude.

Cette évaluation a été réalisée parmi les couples mère-enfant dont l'enfant avait été alimenté au moins une fois. Les enfants décédés avant d'avoir été alimentés ou perdus de vue avant que l'on ne puisse recueillir des informations sur la façon dont ils avaient été allaités furent exclus des analyses : il nous était impossible de les classer dans un groupe particulier (allaités ou non allaités). Par ailleurs, en cas de naissance multiple, seul l'enfant premier né fut inclus pour les analyses. La figure 2 présente le profil de la cohorte Ditrane Plus des inclusions des femmes dans l'étude aux couples mère-enfant sélectionnés pour les analyses.

Figure 2. Profil de la cohorte Ditrane Plus pour les couples mère-enfant dont la mère fut incluse entre mars 2001 et mars 2003.



Acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé

4.5. Importance de l'évaluation de l'acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé

Afin de diminuer le risque de transmission postnatale du VIH, deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé furent systématiquement et hiérarchiquement proposées aux femmes incluses, dès la période prénatale. La première intervention consistait à ne pas débiter d'allaitement maternel et pratiquer une alimentation artificielle de substitution exclusive dès la naissance. La seconde intervention consistait à allaiter l'enfant exclusivement jusqu'au début du sevrage avec pour objectif d'avoir complètement cessé l'allaitement au cours du quatrième mois de vie.

Grâce à l'enquête de base que nous avons réalisée dans la même population avant le début de ce projet de recherche (chapitre 4.1), nous savions que ces deux interventions ne correspondaient pas aux pratiques d'alimentation infantile habituellement mises en œuvre à Abidjan. En effet, la norme consistait à allaiter son enfant de manière prolongée et prédominante.

Dans ce contexte, la question de l'acceptabilité sociale des interventions proposées dans le cadre de notre étude était donc de première importance. Nous allons détailler dans les trois chapitres suivants l'acceptabilité sociale de chacune de ces interventions auprès des mères en présentant l'acceptabilité prénatale et la proportion de femmes réussissant à pratiquer l'intervention choisie telle qu'elle était prévue dans le protocole (chapitres 4.6 et 4.7), ainsi que l'acceptabilité de ces interventions auprès des personnels de santé impliqués dans le projet de recherche (chapitre 4.8).

4.6. Acceptabilité maternelle de l'alimentation artificielle

Les informations recueillies lors de la visite effectuée à deux jours de vie nous permirent de classer les couples mère-enfant en fonction des pratiques d'alimentation infantile qui avaient été initiées. Parmi les 557 femmes incluses dont l'enfant né vivant avait été alimenté au moins une fois, 295 (53%) avaient débuté une alimentation artificielle, tandis que les 262 autres avaient commencé à allaiter leur enfant.

Les caractéristiques de ces mères sont détaillées et comparées en fonction de la modalité d'alimentation infantile débutée dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de base chez les mères débutant un allaitement maternel et chez celles débutant une alimentation artificielle (n=557).

Mères à l'inclusion [n (%)]	Allaitement maternel (n=262)	Alimentation artificielle (n=295)	p-value ¹
Age à l'accouchement ²	26 (22-30)	27 (23-31)	0.16
Niveau d'étude			
Aucun	123 (47)	75 (25)	<0.001
Primaire	92 (35)	125 (42)	
Secondaire ou supérieur	47 (18)	95 (33)	
Mode de vie			
Vit avec son partenaire	183 (70)	186 (63)	0.09
Vit avec sa famille	104 (40)	114 (39)	0.80
Vit avec sa belle famille	71 (27)	68 (23)	0.27
Au moins une coépouse	72 (27)	56 (19)	0.02
Activité salariée de la mère	139 (53)	145 (49)	0.36
Vit dans une cour commune *	193 (74)	174 (59)	<0.001
Electricité dans le domicile	254 (97)	285 (97)	0.82
Accès à l'eau			
Robinet dans le domicile	61 (23)	113 (38)	<0.001
Robinet à proximité du domicile	201 (77)	182 (62)	
Nombre de grossesses précédentes ²	3 (2-5)	3 (2-5)	0.26
Nombre d'enfants vivants ²	1 (0-2)	1 (0-2)	0.09
Poids de la mère (kg) ³	64 ± 10	64 ± 10	0.77
Taille de la mère (cm) ³	160 ± 6	160 ± 6	0.84
Nombre absolu de CD4 (cellules/mm ³) ¹	392 (265-340)	386 (239-583)	0.73
Charge virale plasmatique en Log ₁₀ ¹	4.2 (3.6-4.7)	4.3 (3.6-4.9)	0.11
Stade clinique OMS			
Stade 1 ou 2	197 (75)	215 (72)	0.46
Stade 3	65 (25)	77 (26)	
Stade 4/SIDA	0	3 (1)	

¹ Test de comparaison entre les groupes allaitement maternel et alimentation artificielle (test du χ^2 de Pearson et test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Mann-Whitney U pour les variables quantitatives) ; ² médiane (intervalle inter-quartile) ; ³ moyenne ± écart type. * Cour commune : habitat typique où plusieurs maisons sont organisées autour d'une cour et où les habitants vivent dans la promiscuité et partagent la cuisine et les toilettes.

Les femmes ayant choisi de ne pas allaiter leur enfant étaient d'un niveau d'éducation plus élevé que celles qui l'avaient allaité. Par ailleurs ces femmes vivaient dans des conditions de vie plus favorisées : leur partenaire avait moins souvent une coépouse, elles vivaient moins souvent dans une cour commune et avaient plus souvent accès à un robinet à l'intérieur même de leur logement. Les autres caractéristiques des mères non allaitantes étaient comparables à celles qui allaitaient.

Nous avons également déterminé la proportion de femmes qui avaient échoué dans la pratique d'une alimentation artificielle, c'est-à-dire qui avaient exposé leur enfant à l'allaitement maternel alors qu'elles pratiquaient déjà une alimentation artificielle. Pour ce faire, les femmes étaient interrogées en détail sur leurs pratiques d'alimentation infantile à chaque visite, l'accent étant mis sur la description des liquides ou aliments autres que le lait artificiel qui avaient été introduits. Pendant toute cette consultation, il était demandé à la mère qu'elle garde son enfant sur ses genoux. Les conseillères pouvaient alors voir si au cours de cet entretien de environ une demie heure l'enfant allait avoir le réflexe de chercher le sein de sa mère pour téter, ce qui aurait été un argument en faveur de la pratique d'un allaitement maternel conjointement à l'utilisation de substituts de lait maternel. Ces deux méthodes permettaient d'aider à déceler les femmes qui avaient pratiqué une alimentation mixte parmi celles qui étaient censées ne pas allaiter. Cette recherche n'avait pas été mise en œuvre avec un but répressif mais parce que, dans ce contexte, la pratique d'une alimentation mixte était potentiellement délétère pour la santé de l'enfant : il était inutilement exposé aux risques de l'alimentation artificielle et de surcroît possiblement exposé à un risque accru de transmission postnatale du VIH. Lorsqu'un cas d'alimentation mixte se présentait, il était vivement recommandé à la mère de poursuivre l'allaitement maternel et de cesser l'alimentation artificielle.

Ainsi, à 12 mois, la probabilité d'échouer dans la pratique de l'alimentation artificielle était de 16% (IC à 95% : 12-20). La plupart des échecs ont eu lieu dans le premier mois de vie puisque cette probabilité était déjà de 13% (9-17) à cet âge. Nous avons cherché à mettre en évidence quels pouvaient être les déterminants de cet échec, mais aucune des variables sociodémographiques maternelles testées n'y étaient associées, probablement du fait de manque de puissance statistique lié au faible nombre d'événements.

L'acceptabilité prénatale de cette intervention fut ainsi particulièrement élevée puisque plus de la moitié des femmes choisirent de ne pas allaiter leur enfant. Une fois débuté, ce mode d'alimentation infantile a été pratiqué tel qu'il était prévu par le protocole de l'étude par plus de huit femmes sur dix. Un manuscrit détaillant ces résultats est en cours de rédaction.

4.7. Acceptabilité maternelle de l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce

4.7.1. Problématique de l'étude

Aux femmes qui avaient choisi de ne pas faire un allaitement artificiel, il fut recommandé de pratiquer un allaitement maternel exclusif pendant au moins les trois premiers de vie de l'enfant, puis d'initier le sevrage à partir de trois mois révolus pour obtenir un arrêt complet de l'allaitement maternel entre trois et quatre mois, après une période d'allaitement mixte qui ne devait pas excéder deux semaines. Une telle pratique n'était pas habituelle à Abidjan, où nous avons pu voir que l'allaitement maternel exclusif n'était pas une réalité (*Becquet 2005a*), et où des durées médianes d'allaitement de huit et 15 mois avaient précédemment été mises en évidence (*Wiktor 1999; Leroy 2003*).

Nous avons donc étudié l'acceptabilité de cette alternative à l'allaitement maternel prolongé en détaillant la proportion de femmes qui parvenaient à allaiter leur enfant tel que cela leur avait été recommandé et en présentant les déterminants de l'échec à cette intervention nutritionnelle.

Ces résultats ont fait l'objet d'un article qui a été publié en décembre 2005 dans le *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes* (*Becquet 2005c*). Cet article est présenté ci-après.

4.7.2. *Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Décembre 2005*

Becquet R, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovitch C, Toure H, Castetbon K, Coulibaly N, Timité-Konan M, Bequet L, Dabis F, Leroy V.

"Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(5): 600-8



Objective: We assessed the uptake of a nutritional intervention promoting exclusive breastfeeding with early cessation between three and four months of age to reduce postnatal transmission of HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. Design: Between March 2001 and March 2003, HIV infected pregnant women who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were systematically offered prenatally two infant feeding interventions: either artificial feeding, or exclusive breastfeeding during three months then early cessation of breastfeeding. Mother-infant pairs were closely followed for a period of two years, with continuous nutritional counseling and detailed collection of feeding practices. Results: Among the 557 mothers enrolled, 262 (47%) initiated breastfeeding. Of these women, the probability of practicing exclusive breastfeeding from birth was 18% and 10% at one and three months of age, respectively. Complete cessation of breastfeeding was obtained in 45% and 63% by four and six months of age, respectively. Environmental factors such as living with partner's family were associated with failure to initiate early cessation of breastfeeding. Conclusions: Acceptability of exclusive breastfeeding was low in this urban population. However, shortening the duration of breastfeeding appeared to be feasible. Further investigations are ongoing to fully evaluate the safety and effectiveness of this intervention in reducing breastmilk HIV transmission.

Article (9 pages)

4.7.3. *Interprétation des principaux résultats*

Les deux composantes de l'intervention nutritionnelle ont été diversement mises en œuvre par les femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus. En effet, ces femmes n'ont pas suivi la recommandation de pratiquer un allaitement maternel exclusif jusqu'au début du sevrage puisque la probabilité à trois mois de n'avoir été alimenté que par du lait maternel était de seulement 10%. En revanche, la durée de l'allaitement était considérablement réduite par rapport aux pratiques habituelles dans cette population : la durée médiane d'allaitement était de quatre mois et environ trois enfants sur quatre n'étaient plus allaités à neuf mois.

Nous avons ainsi mis en lumière toute la difficulté de la pratique d'un allaitement maternel exclusif. Environ une femme sur cinq allaitait son enfant exclusivement au cours du premier mois de vie, ce qui est finalement encourageant dans un contexte où cette pratique n'est habituellement pas mise en œuvre, mais également très faible eu égard à l'énergie déployée pour encourager ces femmes à pratiquer un allaitement exclusif.

En revanche, l'acceptabilité du sevrage précoce était bonne, mais semblait être dépendante de deux facteurs importants. Tout d'abord, l'environnement social des mères, la promiscuité de la belle-famille par exemple avait ainsi un impact négatif dans la réussite du sevrage précoce. D'autre part, le rôle du personnel de santé chargé de conseiller les femmes semblait également jouer un rôle, puisque indépendamment des autres facteurs, le sevrage précoce fut mieux accepté sur un des deux sites de l'étude. Le protocole utilisé était le même, mais on peut supposer que les approches furent différentes d'un site à l'autre, ce qui a visiblement eu un impact sur l'acceptabilité sociale de cette intervention. Ce dernier point souligne que le conseil en matière de nutrition infantile reste difficile à standardiser, et nécessite une formation adaptée du personnel au préalable.

4.8. Connaissances, attitude et pratiques du personnel de santé concernant les alternatives à l'allaitement maternel prolongé

4.8.1. Problématique de l'étude

Nous avons réalisé une enquête auprès du personnel de santé de l'étude Ditrane Plus afin de détailler leurs connaissances, attitudes et pratiques concernant les alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de cette étude. Nous souhaitions également savoir comment le protocole de l'étude était perçu et appliqué en pratique par le personnel du projet, en particulier en ce qui concerne la façon dont ces interventions nutritionnelles étaient proposées aux femmes. Cette étude constituait un volet de l'acceptabilité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé inédit jusqu'alors en s'intéressant spécifiquement aux personnels de santé chargés d'en faire la promotion.

Une enquête transversale a donc été réalisée en novembre 2003 auprès de l'ensemble du personnel de l'étude Ditrane Plus. Cette étude fut réalisée alors que le projet était déjà en phase de routine, c'est-à-dire 18 mois après les premières inclusions dans cette étude. Les résultats de cette enquête ont été publiés en septembre 2005 dans le *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes (Becquet 2005b)*. Cet article est présenté ci-après.

4.8.2. *Becquet et al. - J Acquir Immune Defic Syndr - Septembre 2005*

Becquet R, Ekouevi DK, Sakarovitch C, Bequet L, Viho I, Tonwe-Gold B, Dabis F, Leroy V.

" Knowledge, attitudes, and beliefs of health care workers regarding alternatives to prolonged breast-feeding, ANRS 1201/1202, Ditrime Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(1): 102-105.



The Ditrime Plus project conducted in Abidjan, Cote d'Ivoire, is aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV in combining perinatal antiretroviral interventions with a systematic proposal of alternatives to prolonged breast-feeding: formula feeding from birth, or exclusive breast-feeding for 3 months then early cessation of breast-feeding. We surveyed all health care workers involved in this project in November 2003 using a self-administered anonymous questionnaire to investigate their knowledge, attitudes, and beliefs regarding the infant feeding interventions proposed since March 2001. Their knowledge regarding infant practices proposed within the study was consistent and their attitude was in accordance with the study protocol. However, proposing alternatives to prolonged breast-feeding causes difficulties for health care workers that should be taken into account when tailoring such complex interventions.

Article (4 pages)

4.8.3. *Interprétation des principaux résultats*

Nous avons ainsi pu mettre en évidence que les personnels de santé de l'étude Ditrane Plus avaient globalement une bonne connaissance des alternatives à l'allaitement maternel prolongé étudiées dans le cadre de cette étude ainsi que de leurs risques. Par ailleurs, ces interventions nutritionnelles avaient visiblement été proposées aux femmes incluses dans l'étude tel que cela avait été prévu par le protocole, c'est-à-dire de façon hiérarchique avec la mise en avant de l'alimentation artificielle comme première option de choix.

Il est intéressant de noter que ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé étaient perçues comme difficiles à mettre en œuvre car potentiellement néfastes pour la santé infantile ou génératrices de problèmes de stigmatisation. Ces problèmes ont été soulevés comme une mise en garde, pour mieux rappeler que pour être correctement pratiquées, ces interventions nécessitaient un conseil nutritionnel et un suivi médical appropriés. Ce personnel de santé restait convaincu du bien fondé de ces interventions puisqu'il leur semblait nécessaire qu'elles soient proposées aux femmes incluses dans des programmes opérationnels d'accès aux soins telle que par exemple l'initiative MTCT-Plus. Enfin, la gratuité des substituts du lait maternel reste également selon le personnel de santé, un pré-requis nécessaire pour une mise en place opérationnelle de ces interventions.

Impact sur la santé de l'enfant des alternatives à l'allaitement maternel prolongé

4.9. Morbidité et mortalité chez l'enfant à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile

4.9.1. Problématique de l'étude

La pratique d'un allaitement maternel par une mère infectée par le VIH augmente le risque de transmission de ce virus à son enfant (*Nduati 2000*). Mais dans le contexte africain, et en l'absence de conseils nutritionnels adaptés, les enfants qui ne sont pas allaités sont plus à risque de mourir de cause infectieuse que ceux qui le sont (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). Le seul essai clinique mené en Afrique et allouant les pratiques d'alimentation infantile par tirage au sort n'avait pas mis en évidence d'excès de morbidité sévère ni de mortalité chez les enfants qui n'étaient pas allaités par rapport à ceux qui l'étaient. Cependant les enfants alimentés artificiellement avaient une tendance significative à avoir eu plus de déshydratation et de diarrhée dans les trois premiers mois de vie, la tendance inverse étant observée dans les mois suivants (*Mbori-Ngacha 2001*).

Dans notre étude, les femmes issues d'une population tout venant ont pratiqué la modalité d'alimentation infantile qu'elles avaient choisie en étant soutenues dans ce choix en terme de conseil et de fourniture du lait de substitution, ce qui faisait toute la différence avec l'essai randomisé conduit au Kenya. Ayant exclu le problème du coût et tenant compte de l'acceptabilité réelle des interventions visant à réduire la transmission postnatale du VIH, nous pouvions observer dans un contexte de recherche, les risques sanitaires pour l'enfant liés à la pratique d'un allaitement artificiel. Notre objectif était, dans ce contexte, de comparer pragmatiquement la survenue à deux ans d'événements morbides sévères et de décès chez des enfants allaités et des enfants non allaités ayant bénéficié d'un suivi et d'accès aux soins comparable pendant deux ans. Le choix d'une durée de suivi à deux ans était conforme à ce qui était recommandé par l'OMS (*WHO 1998*), et nécessaire pour mesurer avec suffisamment de recul, les effets de l'alimentation infantile sur le devenir de l'enfant.

Les résultats préliminaires de cette étude avaient été présentés à l'oral dans deux conférences internationales (*Becquet 2003a; Becquet 2003b*). Le manuscrit a été rédigé et est en cours d'étude par le journal *Pediatrics*. Nous détaillons ci-après les principaux résultats de cette étude.

4.9.2. *Méthodologie spécifique à cette étude*

Le critère de jugement principal pour cette étude était la survenue de problèmes de santé chez l'enfant, définis comme des événements sévères (décès ou hospitalisation quelles qu'en soient les causes) ou des événements morbides (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition) validés par un comité indépendant qui a examiné les dossiers a posteriori et en insu des modalités d'alimentation. Les modalités de validation des événements morbides ont été détaillées dans le chapitre 3.6.2 (page 65).

Tous les enfants nés vivants de la cohorte scientifique ont été inclus dans cette analyse. Les comparaisons en fonction des modalités d'alimentation infantile ont été réalisées parmi les enfants ayant reçu une source d'alimentation lactée au moins une fois, c'est-à-dire en excluant les enfants décédés ou perdus de vue avant d'avoir été alimentés.

Nous avons exprimé, en fonction des modalités d'alimentation infantiles, le suivi total effectif en personne-années pour le comparer au suivi total attendu si aucun enfant n'avait été perdu de vue. Les raisons rapportées par les mères pour avoir arrêté leur participation à l'étude ont par ailleurs été décrites.

Nous avons représenté chez les enfants allaités et chez les non allaités les probabilités à deux ans de ne pas présenter un problème de santé, un événement sévère, ou un événement morbide validé en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Ces estimations furent comparées en fonction des modalités d'alimentation infantile grâce au test du Log Rank. Puis une analyse en multivarié a été réalisée en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels afin d'obtenir des risques relatifs de survenue de ces événements en fonction des modalités d'alimentation ajustés sur le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH de l'enfant et sur d'autres covariables. Enfin, les taux de densité d'incidence de diarrhée, problèmes respiratoires et malnutrition ont été exprimés pour 100 enfant-années, en fonction des modalités d'alimentation infantile et du statut VIH de l'enfant.

4.9.3. *Résultats*

Parmi les 580 mères ayant accouché, 569 ont donné naissance à un enfant né vivant, après exclusion des deuxièmes et troisièmes nés en cas de naissance multiple. Parmi ces 569 enfants, 11 sont décédés dans les premières 72 heures de vie avant d'avoir été alimentés, un a été perdu de vue avant que l'on n'ait pu recueillir des informations sur la façon dont il avait été alimenté, et 557 ont été alimentés au moins une fois dont 295 ont constitué le groupe des enfants alimentés artificiellement et 262 le groupe des enfants allaités.

Qualité du suivi

Comme détaillé dans le tableau 4, le suivi total effectif était de 421 enfant-années parmi les enfants allaités et de 517 enfant-années parmi les enfants non allaités, ce qui correspondait à respectivement 85% et 92% des suivis totaux attendus. Au total, 107 enfants ont été perdus de vue, ce qui représentait 22% des enfants allaités et 16% des enfants du groupe alimentation artificielle ($p=0,06$). Pour ces 107 enfants, leur âge à la fin de leur suivi était de 364 jours en médiane (intervalle interquartiles : 92-508) et était significativement plus élevé chez les enfants alimentés artificiellement (415 ; 260-547) que chez les enfants allaités (245 ; 42-456).

Tableau 4. Qualité du suivi à deux ans des enfants allaités et alimentés artificiellement de l'étude Ditrane Plus (n=557).

	Nombre initial d'enfants	Suivi dans l'étude			Suivi théorique * (EA)	Suivi effectif	
		24 mois effectués	24 mois non effectués			EA	% du suivi théorique
			Enfants décédés	Enfants perdus de vue			
Allaitement maternel	262	185	18	59	498	421	85
Alimentation artificielle	295	226	21	48	562	517	92
Total	557 ¹	411	39	107	1060	938	88

¹ Parmi les 569 enfants né vivants inclus, 12 n'ont pas été classés car ils sont soit décédés avant d'avoir été alimentés, soit ils ont été perdus de vue avant que l'on ait pu recueillir des informations sur la façon dont ils avaient été alimentés.

* En prenant en compte les décès survenus chez les enfants.

EA : enfant-années

Les causes rapportées pour arrêter le suivi avant les deux ans prévus par le protocole ne différaient pas entre les deux groupes et étaient les suivantes : déménagement en dehors d'Abidjan (40%), refus lié au protocole de l'étude (trop de visites, trop de prélèvements sanguins effectués chez l'enfant, 15%), problèmes familiaux (mère malade ou décédée, enfant avec le père en dehors d'Abidjan, veuvage, 9%), peur d'être stigmatisée en participant à l'étude (7%), et n'a pas pu être spécifiée pour les autres (29%).

Survenue d'un événement de santé (événement sévère ou événement morbide validé)

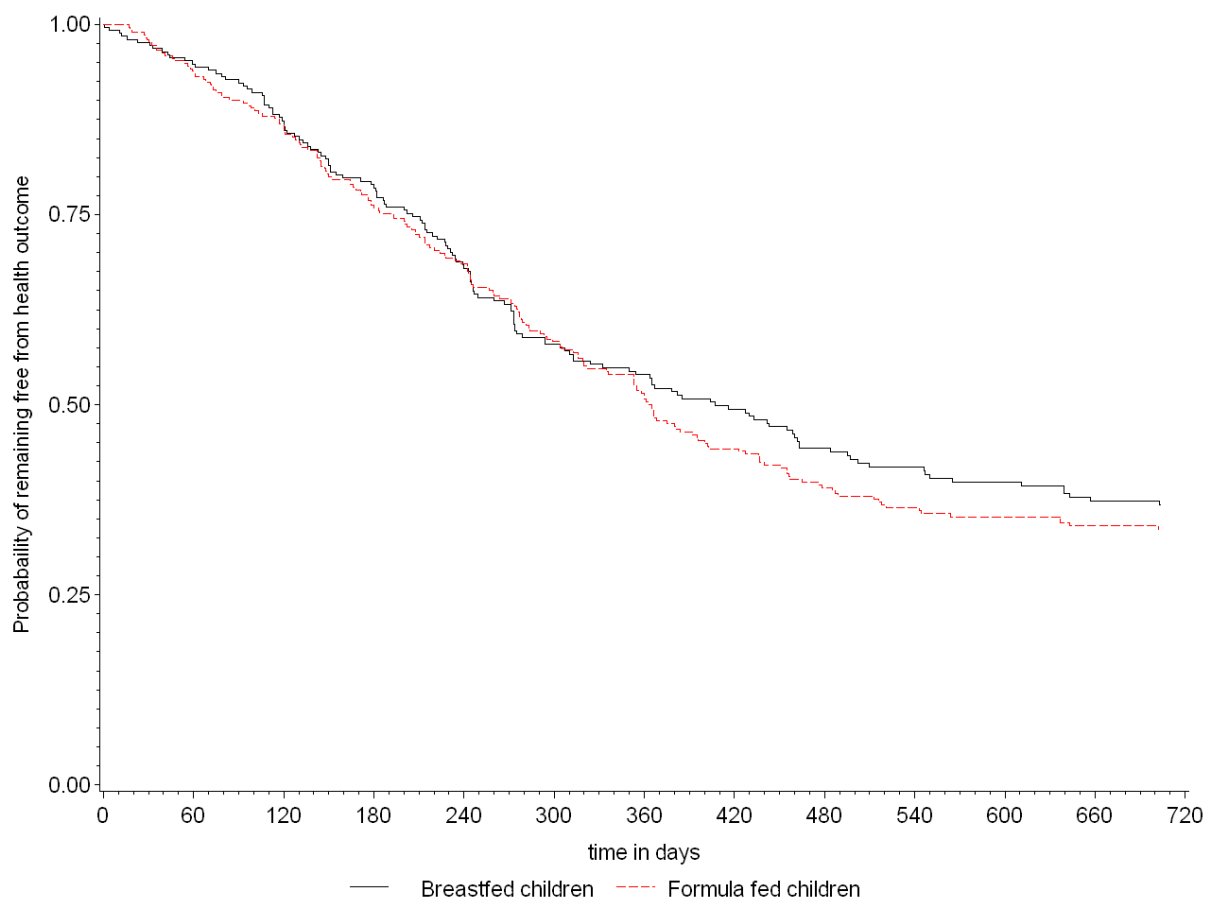
Comme représenté sur la figure 3 (page suivante), 37% des enfants non allaités et 34% des enfants allaités n'ont pas présenté de problème de santé au cours de leur suivi (risque relatif ajusté de 1,1). Les courbes de survenue d'événement en fonction des modalités d'alimentation sont strictement comparables dans les 12 premiers mois de vie. Dans la deuxième année de vie, on observe une légère augmentation du risque des enfants non allaités par rapport aux enfants allaités, cet écart restant constant durant toute la deuxième année. Cependant, ce risque additionnel n'excède jamais 10% d'écart proportionnel et n'est jamais statistiquement significatif. Parmi les enfants allaités, 93% des ces événements étaient des événements morbides validés et 7% des événements sévères, tandis que 97% étaient des événements morbides validés et 3% des événements sévères parmi les enfants non allaités ($p=0,08$). Dans un modèle multivarié, la survenue d'un problème de santé était uniquement significativement associée avec le statut VIH de l'enfant (risque relatif de 3,1, IC à 95% : 2,3-4,1), et n'était pas lié à la modalité d'alimentation.

Survenue d'un événement sévère (hospitalisation ou décès)

Les probabilités de survie sont représentées dans le tableau 5 (page 117). Les taux de mortalité étaient strictement similaires entre les deux groupes, et ne différaient ni à trois, six, 12, 18 ou 24 mois, et ce même après ajustement sur les variables de confusion potentielles. Au cours des deux premières années de vie, les causes de décès étaient comparables entre les deux groupes, mais la proportion de décès liés à une diarrhée tendait à être plus élevée chez les enfants non allaités ($p=0,10$).

Parmi les 557 enfants, 75 sont décédés ou ont été hospitalisés : 39 chez les enfants non allaités, et 36 chez les enfants allaités. Les probabilités de ne pas présenter un événement sévère sont détaillées sur la figure 4 (page 118). Ces probabilités sont les mêmes dans les deux groupes, même après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. Dans un modèle multivarié, la survenue d'un événement sévère était significativement associée avec le statut VIH de l'enfant (risque relatif de 15,2, IC à 95% : 9,4-24,6), le petit poids de naissance (risque relatif de 1,8, IC à 95% : 1,1-3,3), et le fait que la mère soit illettrée (risque relatif de 2,0, IC à 95% : 1,2-3,2), mais pas avec la modalité d'alimentation infantile (risque relatif de 1,2, IC à 95% : 0,7-1,9).

Figure 3. Probabilité à deux ans de ne pas présenter un problème de santé (décès ou hospitalisation ou événement morbide validé) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un problème de santé

	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Enfants allaités	0,92 0,89-0,96	0,78 0,73-0,84	0,53 0,46-0,59	0,41 0,34-0,47	0,37 0,30-0,43
Enfants alimentés artificiellement	0,90 0,87-0,93	0,76 0,71-0,81	0,49 0,44-0,55	0,36 0,30-0,41	0,34 0,28-0,39
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	1,09 (IC à 95% : 0,87-1,35), p=0,45				
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,10 (IC à 95% : 0,87-1,38), p=0,43				

* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

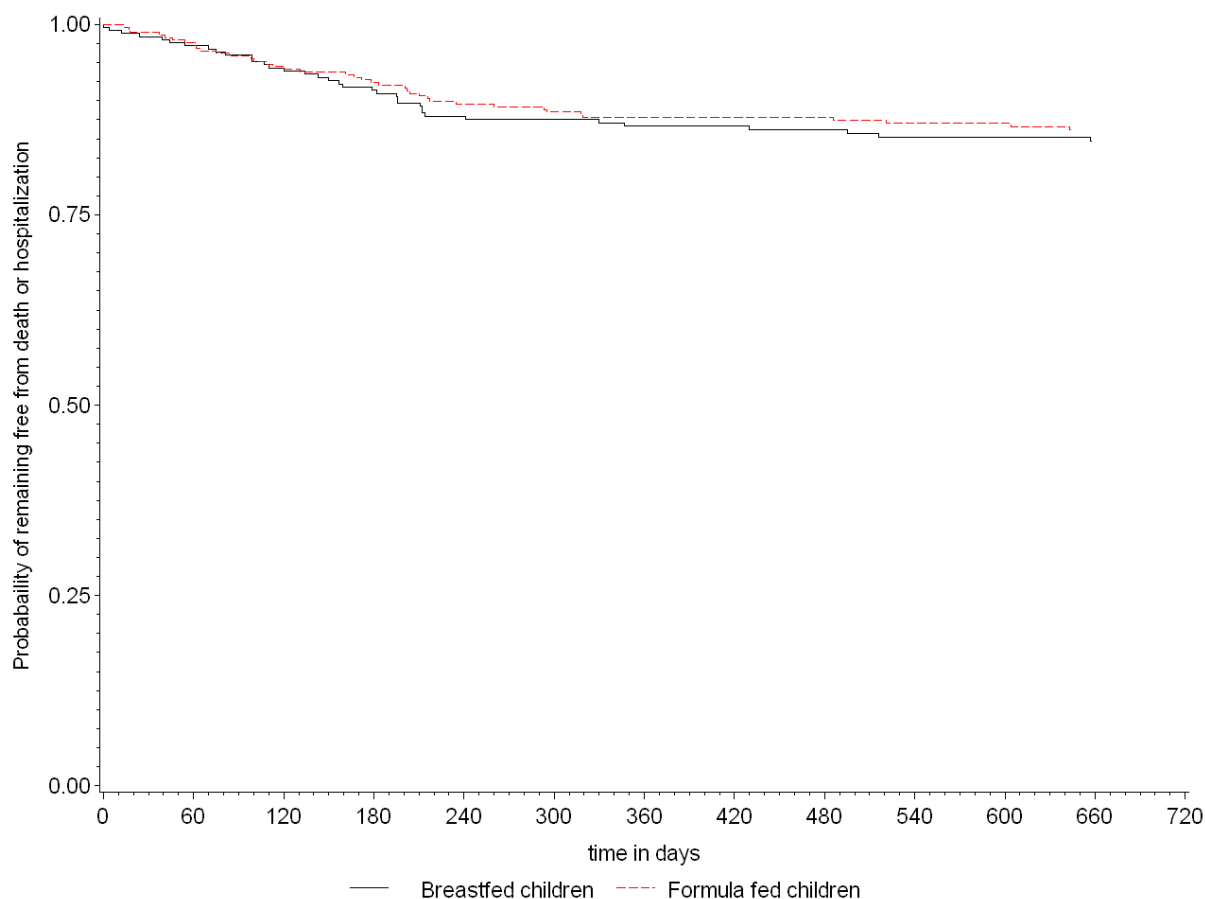
Tableau 5. Probabilités de survie et causes de décès potentielles parmi les enfants nés vivants et en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=569).

	Enfants nés vivants (n=569)	Enfants alimentés (n=557)		p-value ¹
		Allaitement maternel (n=262)	Alimentation artificielle (n=295)	
Nombre de décès survenus chez l'enfant	50	18	21	0.91
Pendant la période néonatale précoce	12	1	0	
Pendant la période néonatale tardive	1	0	1	
Entre le 29 ^{ème} et le 732 ^{ème} jour de vie	37	17	20	
Age médian au décès, en jours (interquartiles)	119 (18-249)	136 (75-283)	204 (98-301)	0.39
Probabilité de survie (IC à 95%)				
A 3 mois	0.96 (0.94-0.97)	0.97 (0.95-0.99)	0.97 (0.95-0.99)	0.98
A 6 mois	0.94 (0.92-0.96)	0.95 (0.92-0.97)	0.97 (0.94-0.99)	0.30
A 12 mois	0.91 (0.89-0.94)	0.94 (0.91-0.97)	0.94 (0.91-0.96)	0.99
A 18 mois	0.91 (0.88-0.93)	0.92 (0.89-0.96)	0.93 (0.90-0.96)	0.90
A 24 mois	0.90 (0.88-0.93)	0.92 (0.89-0.96)	0.93 (0.90-0.96)	0.90
Cause probable de décès, N (%)				
Bronchopneumonie	6 (12)	4 (22)	2 (9)	0.26
Diarrhée	9 (18)	2 (11)	7 (33)	0.10
Méningite	4 (8)	2 (11)	2 (10)	0.64
Anémie sévère	2 (4)	0	2 (10)	0.28
Déresse respiratoire	2 (4)	2 (11)	0	0.21
Tuberculose	1 (2)	0	1 (4)	0.54
Rougeole	1 (2)	1 (6)	0	0.46
Varicelle	1 (2)	1 (6)	0	0.46
Syndrome d'infection par le VIH	4 (8)	2 (11)	2 (10)	0.64
Cause périnatale ²	13 (26)	1 (6)	2 (10)	0.58
Cause non documentée	7 (14)	3 (16)	3 (14)	0.59

¹ Tests utilisés pour comparer les groupes allaitement maternel et alimentation artificielle : test du χ^2 de Pearson et test exact de Fisher pour comparer les variables qualitatives, test de Mann-Whitney U pour comparer les variables quantitatives, et test du Log Rank pour comparer les probabilités de survie.

² Souffrance fœtale (n=4), infection néonatale (n=3), prématurité (n=2), circulaire du cordon (n=1), atresie congénitale du duodénum (n=1), atresie congénitale des voies biliaires (n=1), hernie congénitale (n=1)

Figure 4. Probabilité à deux ans de ne pas présenter un événement sévère (décès ou hospitalisation) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un événement sévère

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Enfants allaités	0,91 0,88-0,95	0,87 0,82-0,91	0,85 0,81-0,90	0,85 0,80-0,89
Enfants alimentés artificiellement	0,93 0,89-0,95	0,88 0,83-0,91	0,87 0,83-0,91	0,86 0,82-0,90
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	0,89 (IC à 95% : 0,57-1,40), p=0,62			
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,15 (IC à 95% : 0,71-1,86), p=0,56			

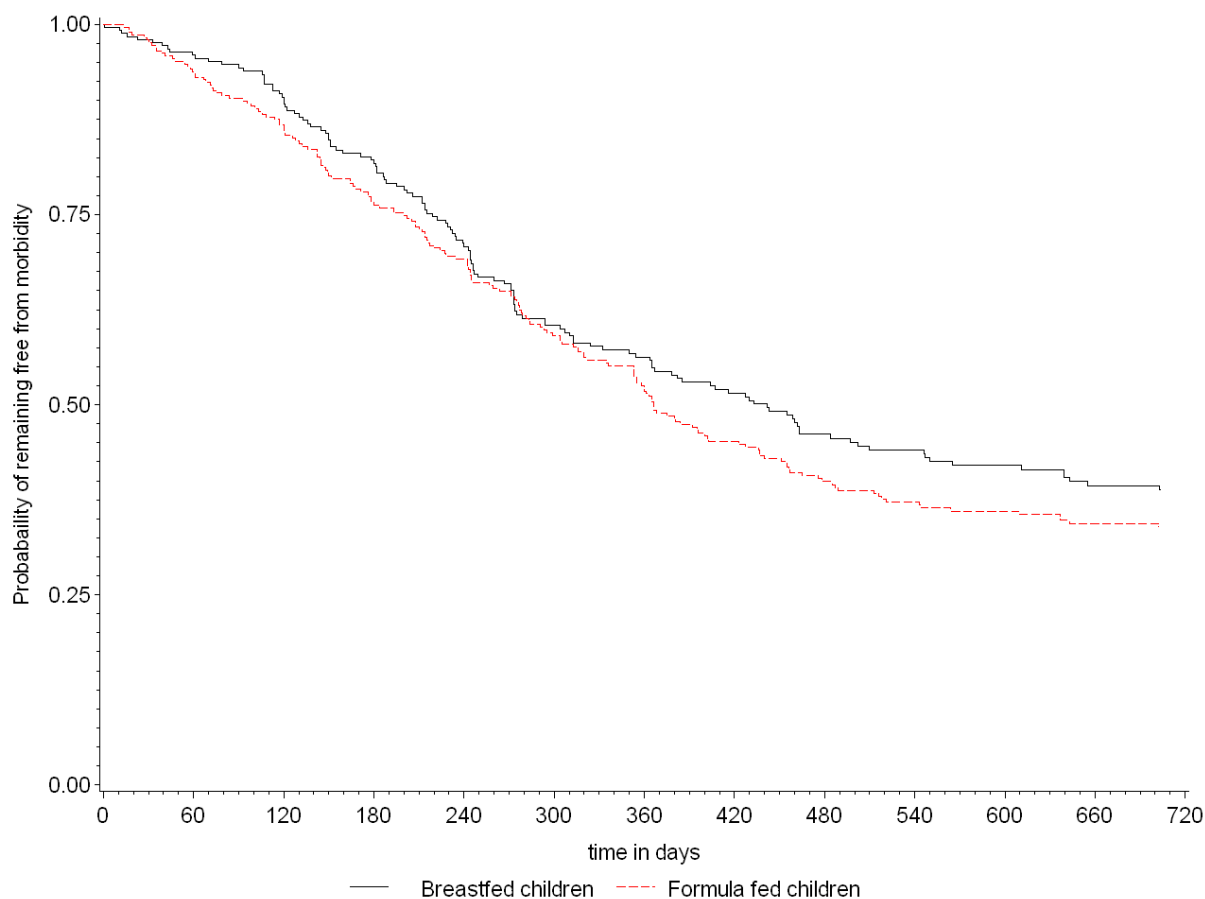
* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

Survenue d'un événement morbide validé (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition)

Au cours de leurs deux premières années de vie, 36% des enfants n'avaient présenté aucun événement morbide validé. Comme représenté sur la figure 5 (page 120), cette proportion tendait à être légèrement plus élevée chez les enfants non allaités, mais cette différence n'était pas statistiquement significative, même après ajustement (risque relatif: 1,2 ; $p=0,21$).

Les taux d'incidence de chacun des événements morbides sont détaillés dans le tableau 6 (page 121). Comparées à celles chez les enfants allaités, les incidence de diarrhée et d'infection respiratoire étaient significativement plus élevées chez les enfants non allaités : les risques relatifs ajustés valant respectivement 1,4 ($p=0,03$) et 1,7 ($p=0,04$). En revanche, l'incidence de la malnutrition tendait à être plus élevée chez les enfants allaités que chez les non allaités, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Figure 5. Probabilité à deux ans de ne pas présenter un événement morbide validé (diarrhée, infection respiratoire ou malnutrition) en fonction des modalités d'alimentation infantile (N=557).



Probabilité de Kaplan Meier (IC à 95%) de ne pas présenter un événement morbide validé

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Enfants allaités	0,82 0,77-0,87	0,55 0,48-0,61	0,43 0,36-0,50	0,39 0,32-0,45
Enfants alimentés artificiellement	0,76 0,71-0,81	0,50 0,44-0,56	0,36 0,31-0,42	0,34 0,28-0,40
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	1,15 (IC à 95% : 0,92-1,43), p=0,22			
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,16 (IC à 95% : 0,92-1,46), p=0,21			

* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

Tableau 6. Taux de densité d'incidence chez l'enfant à deux ans de diarrhée, infection respiratoire et malnutrition en fonction des modalités d'alimentation infantile et du statut VIH de l'enfant (N=557).

	Diarrhée		Infection respiratoire		Malnutrition	
	Allaitement maternel	Alimentation artificielle	Allaitement maternel	Alimentation artificielle	Allaitement maternel	Alimentation artificielle
Tous les enfants (n=557)						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	22 (18-26)	27 (23-31)	6 (4-9)	9 (6-12)	14 (10-18)	11 (8-14)
Événement conduisant à						
une hospitalisation de jour, %	21	30	20	9	2	5
une hospitalisation, %	6	3	38	34	7	7
nombre de jours d'hospitalisation, M ± ET	8,5 ± 4,6	4,8 ± 4,6	5,5 ± 4,0	6.6 ± 3.1	4.0 ± 2.7	12.0 ± 6.1
Enfants non infectés par le VIH (n=507)						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	22 (17-27)	26 (21-31)	5 (3-8)	8 (6-11)	12 (9-16)	9 (7-12)
Enfants infectés par le VIH (n=50)						
Taux d'incidence pour 100 EA (IC à 95%)	26 (12-47)	43 (23-74)	15 (6-33)	30 (14-57)	36 (20-60)	30 (14-57)
Risque relatif non ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités	1,28 (IC 95% : 0,99-1,66), p=0,06		1,59 (IC 95% : 0,98-2,58), p=0,06		0,72 (IC 95% : 0,50-1,04), p=0,08	
Risque relatif ajusté parmi les enfants non allaités comparé aux enfants allaités *	1,35 (IC 95% : 1,03-1,76), p=0,03		1,68 (IC 95% : 1,02-2,77), p=0,04		0,74 (IC 95% : 0,50-1,08), p=0,12	

* Ajusté sur le niveau d'éducation de la mère, le type d'habitat, les CD4 maternels à l'inclusion, le fait de vivre ou pas avec son partenaire, le site de l'étude, le petit poids de naissance et le statut VIH de l'enfant (variable dépendante du temps) - Modèle de Cox

EA : enfant-années

M ± ET : moyenne ± écart-type

4.9.4. *Limites spécifiques à cette étude et interprétation des résultats*

Dans notre étude, nous avons donc observé un risque de mortalité dans les deux premières années de vie strictement comparable entre les enfants allaités et ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, les probabilités de ne pas présenter à deux ans d'événement sévère (décès ou hospitalisation) et de ne pas présenter un événement morbide validé par un comité indépendant étaient comparables entre ces deux groupes. Enfin, nous avons mis en évidence un risque global en incidence statistiquement plus important de morbidité par diarrhées et infections respiratoires mais moins important de malnutrition chez les enfants alimentés artificiellement par rapport à ceux allaités. De façon cumulée, ces différences se compensent entre les deux groupes d'alimentation.

L'observation des courbes de probabilités de survenue des événements nous donne une approche de la dynamique au cours du temps de ces événements, et nous montre qu'il existe une tendance à un excès de morbidité chez les enfants non allaités par rapport à ceux allaités. Mais cet excès de risque, de l'ordre de 15%, n'est jamais statistiquement significatif. Après ajustement, les enfants non allaités présentaient un risque plus important de développer une diarrhée ou une infection respiratoire, dont la gravité n'était pas suffisamment importante pour conduire à une hospitalisation ou au décès, compte tenu de notre standard de soin propre à un contexte de recherche.

La principale limite à cette étude réside sans doute dans le fait que les deux groupes comparés correspondaient chacun à une alternative à l'allaitement maternel prolongé : les uns étaient allaités puis sevrés précocement, tandis que les autres n'étaient pas du tout allaités. On ne peut en effet pas exclure que les enfants sevrés précocement étaient plus à risque de présenter un problème de santé que des enfants allaités sur une plus longue période. Cependant, la protection conférée par l'allaitement maternel contre les maladies infectieuses est la plus élevée au cours des trois premiers mois de vie, puis diminue au cours du temps, ce qui tend à limiter ce biais (*WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality 2000*). D'un point de vue purement méthodologique, un troisième groupe d'enfants allaités de manière prolongée aurait pu constituer le groupe référence. La constitution de ce groupe à l'inclusion dans notre cohorte n'était cependant pas éthiquement acceptable, puisque certains enfants n'auraient alors eu accès à aucune intervention visant à réduire le risque de transmission postnatale du VIH. Nous aurions également pu comparer la survenue des événements chez les enfants allaités de façon prolongée et chez ceux sevrés précocement, mais une telle stratégie aurait introduit un biais de

survie qui nous aurait conduit à sous estimer le risque de survenue de ces événements chez les enfants allaités le plus longtemps. En effet, les enfants allaités plus de quatre mois étaient aussi ceux qui avaient survécu au-delà de cet âge.

Etant donné le niveau de soins particulièrement élevé pour le contexte d'Abidjan auquel avaient accès les enfants inclus dans notre étude, notre critère de jugement principal fut la survenue d'un problème de santé, défini comme un événement morbide validé, une hospitalisation ou un décès, plutôt que les décès ou les événements sévères uniquement. Nous pensons en effet que certains événements morbides auraient pu aboutir à une hospitalisation et/ou au décès de l'enfant dans un contexte moins protégé que dans notre étude. Nous avons donc fourni un travail important pour recueillir tous les événements morbides et valider ceux correspondants aux définitions précédemment décrites. Les mêmes critères ont été utilisés pour définir les cas parmi les enfants allaités et ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, le comité de validation de ces événements cliniques ne connaissait pas la façon dont les enfants avaient été alimentés. Comme la plupart des femmes incluses dans notre étude étaient d'un faible niveau d'éducation, nous avons élargi la définition de diarrhée fournie par l'OMS aux diarrhées associées avec des signes cliniques de déshydratation ou suffisamment graves pour nécessiter une seconde consultation dans les 72 heures. Il nous semblait en effet difficile pour les mères incluses dans notre étude de pouvoir rapporter avec précision que l'enfant avait eu au moins trois selles liquides par jour pendant au moins deux jours. Néanmoins, cette stratégie qui nous a peut être conduit à surestimer l'incidence des diarrhées dans notre étude est restée comparable entre les deux groupes et nous a permis d'estimer le différentiel de façon valide.

Notre étude a ainsi mis en évidence que l'alimentation artificielle n'était pas délétère pour la santé de l'enfant dans un contexte où les mères étaient conseillées dès la période prénatale en matière d'alimentation infantile, où elles choisissaient la façon qu'il leur semblait la plus appropriée d'alimenter leur enfant, où elles avaient accès à de l'eau potable, où les enfants étaient suivis cliniquement et nutritionnellement et où les substituts de lait maternel étaient fournis gratuitement. Etant données ces contraintes, l'alimentation artificielle n'était pas seulement sûre pour la santé de l'enfant, mais également acceptable pour les mères (plus de la moitié choisirent cette option) et faisable dans notre contexte (85% des mères étaient compliantes à cette intervention nutritionnelle). Les éléments nécessaires à la mise en place de telles interventions seront discutés dans la dernière partie de cette thèse (chapitre 5, page 171).

4.10. Croissance des enfants à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile

Nous avons également pour objectif d'évaluer la croissance des enfants en fonction des modalités d'alimentations infantiles. Des analyses intermédiaires avaient été conduites en 2002 au cours de mon DEA intitulé "Pratiques d'alimentation infantile et anthropométrie des nourrissons dans le cadre de stratégies de réduction de la transmission postnatale du VIH en Afrique". Les moyennes des z scores du poids pour l'âge, de la taille pour l'âge et du poids pour la taille, ainsi que la proportion d'enfants souffrant de retards de croissance (z score < -2) avaient été calculés chez les enfants allaités et chez ceux qui ne l'étaient pas, puis comparées entre ces deux groupes. Ces analyses avaient été réalisées à quatre mois, parmi les 141 premiers couples mère-enfant inclus dans l'étude Ditrane Plus.

Nous avons depuis approfondi notre réflexion sur cette thématique. L'évaluation de la croissance des enfants en fonction des pratiques d'alimentation infantile est complexe, et ne peut se limiter à la seule survenue des problèmes de croissance matérialisés par un z score situé sous le seuil de -2 (*WHO Working Group on Infant Growth 1995*). Une approche complémentaire consiste à étudier l'évolution des moyennes de z scores au cours du temps (*Lepage 1996*). Par ailleurs, la trajectoire de la croissance des enfants de la naissance à deux ans peut être modélisée en utilisant des modèles mixtes pour données longitudinales répétées (*Kramer 2003; European collaborative study 2005*). Cette dernière approche permettrait de comparer les trajectoires de la croissance chez les enfants allaités et les enfants non allaités en ajustant sur des facteurs de confusion potentiels, tels que par exemple le statut de l'enfant vis-à-vis de l'infection par le VIH ou le niveau socio-économique de la mère. Ces analyses sont en cours de réalisation afin d'étudier avec précision la croissance des enfants de l'étude Ditrane Plus en fonction des modalités d'alimentation infantile, entre la naissance et deux ans.

4.11. Adéquation nutritionnelle des aliments de complément en relation avec le statut nutritionnel des enfants allaités sevrés précocement

Le travail qui suit n'est pas présenté comme un critère de jugement direct des alternatives à l'allaitement maternel prolongé mais comme une étude descriptive des pratiques de sevrage induites par le projet en relation avec le risque de malnutrition des enfants.

4.11.1. Problématique de l'étude

Dans un contexte où, comme à Abidjan, l'allaitement est souvent prolongé au-delà de la première année de vie, le lait maternel est au centre de l'alimentation du jeune enfant. Il constitue l'essentiel des apports nutritionnels au cours des premiers mois de vie. Puis les aliments de compléments sont progressivement introduits pour venir compléter cet apport, avant que l'enfant ne passe au "plat familial". Dans le cadre de la réduction de la transmission postnatale du VIH, la promotion d'un sevrage précoce autour du quatrième mois de vie bouleverse ces habitudes. Ainsi, la mise en place d'un sevrage précoce pourrait avoir pour conséquence que les aliments de complément ne soient pas nutritionnellement adéquats, ce qui serait alors délétère pour le développement de l'enfant.

A chacune des visites prévues tout au long des deux ans de suivi des enfants de l'étude Ditrane Plus, les modalités d'alimentation infantile des sept derniers jours étaient systématiquement recueillies. Ces données constituent une source d'information exceptionnelle dans le contexte africain et permettent de reconstituer avec précision l'évolution des pratiques d'alimentation infantile au cours des deux premières années de vie.

Nous avons donc décrit chez les enfants allaités l'évolution des aliments consommés en précisant la fréquence à laquelle ils étaient utilisés ainsi que les âges auxquels ils étaient introduits. Ces informations nous ont également permis d'évaluer l'adéquation nutritionnelle de l'alimentation de ces enfants allaités sevrés précocement. Pour ce faire, nous avons créé un indice synthétisant diverses dimensions des pratiques d'alimentation infantile : la qualité de la source lactée fournie, la diversité alimentaire, la fréquence des repas ainsi que la fréquence à laquelle divers groupes d'aliments étaient donnés. L'association entre cet indice et le statut nutritionnel ultérieur des enfants fut ensuite étudiée.

Cette étude a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans *Pediatrics (Becquet in press-b)*. Cet article est présenté ci-après.

4.11.2. *Becquet et al. - Pediatrics - sous presse*

Becquet R, Leroy V, Ekouevi DK, Viho I, Castetbon K, Fassinou P, Dabis F, Timité-Konan M

"Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status among early weaned breastfed children born to HIV-infected mothers, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire"

Pediatrics (in press)



Background. In high HIV-prevalence resource constrained settings, exclusive breastfeeding with early cessation is one of the conceivable interventions aimed at the prevention of HIV through breastmilk. Nevertheless, this intervention has potential adverse effects such as the inappropriateness of complementary feeding taking over breastmilk. **Design.** Prospective cohort study in Abidjan, Côte d'Ivoire. **Methods.** HIV-infected pregnant women willing to breastfeed who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were offered to practice exclusive breastfeeding and initiate early cessation of breastfeeding from the fourth month to reduce breastmilk HIV transmission. Nature and ages of introductory complementary feeding were described in infants up to their first birthday by longitudinal compilation of 24 hour and seven day recall histories. These recalls were done weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and then quarterly. We created an index synthesizing the nutritional adequacy of infant feeding practices (in terms of quality of the source of milk, dietary diversity, food and meal frequencies) ranging from 0 to 12. The association of this feeding index with growth outcomes in children was investigated. **Results.** Among the 262 breastfed children included, complete cessation of breastfeeding occurred in 77% by their first birthday, with a median duration of four months. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced at age four months. The feeding index was relatively low (5/12) at age six months, mainly due to insufficient dietary diversity, but was improved in the next six months (8.5/12 at age 12 months). Inadequate complementary feeding at age six months was associated with impaired growth during the next 12 months, with a 37% increased probability of stunting. **Conclusion.** Adequate feeding practices around the weaning period are thus crucial to achieve optimal child growth. HIV-infected women should only turn to early cessation of breastfeeding when they are properly counselled to provide adequate complementary feeding taking over breastmilk. Our child feeding index could contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding around the weaning period and thus help detecting children at risk of malnutrition.

**Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status
among early weaned breastfed children born to HIV infected mothers,
ANRS 1201/1202 Ditrame Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire**

Renaud BECQUET ¹, Valériane LEROY ¹, Didier K. EKOUEVI ², Ida VIHO ², Katia CASTETBON ³, Patricia FASSINOU ⁴, François DABIS ¹, Marguerite TIMITE-KONAN ⁴, ANRS 1201/1202 Ditrame Plus study group *

1 Unité INSERM 593, Institut de Santé Publique Epidémiologie Développement - ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

2 Projet ANRS 1201/1202 Ditrame Plus, Programme PAC-CI, Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

3 Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelles, Institut de Veille Sanitaire - InVS, Paris, France

4 Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

* See appendix

Correspondence and reprint requests

Renaud BECQUET, Unité INSERM 593, Institut de Santé Publique Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France, Tel.: +33.(0)5.57.57.45.35, Fax: +33.(0)5.57.57.45.28, E-mail: Renaud.Becquet@isped.u-bordeaux2.fr

Sources of financial support

The primary sponsor of the ANRS 1201/1202 Ditrame Plus study was the Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS). Renaud BECQUET was a fellow of the French Ministry of Education, Research and Technology. Didier K. EKOUEVI was a fellow of the French charity "Ensemble contre le Sida".

Abbreviations

ANRS, Agence Nationale de Recherches sur le Sida; CI, Confidence Interval; FF, Formula Feeding; HAZ, Height-for-Age z score; HIV, Human Immunodeficiency Virus; SD, Standard Deviation; WAZ, Weight-for-Age z score; WHZ, Weight-for-Height z score; WHO, World Health Organization.

Running title

HIV, early weaning and complementary feeding adequacy

Word count

Abstract: 351 words. Manuscript: 4432 words, 3 tables, 3 figures, 34 references

ABSTRACT

Background. In high HIV-prevalence resource constrained settings, exclusive breastfeeding with early cessation is one of the conceivable interventions aimed at the prevention of HIV through breastmilk. Nevertheless, this intervention has potential adverse effects such as the inappropriateness of complementary feeding taking over breastmilk.

Design. Prospective cohort study in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods. HIV-infected pregnant women willing to breastfeed who had received a perinatal antiretroviral prophylaxis were offered to practice exclusive breastfeeding and initiate early cessation of breastfeeding from the fourth month to reduce breastmilk HIV transmission. Nature and ages of introductory complementary feeding were described in infants up to their first birthday by longitudinal compilation of 24 hour and seven day recall histories. These recalls were done weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and then quarterly. We created an index synthesizing the nutritional adequacy of infant feeding practices (in terms of quality of the source of milk, dietary diversity, food and meal frequencies) ranging from 0 to 12. The association of this feeding index with growth outcomes in children was investigated.

Results. Among the 262 breastfed children included, complete cessation of breastfeeding occurred in 77% by their first birthday, with a median duration of four months. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced at age four months. The feeding index was relatively low (5/12) at age six months, mainly due to insufficient dietary diversity, but was improved in the next six months (8.5/12 at age 12 months). Inadequate complementary feeding at age six months was associated with impaired growth during the next 12 months, with a 37% increased probability of stunting.

Conclusion. Adequate feeding practices around the weaning period are thus crucial to achieve optimal child growth. HIV-infected women should only turn to early cessation of breastfeeding when they are properly counselled to provide adequate complementary feeding taking over breastmilk. Our child feeding index could contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding around the weaning period and thus help detecting children at risk of malnutrition.

Medical subject headings: Africa; breast feeding; disease transmission, vertical; HIV infections; infant nutrition; nutritional status

The World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund have recently advocated for increased commitment to appropriate feeding practices for all infants and young children in order to achieve optimal growth, development and health (1). As a global public health recommendation, international guidelines stress that infants should be exclusively breastfed for six months, then frequent and on-demand breastfeeding should continue to 24 months and should be coupled with the gradual introduction of complementary feeding adapted to the child's requirements and abilities (2).

Nevertheless, this issue is particularly complex in high human immunodeficiency virus (HIV) prevalence resource constrained settings where HIV infected pregnant women face a dilemma regarding the feeding practices of their forthcoming infant (3). Indeed, in these settings where breastfeeding is widely practiced and usually prolonged one year after birth, the overall risk of HIV transmission through breastmilk was estimated to be 8.9 new cases per 100 child-years of breast-feeding (4). Several nutritional strategies are conceivable in urban settings to reduce this risk (5). One of them consists in the combined promotion of exclusive breastfeeding and early cessation of breastfeeding. Indeed, the shorter the breastfeeding period, the lower the cumulative risk of HIV transmission through breastmilk (6). Moreover, some observational evidence shows that exclusive breastfeeding carries a lower postnatal risk of transmission of HIV than breastfeeding with early introduction of other fluids or foods (7-9).

To be fully assessed, the benefits of such a nutritional intervention in terms of reduction of postnatal HIV transmission have to be balanced with their potential risks for infant health. Indeed, this nutritional intervention could also have potential adverse effects. One of these was that complementary feeding taking over breastmilk would not be nutritionally appropriate, whereas international guidelines stress that such a strategy should be coupled with the introduction of nutritionally adequate and safe complementary foods (10, 11).

We launched in 2001 a research study aimed at the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire, proposing to HIV-infected pregnant women willing to breastfeed to do it exclusively and to initiate early weaning (12). We had previously shown that among these breastfeeding mothers, the median duration of breastfeeding was reduced to four months, which was shorter than it was usually practiced in this population (13-15).

The purpose of our study was first to describe the nature and ages of introduction of complementary feeding among early weaned breastfed infants up to their first birthday ; and second to assess the nutritional adequacy of these complementary foods by creating a child feeding index, and to investigate its association with child nutritional status.

MATERIALS AND METHODS

Study area and population

The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study was conducted in Abidjan, the economic capital of Côte d'Ivoire. From March 2001 to March 2003, any pregnant woman, aged at least 18, attending one of the selected prenatal clinics and living within the limits of Abidjan was offered pre-test-counselling and HIV testing. Women who tested positive were offered to enter the study from 32 weeks of gestation after having been explained the objectives of the study, accepted the study protocol and signed an informed consent (16, 17).

Research design

Within this open-labelled cohort, women received a short peri-partum antiretroviral drug combination (12). Two nutritional interventions were hierarchically and systematically proposed to the women during prenatal visits (13). The first strategy consisted in complete avoidance of breastfeeding by providing artificial milk from birth. The second option consisted in practicing exclusive breastfeeding with the aim to obtain complete cessation of breastfeeding between three and four months of age. Breastfeeding women were encouraged to cup-feed their infants when initiating weaning. In all cases, replacement feeding until nine months of age as well as the material needed were provided free of charge and the staff supported the choice expressed by the women and counselled them accordingly.

Follow-up procedures

From birth up to the second birthday, 19 visits were scheduled for clinical, biological, nutritional and psychosocial follow-up of both mothers and infants. Mother-infant pairs were seen on study sites at birth, two days after delivery, weekly until six weeks of age, monthly until nine months of age, and every three months until the second birthday. Services dispensed by the study team were also available whenever needed between scheduled visits. All transport costs were reimbursed and all care expenses related to any clinical event were entirely supported by the project.

Nutritionists counselled individually the women on study sites about infant feeding practices whenever needed. Collective sessions were organized to help mothers to correctly position their baby to the breast, to reiterate the benefits of exclusive breastfeeding, how safely prepare artificial feeding, initiate weaning, use appropriate complementary feeding or cook the baby food.

At each scheduled visit, anthropometric measurements including height and weight were taken by trained staff according to standard procedures (18).

Collection of infant feeding practices

At each scheduled visit, infant feeding practices were recorded via structured questionnaires by trained social workers who were not involved in nutritional counselling. Women were asked if their child had been given breastmilk, artificial milk or both since the last visit. Fluids and foods other than breastmilk or artificial milk were also documented using a 24 hour and a seven day recall history. Social workers went over a detailed list of commonly used fluids or foods. Women were asked if these fluids, foods or some other items not listed had been given in the previous seven days, and if so how many times on the day before (24 hour recall history) and how frequently in the past seven days.

Infants were classified at each scheduled visit as exclusively or predominantly breastfed, mixed fed or artificial fed using these recall histories (19). Being exclusively breastfed from birth at a given time meant having been classified in this category at all the preceding visits since birth. We used the following WHO definitions to allow a better comparability of results between studies. Exclusive breastfeeding means giving a child no other food or drink, including no water, in addition to breastfeeding with the exception of medicines, vitamin drops or syrups, and mineral supplements (20). Predominant breastfeeding means breastfeeding a child but also giving small amounts of water or water based drinks. Neither food-based fluid nor solid food are allowed under this definition (20). Artificial feeding means feeding a child on artificial feeds (including infant formula and powdered animal milk), and not breastfeeding at all (21). Mixed feeding means breastfeeding while giving non-human milk such as infant formula or food-based fluid or solid food (22).

We defined the weaning process as the period from the introduction of the first weaning food till complete cessation of breastfeeding. We defined baby food as cereal based baby food enriched with powdered animal milk. The term weaning food was used for all solid foods and/or any breastmilk substitutes (such as infant formula).

Child feeding index

To assess the nutritional adequacy of complementary feeding, we created an index synthesizing multiple dimensions of child feeding practices on the basis of both current infant feeding recommendations and Ruel and Menon previous work on the subject (2, 10, 23). This child feeding index was adapted to the context of the Ditrane Plus study, where women were encouraged to exclusively breastfeed during four months, then replace breastmilk by formula feeding until nine months of age. From weaning initiation, women were also encouraged to provide milk sources to their infant through baby food enriched with powdered animal milk, and

dairy products. The scoring system used to create the child feeding index at ages six, nine and 12 months is detailed in table 1. The more positive the nutritional practices were, the higher scores assigned were. This index was a summation of four sub-scores which are detailed below, and ranged from 0 to 12.

TABLE 1. Scoring system used to create the child feeding index for children at each age.

	Age 6 Months	Age 9 Months	Age 12 Months
Source of Milk (past 24 hours)	Breastmilk = 1 FF - correct amount * = 1 FF - wrong amount = 0 Baby food or dairy product = 1	Breastmilk = 1 FF - correct amount † = 1 FF - wrong amount = 0 Baby food or dairy product = 1	Breastmilk = 1 FF = 1 Baby food = 1 Dairy product = 1
<i>Sub-score 1</i>	<i>Maximum = 2</i>	<i>Maximum = 2</i>	<i>Maximum = 2</i>
Dietary diversity (past 24 hours)	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1	Baby food or dairy product = 1 Vegetables or fruits = 1 Tubers or starchy food = 1 Meat or fish or egg = 1
<i>Sub-score 2</i>	<i>Maximum = 4</i>	<i>Maximum = 4</i>	<i>Maximum = 4</i>
Food frequency (past 7 days)	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-2 times in past 7 days = 0.5 3 times or more in past 7 days = 1	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-3 times in past 7 days = 0.5 4 times or more in past 7 days = 1	For each of: baby food/dairy product, vegetables/fruits, tubers/starchy food, meat/fish/egg 0 times in past 7 days = 0 1-3 times in past 7 days = 0.5 4 times or more in past 7 days = 1
<i>Sub-score 3</i>	<i>Maximum = 4</i>	<i>Maximum = 4</i>	<i>Maximum = 4</i>
Meal frequency (past 24 hours)	0 meals a day = 0 1 meal a day = 1 2 or more meals a day = 2	0 meals a day = 0 1-2 meals a day = 1 3 or more meals a day = 2	0 meals a day = 0 1-2 meals a day = 1 3 or more meals a day = 2
<i>Sub-score 4</i>	<i>Maximum = 2</i>	<i>Maximum = 2</i>	<i>Maximum = 2</i>
Total score ‡	Maximum = 12	Maximum = 12	Maximum = 12

FF: formula feeding ; baby food: cereal based baby food enriched with powdered animal milk

* at least equivalent to the amount of two 210 mL feeds ; † at least equivalent to the amount of one 210 mL feed ; ‡ sum of sub-scores 1 to 4

A source of milk score was created on the basis of the foods containing milk consumed by the child in the previous 24 hours. Nutritionally speaking, breastfeeding was the best practice. But on the other hand, breastfeeding beyond six months of age is associated with an increased risk of postnatal transmission of HIV, which needs to be taken into account in the appropriateness of this practice. A score of “1” was thus assigned to breastfed children. In our context where non-breastfeeding carried a much lower risk of HIV transmission, we decided to assign the same positive score to formula fed children, but only when the women reported to have prepared the correct amounts of feeds. Cereal based baby foods enriched with powdered animal milk and dairy products were considered as substantial sources of milk and thus assigned positive scores.

A dietary diversity score was created on the basis of the number of food groups consumed by the child in the previous 24 hours. Emphasis was made on animal products as meat, fish and eggs on the one hand, and products containing animal milk (dairy products and baby food) on the other hand and constituted two food groups. Vegetables and fruits which are important sources of

vitamins and are rich in dietary fibre, and tubers, grain and starchy foods which are staple diet in this setting constituted another two food groups. Considering that all of these food groups were essential to ensure a high dietary diversity, a score of “1” was assigned to each of them.

A food frequency score was based on the number of days the children consumed each of these food groups in the previous week. The scoring depends on the age of the child and is detailed in table 1.

A meal frequency score was based on the number of meals (complementary foods) in the previous 24 hours. A maximum score of “2” was given to children who had received complementary feeding at least twice a day at age six months, and at least three times a day at ages nine and 12 months.

Statistical analysis

The following analyses were conducted among women whose live-born infant was initially classified as breastfed using the recall history obtained at the day two visit.

The probability of being breastfed was calculated from birth until one year of age, using the Kaplan Meier method. We also detailed the proportion of children who were in each feeding category at given ages.

The proportion of children who were ever fed each food item from birth up to 12 months of age and the median ages of introduction of these food items were calculated. For each food item and for each monthly or quarterly visit from birth up to 12 months of age, we reported the proportion of children who had been given this food item at least once in the previous week.

The mean and median values of the child feeding index were calculated at ages six, nine and 12 months. At each of these ages, the index was grouped into terciles to form three categories of child feeding practices: low, average or high, in order to assess the nutritional adequacy of complementary feeding.

The relationship between these three nutritional categories and long-term growth outcomes in children was also investigated. For this purpose, weight-for-age, height-for-age, and weight-for-length z scores were calculated on the basis of the sex- and age-specific growth charts references developed by the National Center for Health Statistics and the Centers for Disease Control and recommended for international use by WHO (24-26). The z score or standard deviation (SD) unit is defined as the difference between the value for an individual and the median value of the reference population for the same age or height, divided by the standard deviation of the reference population.

The mean z score were presented at ages nine, 12 and 18 months and compared between children with a low vs. an average or high index at age six months, and a low or average vs. a high index at ages nine and 12 months.

The cumulative probability of being stunted (defined as height-for-age z scores inferior to -2 SD) at least once from age seven months to age 18 months was compared between children with a low vs. an average or high index at M6, using the Kaplan-Meier technique (27, 28). Multivariate analysis used Cox's proportional-hazard models. This approach allowed for adjusting this comparison on potential confounding variables: maternal education, type of housing, low birth weight (<2500g) and paediatric HIV status (time dependant variable).

All statistical analyses were carried out with the use of SAS software (version 8.2; SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Ethical permissions

The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study was granted ethical permission in Côte d'Ivoire from the ethical committee of the National AIDS Control Programme, and in France from the institutional review board of the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS). As part of the Ditrane Plus programme, the study presented here was included in the institutional review board approval.

RESULTS

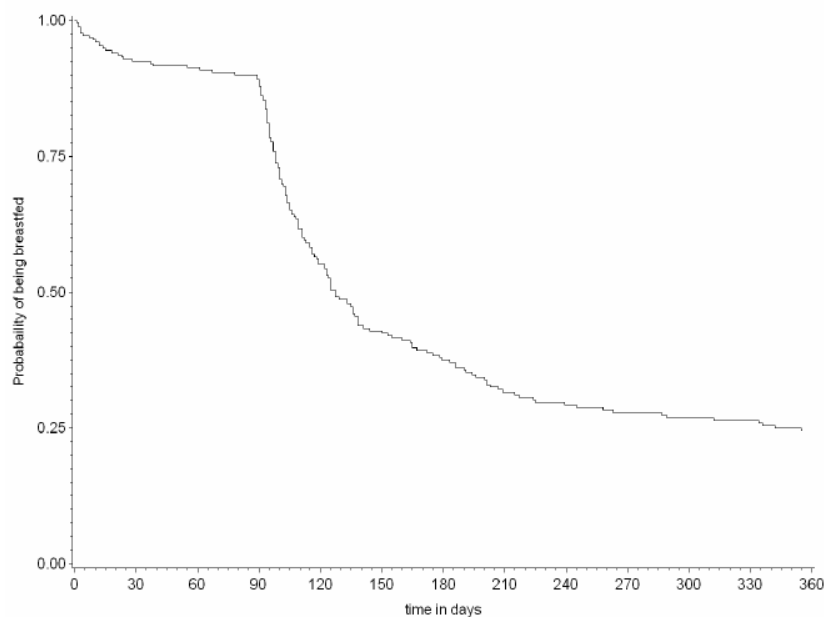
Baseline study population characteristics

Among the 557 mothers included in the Ditrane Plus study who delivered a live birth, 262 (47 percent) initiated breastfeeding and constituted the breastfeeding group for the present analysis. Overall, 47 percent of these breastfeeding women were illiterate, 70 percent lived with their partner, all but eight had electricity at home, and all had at least access to tap water in their yard. Three quarter of them lived in a typical shared housing with several houses organized around a yard where inhabitants live in crowded accommodation and share kitchen and restroom.

Breastfeeding characteristics

At 12 months of age, 77 percent of these mothers had completely ceased breastfeeding. Complete cessation of breastfeeding occurred in median 4 months after delivery (Interquartile-range: 3, 5). The probabilities of being breastfed from birth until one year of age are represented on figure 1.

FIGURE 1. Kaplan-Meier probability of being breastfed. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



The majority of infants (60 percent) were predominantly breastfed from birth to age three months. At four months of age, 39 percent of the infants were mixed fed, 30 percent were predominantly breastfed, 8 percent were exclusively breastfed while the remainders were not breastfed any more. At this age, 83 percent of the mixed fed children were in the process of being weaned and were thus receiving both infant formula and breastmilk. From six months of age, most of the infants

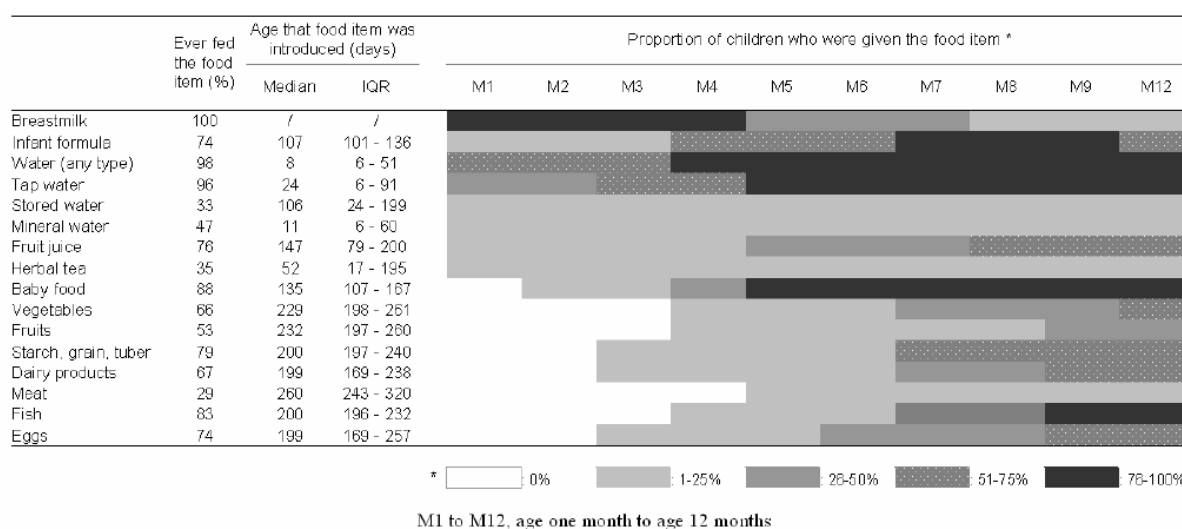
were not breastfed any more and received artificial feeding instead, while the remaining breastfed infants were essentially mixed fed.

Within our cohort, the cumulative probabilities of being exclusively breastfed from birth were 0.18 (95 percent confidence interval (CI): 0.13, 0.22), 0.10 (0.06, 0.13) and 0.01 (0, 0.02) at ages one, three and six months respectively. As detailed on figure 2, this low prevalence of exclusive breastfeeding could be explained by early common introduction of fluids such as water (essentially tap water, but use of mineral water was also relatively common early in life). Indeed, 98 percent of the infants had ever been given water from 8 days of age in median. Other fluids such as herbal tea or fruit juice were widely used but introduced later, i.e. in median 12 weeks and five months after birth respectively.

Ages of introduction and use of several food items

The proportion of children who had ever been given each item of a selection of food items, the age of introduction of each food item as well as the proportion of children who were given it at several ages are represented on figure 2. Most of the complementary foods were introduced within the seventh month of life, except for baby food and infant formula that were introduced earlier, i.e. around the median age of complete cessation of breastfeeding. Less than a third of infants had been given meat by their first birthday, but fish and eggs were widely used in this population, indeed respectively 83 percent and 74 percent of the children had received these food items by their first birthday.

FIGURE 2. Proportion of children who were given commonly used food items from birth up to age 12 months. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



Child feeding index and its relation to child growth

The values of the child feeding index at ages six, nine and 12 months are detailed in table 2.

TABLE 2. Child feeding index scores at ages six, nine and twelve month. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005.

	Age 6 Months		Age 9 Months		Age 12 Months	
Source of Milk (past 24 hours)	Breastfeeding	35%	Breastfeeding	24%	Breastfeeding	23%
	FF - correct amount	52%	FF - correct amount	62%	FF	54%
	FF - wrong amount	12%	FF - wrong amount	12%	Baby food / dairy product *	23%
	Baby food / dairy product *	1%	Baby food / dairy product *	2%		
Sub-score value †	1.63 (0.53)		1.73 (0.47)		1.65 (0.58)	
Dietary diversity (past 24 hours)	Baby food / dairy product	76%	Baby food / dairy product	87%	Baby food / dairy product	83%
	Vegetables / fruits	5%	Vegetables / fruits	41%	Vegetables / fruits	52%
	Tubers / starchy food	3%	Tubers / starchy food	46%	Tubers / starchy food	50%
	Meat / fish / egg	14%	Meat / fish / egg	78%	Meat / fish / egg	89%
Sub-score value †	0.98 (0.71)		2.51 (1.11)		2.75 (1.06)	
Food frequency (past 7 days)	3 times or more of:		4 times or more of:		4 times or more of:	
	Baby food / dairy product	74%	Baby food / dairy product	82%	Baby food / dairy product	77%
	Vegetables / fruits	2%	Vegetables / fruits	33%	Vegetables / fruits	45%
	Tubers / starchy food	3%	Tubers / starchy food	45%	Tubers / starchy food	52%
Meat / fish / egg	8%	Meat / fish / egg	70%	Meat / fish / egg	82%	
Sub-score value †	0.90 (0.64)		2.49 (1.08)		2.70 (1.12)	
Meal frequency (past 24 hours)	0 meal	21%	0 meal	5%	0 meal	3%
	1 meal	15%	1-2 meals	57%	1-2 meals	55%
	2 or more meals	64%	3 or more meals	38%	3 or more meals	42%
Sub-score value †	1.41 (0.82)		1.32 (0.57)		1.39 (0.54)	
Total score †	4.93 (2.29)		8.06 (2.47)		8.49 (2.55)	
	‡ 6 (5-6)		‡ 8.5 (7-9)		‡ 9 (7.5-10)	

FF: Formula feeding ; * baby food or dairy product only i.e. no breastmilk nor formula feeding ; † mean (standard deviation) ; ‡ median (33rd percentile - 66th percentile)

At all ages, all of the four sub-score values ranged from zero to the maximum possible value, namely two or four. At age six months, the mean values of the source of milk and meal frequency scores were satisfactory (1.63/2 and 1.41/2, respectively), whereas the dietary diversity and food frequency scores were low (inferior to 1/4), leading to a relatively low child feeding index score with a mean around 5 out of 12. At nine and twelve months of age, the dietary diversity and food frequency were more adequate (superior to 2.5/4), resulting to a considerably improved child feeding index. No statistically significant association were found at any of the three ages between maternal socio-demographic characteristics and the child feeding index categories (low, average or high).

As shown in table 3, a low compared to an average or high child feeding index score at age six months was associated with a significantly lower mean height-for-age z score at ages 12 and 18 months, and a lower mean weight-for-age z score at ages nine, 12 and 18 months. No statistically significant associations were found between the values of the child feeding index at ages nine and 12 months and the z score values in the subsequent months. Very similar results were obtained

when excluding HIV-infected children (data not shown). Given the relatively small number of HIV-infected children, they were not examined as a separate stratum.

TABLE 3. Relationship between mean Height-for-Age z score, Weight-for-Age z score and Weight-for-Height z score and child feeding index scores, at given ages. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005.

	Mean z score at age 9 Months			Mean z score at age 12 Months			Mean z score at age 18 Months		
	HAZ	WAZ	WHZ	HAZ	WAZ	WHZ	HAZ	WAZ	WHZ
Child feeding index score at M6									
low	-1.10	-1.13	-0.04	-1.11	-1.62	-0.57	-1.07	-1.67	-0.77
average or high	-0.78	-0.80	0.10	-0.77	-1.23	-0.38	-0.67	-1.24	-0.59
<i>p-value</i> *	0.10	0.04	0.41	0.04	0.03	0.31	0.01	0.02	0.30
Child feeding index score at M9									
low or average				-0.95	-1.47	-0.54	-0.88	-1.47	-0.72
high				-0.76	-1.17	-0.28	-0.70	-1.22	-0.49
<i>p-value</i> *				0.27	0.12	0.17	0.31	0.19	0.21
Child feeding index score at M12									
low or average							-0.88	-1.47	-0.70
high							-0.79	-1.33	-0.60
<i>p-value</i> *							0.61	0.50	0.56

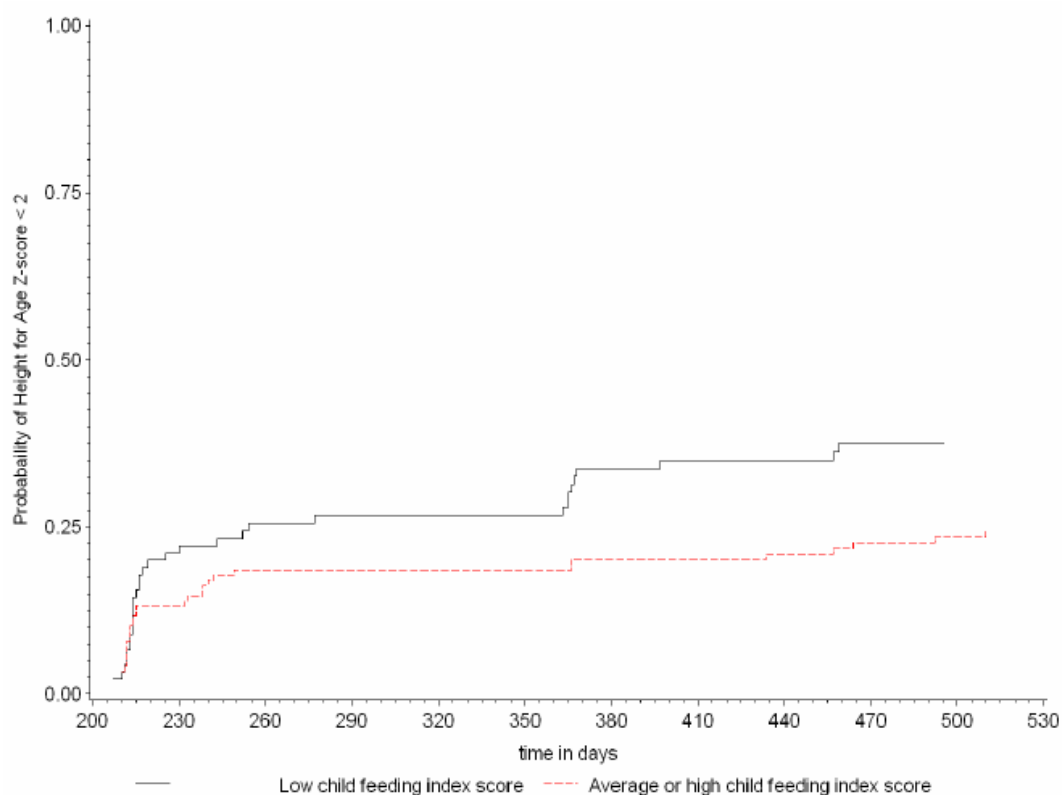
HAZ, Height-for-Age z score; WAZ, Weight-for-Age z score; WHZ, Weight-for-Height z score

* Student t-test on the equality of means

The relationship between the child feeding index score at age six months and the cumulative probability of stunting in the following year was further investigated and detailed on figure 3.

Children with a low child feeding index score at age six months had a 37 percent increased risk of being stunted at least once from ages seven to 18 months compared to those with an average or high index ($p=0.03$). This association was even stronger after adjustment on variables potentially linked to this growth outcome. Indeed, in a multivariate analysis, the occurrence of stunting was significantly associated with a low child feeding index at age six months (relative risk: 1.5, 95% CI: 1.1-2.0), the diagnosis of paediatric HIV infection (13.9, 10.3-19.0) and mother's illiteracy (1.6, 1.2-2.1). But it was not associated with low birth weight (1.1, 0.6-2.0) or the fact of living in a typical shared housing (1.0, 0.9-1.3).

FIGURE 3. Kaplan-Meier cumulative probability of height-for-Age z score <-2 from age 7 months to age 18 months according to child feeding index score at age 6 months. Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2005 (N=262).



Kaplan Meier probability (95%CI) of Height-for-Age z score <-2

	Age 9 months	Age 12 months	Age 18 months
Low child feeding index score at age 6 months	0.26 (0.17,0.34)	0.30 (0.20,0.40)	0.39 (0.29,0.49)
High or average child feeding index score at age 6 months	0.18 (0.12,0.26)	0.20 (0.13,0.27)	0.24 (0.17,0.32)
Overall unadjusted relative risk among children with low compared to children with high or average child feeding index score	1.37 (95% CI: 1.05-1.86), p=0.03		
Overall adjusted relative risk among children with low compared to children with high or average child feeding index score *	1.49 (95% CI: 1.09-2.05), p=0.01		

* adjusted on maternal education, type of housing, birth weight and paediatric HIV status (time dependant variable), Cox regression model

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to prospectively describe the nature and ages of introduction of complementary feeding, detail the adequacy of these complementary foods and its implications on nutritional status among early weaned breastfed children born to HIV infected mothers in an urban African context.

Within the Ditrane Plus study, complete breastfeeding cessation was obtained around the fourth month of age, after a short (nine days in median) transition period of mixed feeding when breastmilk and infant formula were simultaneously given to the infant (13). After this weaning process, breastfeeding was replaced by infant formula and baby food enriched with powdered animal milk, allowing thus to cover the nutritional requirements in terms of source of milk. However, the dietary diversity was not appropriate in the very first months following this weaning process. Indeed, fruits, vegetables and staple or animal products such as fish, meat, or eggs were introduced later, from the seventh month of age in median. Moreover, infant feeding practices during the critical period around the weaning process appeared to be a predictor of the future child nutritional status. Indeed, inadequate complementary feeding at age six months was strongly associated with impaired growth and increased probability of stunting during at least the next 12 months. This could indicate a critical importance of this age concerning the development of the child. After this crucial period of transition, the nutritional adequacy of complementary feeding was considerably improved to cover the nutritional needs of most of the children at ages nine and 12 months. As a result, the values of the child feeding index at these later ages were not associated any more with growth outcomes in the subsequent months. This nutritional adequacy improvement could be explained by the continuous nutritional counselling provided by the study team, but also by the fact that women in Abidjan are more accustomed to weaning from nine months of age rather than earlier (15). It is however also possible that the child feeding index was not as sensitive at detecting infants receiving inadequate complementary feeding at ages nine and 12 months as it was at age six months.

We had previously reported that the women included in the Ditrane Plus cohort were quite representative of the general population of Abidjan as they had been recruited among all attendees of community run health facilities located in poor areas, with no other selection criteria than being HIV infected, at least 18 years old, and having accepted the study protocol (12, 13). Given this resource-limited environment, breastmilk substitutes (infant formula) were provided for free from

the initiation of the weaning process until nine months of age completed. This needs to be taken into account as it contributed to the nutritional accuracy of the source of milk provided to the infants.

This prospective study provided detailed information on infant feeding practices from birth with a reasonably high level of precision. Indeed, emphasis was made on the collection of nutritional data with the use of standardized forms to perform the recall histories, the frequent visits scheduled over the follow-up period and interviews conducted by trained health care workers other than those who counseled the women on infant feeding practices. This strategy minimized the maternal recall bias that could have impaired the estimation of the complementary feeding characteristics (29, 30). The fact that the previous week of food consumption is not necessarily representative of long-term usual feeding practices might constitute another limitation. Indeed, food could have been introduced in intervals not covered by the interviews, which could have overestimated the age this food was introduced. Nevertheless, all complementary foods were introduced during the first nine months of age, a period when interviews were conducted at least once a month, which contributed to minimize this limitation. Moreover, the longitudinal and regular compilation of several 24 hour and seven day recall histories tends to reliably reflect the feeding pattern all over the study period.

Assessing the nutritional adequacy of complementary feeding is complex as qualitative (food diversity, food frequency) but also quantitative (number of meals, exact amount of each food group, nutrient intakes, total energy intake, vitamin coverage) dimensions of infant feeding practices need to be taken into account. The child feeding index we used was essentially qualitative and could have been improved by assessing quantitative dimensions of child feeding practices. Nevertheless, this evaluation would have been difficult in a context where most of the mothers were illiterate. Moreover, it would have been unpractical as the recall histories already lasted half an hour, in a study with multiple judgment criteria where mothers had also to be interviewed by a clinician for their child and for their own health at each visit.

We believe that thanks to this child feeding index, our study provides a reliable longitudinal view of the evolution of both characteristics and nutritional adequacy of infant feeding practices among early weaned breastfed children. Moreover, this study highlights the critical period when such an index could be a predictor of the future child growth outcomes.

The relationship between the different categories of the child feeding index and the nutritional status of the children was assessed using anthropometric indices. The cumulative probability of

low height-for-age was assessed as it reflects a process of failure to reach linear growth potential as a result of suboptimal health and/or nutritional conditions (28). As stunting is a severe event in low income countries, especially when it starts early in infancy (31), our intent was to detect the proportion of infants exposed at least once to this risk. This analysis was coupled with the estimations of the mean z-scores. We believe the analysis of the trajectory of height or weight for age would have been more difficult to interpret. Indeed, a relatively high standard of care was proposed within our study: closed clinical and nutritional follow-up adapted to the child age and free provision of care. Children presenting a z-score below -2SD were consequently expected to be clinically and nutritionally managed which would have positive consequences on growth velocity.

We assumed poor growth was a consequence of the nutritional inadequacy of the complementary feeds. Poor growth could also come from illness associated with not receiving the immune protection from breastmilk. However, the relationship between infant feeding practices and the occurrence of interim illness is difficult to interpret because of a reverse causation bias (32). In addition, poor growth could come from receiving contaminated foods. All the women included in the study had access to tap water. But as two thirds of them lived in typical shared housing, the tap was mainly outside home. It had been previously reported that the quality of municipal water in Abidjan was rather good, but that household water storage was a common practice that contributed to contaminate drinking water (33). Within our study, women were encouraged to avoid water storage, but a third of them reported to have ever given stored water to their child (figure 2). Such a practice might have had adverse consequences on infant health.

Several studies conducted in resource-constrained countries, where breastfeeding was long-term prolonged, had underlined that the protection against mortality provided by breastmilk tended to decline with age and was probably due to both lower breastmilk intakes and inaccurate complementary feeding (32, 34). Our study provides useful knowledge on this issue in the context of a nutritional intervention aimed at the prevention of HIV through breastmilk, underlying that adequate feeding practices around the weaning period appear to be crucial to achieve optimal child growth. In resource-limited countries, HIV infected women should therefore only turn to early cessation of breastfeeding when they are counselled to provide to their child adequate complementary feeding taking over breastmilk. In this context, we thus strongly believe that emphasis should be made on innovative ways to properly counsel women on infant feeding so that the public health messages could be adapted to their individual situations.

Ideally, the child feeding index presented here could be routinely used, especially around the weaning period, in order to contribute to the assessment of the nutritional adequacy of complementary feeding. This index could thus help detecting children at risk of malnutrition who need to be managed with an appropriate and reinforced nutritional counselling. Nevertheless, other prospective studies are needed to fully assess the accuracy of this child feeding index to early detect children at risk of malnutrition in other settings and circumstances.

APPENDIX

Composition of the ANRS 1201/1202 Ditrime Plus Study Group

Principal Investigators: François Dabis, Valériane Leroy, Marguerite Timite-Konan, Christiane Wellfens-Ekra. Coordination in Abidjan: Laurence Bequet, Didier K. Ekouevi, Besigin Tonwe-Gold, Ida Viho. Methodology, biostatistics and data management: Gérard Allou, Renaud Becquet, Katia Castetbon, Laurence Dequae-Merchadou, Charlotte Sakarovitch, Dominique Touchard. Clinical team: Clarisse Amani-Bosse, Ignace Ayekoe, Gédéon Bédikou, Nacoumba Coulibaly, Christine Danel, Patricia Fassinou, Apollinaire Horo, Ruffin Likikouët, Hassan Toure. Laboratory team: André Inwoley, François Rouet, Ramata Touré. Psycho-social team: Héléne Agbo, Hortense Aka-Dago, Hermann Brou, Annabel Desgrées-du-Loû, Alphonse Sihé, Annick Tijou-Traoré, Benjamin Zanou. Scientific Committee: Stéphane Blanche, Jean-François Delfraissy, Philippe Lepage, Laurent Mandelbrot, Christine Rouzioux, Roger Salamon

Conflict of interest

None of the authors had any conflict of interest to declare.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the women and children who accepted to participate in the Ditrime Plus study. We particularly thank the Ditrime Plus staff in Abidjan for assistance in conducting the study, especially Suzanne Kouadio and Zénica Goulheon who were in charge of infant feeding counseling.

REFERENCES

1. WHO, UNICEF. Global Strategy: Breastfeeding critical for child survival. In; 2004.
2. Linkages project. Recommended feeding and dietary practices to improve infant and maternal nutrition. Washington D.C., USA: USAID & Academy for Educational Development; 1999.
3. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff E, Nkengasong J, Read J, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):196-202.
4. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS). Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2004;189(12):2154-2166.
5. Rollins N, Meda N, Becquet R, Coutoudis A, Humphrey J, Jeffrey B, et al. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breast-feeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(2):188-195.
6. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Van De Perre P, Greenberg AE, et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa. *AIDS* 2003;17(10):1493-1501.
7. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *South African Vitamin A Study Group. Lancet* 1999;354(9177):471-6.
8. Coutoudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001;15(3):379-87.
9. Iliff P, Piwoz E, Tavengwa N, Zunguza C, Marinda E, Nathoo K, et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS* 2005;19(7):699-708.
10. WHO. Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1998.
11. WHO. Report of the expert consultation of the optimal duration of exclusive breastfeeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Dept. of Nutrition for Health and Development; 2001 28-30 March 2001.

12. Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of Zidovudine, Lamivudine and single-dose Nevirapine to prevent peripartum transmission of HIV. The ANRS 1201/1202 Ditrane Plus study, Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2005;19(3):309-18.
13. Becquet R, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovitch C, Toure H, Castetbon K, et al. Acceptability of exclusive breastfeeding with early cessation to prevent HIV transmission through breastmilk, ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* (in press).
14. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16(4):631-41.
15. Becquet R, Castetbon K, Viho I, Ekouevi DK, Bequet L, Ehouo B, et al. Infant feeding practices before implementing alternatives to prolonged breastfeeding to reduce HIV transmission through breastmilk in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Trop Pediatr* 2005:fmi050 (electronic publication ahead of print).
16. Ekouevi DK, Leroy V, Viho A, Bequet L, Horo A, Rouet F, et al. Acceptability and uptake of a package to prevent mother-to-child transmission using rapid HIV testing in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2004;18(4):697-700.
17. Ekouevi DK, Becquet R, Bequet L, Viho I, Tonwe-Gold B, Dabis F, et al. Obtaining informed consent in HIV-1 infected pregnant women participating in a PMTCT study in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004;18(10):1486-8.
18. Cogill B. Anthropometric indicators measurement guide. Washington, D.C., USA: Food and Nutrition technical Assistance Project, Academy for Educational Development; 2003.
19. Gaillard P, Piwoz E, Farley TM. Collection of standardized information on infant feeding in the context of mother-to-child transmission of HIV. *Stat Med* 2001;20(23):3525-37.
20. WHO. Indicators for assessing breast-feeding practices : report of an informal meeting. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1991.
21. WHO, UNICEF. Breastfeeding counselling, a training course. Geneva, Switzerland & New York, USA: world Health Organization & United Nations Children's Fund; 1993.
22. WHO, UNICEF, UNAIDS. HIV and infant feeding: a review of HIV transmission through breastmilk. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, United Nations Children's Fund & United Nations program on HIV/AIDS; 1998.

23. Ruel MT, Menon P. Child feeding practices are associated with child nutritional status in Latin America: innovative uses of the demographic and health surveys. *J Nutr* 2002;132(6):1180-7.
24. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55(4):489-98.
25. WHO Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):165-74.
26. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics* 2002;109(1):45-60.
27. WHO working group on the purpose use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ* 1986;64(6):929-41.
28. WHO expert committee on physical status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series; 854: World Health Organization; 1995.
29. Piwoz EG, Creed de Kanashiro H, Lopez de Romana G, Black RE, Brown KH. Potential for misclassification of infants' usual feeding practices using 24-hour dietary assessment methods. *J Nutr* 1995;125(1):57-65.
30. Bland RM, Rollins NC, Solarsh G, Van den Broeck J, Coovadia HM. Maternal recall of exclusive breast feeding duration. *Arch Dis Child* 2003;88(9):778-83.
31. Waterlow JC, Ashworth A, Griffiths M. Faltering in infant growth in less-developed countries. *Lancet* 1980;2(8205):1176-8.
32. Habicht JP, DaVanzo J, Butz WP. Does breastfeeding really save lives, or are apparent benefits due to biases? *Am J Epidemiol* 1986;123(2):279-90.
33. Dunne EF, Angoran-Benie H, Kamelan-Tano A, Sibailly TS, Monga BB, Kouadio L, et al. Is drinking water in Abidjan, Cote d'Ivoire, safe for infant formula? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(4):393-8.
34. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000;355(9202):451-455.

4.11.3. *Interprétation des résultats*

Nous avons donc étudié les caractéristiques des aliments de complément donnés aux enfants allaités de l'étude Ditrane Plus entre six mois et un an. Dans ce contexte où la durée médiane d'allaitement était de quatre mois seulement et moyennant un conseil nutritionnel actif, les apports lactés étaient satisfaisants d'un point de vue nutritionnel entre six mois et un an : le lait artificiel était donné en quantité appropriée à la majorité des enfants, et couplé avec des bouillies enrichies en lait chez plus de huit enfants sur dix. Ainsi, les enfants ont eu accès à une source d'alimentation lactée appropriée, et ce malgré la mise en œuvre effective du sevrage précoce.

Le suivi longitudinal prospectif de cette cohorte d'enfants allaités sevrés précocement nous a permis de décrire les âges d'introduction des différents aliments et d'étudier ainsi l'adéquation nutritionnelle des aliments de complément. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la diversité alimentaire n'était pas parfaitement appropriée à six mois, les enfants étant généralement nourris à base de lait et de bouillies qui n'étaient pas encore enrichies avec des légumes, des tubercules, des fruits ou d'autres sources de protéines animales (poisson, viande, œufs). Ces autres catégories d'aliments avaient plutôt été introduites autour de l'âge de sept mois, ce qui contribua à considérablement améliorer cette diversité alimentaire à neuf mois et un an.

Il est particulièrement intéressant de noter que les enfants nourris de la façon la moins nutritionnellement adéquate à l'âge de six mois, c'est-à-dire ceux dont la valeur de l'indice d'adéquation nutritionnelle était la plus basse, étaient significativement plus à risque de présenter un problème de croissance au cours de l'année suivante, c'est-à-dire entre sept et 18 mois. Cet indice d'adéquation nutritionnelle devient alors un outil intéressant à mettre en œuvre pour dépister les enfants à risque de malnutrition et adapter au plus tôt le régime alimentaire avec les conseils adéquats.

Ces résultats soulignent toute l'importance de la qualité du régime alimentaire fourni à l'enfant dans les premiers mois suivants le sevrage, au cours de cette période de transition difficile où l'enfant n'est plus allaité mais encore trop jeune pour passer au "plat familial". Ce travail souligne également le rôle majeur du conseil nutritionnel dans le projet Ditrane Plus et la nécessité de le prendre en compte dans la mise en œuvre opérationnelle de telles interventions.

4.12. Transmission postnatale du VIH en fonction des modalités d'alimentation infantile - Résultats provisoires

Les résultats présentés dans ce chapitre sont encore provisoires, en raison du suivi pédiatrique à deux ans permettant l'évaluation finale du statut sérologique pour l'ensemble de la cohorte et qui s'est achevé en juillet 2005. Ces analyses seront finalisées en 2006.

4.12.1. Problématique de l'étude

Nous avons détaillé au cours des chapitres précédents l'acceptabilité sociale des alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus ainsi que leur impact sur la santé des enfants en étudiant la survenue d'événements morbides, de problèmes de croissance et de décès. Face à ces effets délétères potentiels, il est attendu que ces interventions revêtent par ailleurs un effet bénéfique en permettant d'aboutir à un nombre limité de cas d'infection postnatale du VIH. Nous avons donc étudié la transmission postnatale du VIH en fonction des modalités d'alimentation.

L'évaluation de ce risque à deux ans est nécessaire pour mesurer l'efficacité sur le terrain des alternatives à l'allaitement maternel proposées dans le cadre de l'étude Ditrane Plus, mais également pour apprécier pleinement la compliance réelle aux alternatives proposées sur un critère biologique et compléter nos mesures comportementales de l'acceptabilité. Nous avons en effet, proposé des interventions nutritionnelles, puis mesuré leur acceptabilité sociale en utilisant des données comportementales : interrogatoire, constat clinique d'allaitement mixte sur l'examen des seins ou lorsque les enfants étaient incidemment lors d'une visite clinique. Mais il ne reste pas impossible que des enfants appartenant au groupe alimentation artificielle aient pu recevoir du lait maternel sans que l'on ait pu le mesurer. C'est pourquoi la validation finale du statut sérologique des enfants à partir de 18 mois était indispensable.

Une telle étude nécessite une analyse minutieuse des prélèvements biologiques disponibles pour chaque enfant afin de préciser son statut VIH et si besoin le moment de l'infection dans la plus petite fenêtre de temps possible. Ces données sont en cours de validation. Les résultats que nous allons brièvement détailler dans ce chapitre sont donc provisoires et correspondent à ceux qui avaient été présentés en 2004 dans deux conférences internationales (*Becquet 2004; Leroy 2004*).

4.12.2. Méthodologie spécifique à cette étude

Cette analyse a été réalisée sur l'échantillon des enfants à risque de transmission postnatale pour qui les données avaient pu être entièrement validées, c'est-à-dire les enfants nés vivants, alimentés au moins une fois, diagnostiqués comme non infectés par le VIH à S4 et ayant été suivis pendant au moins 18 mois au 1^{er} juillet 2004.

Nous avons calculé l'incidence de transmission postnatale du VIH, exprimée pour 100 enfant-années, chez les enfants allaités et chez ceux qui ne l'étaient pas. Cette incidence fut calculée en rapportant le nombre de cas d'infection postnatale à la période à risque jusqu'à la date de point. Cette période correspondait à la mi-période entre dernier test négatif et le premier positif chez les enfants infectés par le VIH en postnatal, et à l'âge au dernier test disponible chez les enfants non infectés.

L'analyse des déterminants de la transmission postnatale chez les enfants allaités a été réalisée en utilisant un modèle de Cox où l'arrêt de l'allaitement maternel était traité comme un risque compétitif avec l'infection par VIH.

4.12.3. Résultats

Globalement, 404 couples mère-enfant ont été inclus pour cette étude dont 368 étaient à risque de transmission postnatale (tableau 6).

Tableau 6. Enfants à risque de transmission postnatale, étude Ditrame Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2001-2004.

	Allaitement maternel N=192	Alimentation artificielle N=212
Perdus de vue avant S4, n	6	1
Décédés avant S4, n	1	0
Infectés par le VIH à S4, n	12	16
A risque de transmission postnatale, n (%)	173 (90,1)	195 (91,9)

Treize cas de transmission postnatale du VIH ont été diagnostiqués parmi ces enfants à risque : 12 parmi les enfants allaités et un parmi ceux qui ne l'étaient pas. Ainsi, l'incidence du VIH en postnatal était de 5,9 cas pour 100 enfant-années (IC à 95% : 3,0-10,3) chez les enfants allaités et de 0,4 cas pour 100 enfant-années (0,01-2,1) chez les enfants non allaités ($p < 0,01$).

Dans une analyse multivariée conduite chez les enfants allaités, le risque de transmission postnatale du VIH était associé de manière statistiquement significative avec la charge virale maternelle à l'inclusion exprimée en Log_{10} (risque relatif ajusté : 4,1 ; 1,4-12,0 ; $p=0.01$) et le fait que l'enfant ait un petit poids de naissance (risque relatif ajusté : 7,1 ; 1,1-47,8 ; $p=0.04$).

4.12.4. *Interprétation des résultats*

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils sont issus d'une analyse préliminaire, sur un sous échantillon des enfants inclus dans l'étude. Par ailleurs les méthodes de calcul d'incidence que nous avons employées manquent de précision. Il sera en effet plus approprié d'utiliser par exemple l'extension de Turnbull à la méthode de Kaplan Meier pour les données censurées par intervalle (*Alioum 2003*). Cette analyse sera à terme réalisée sur l'ensemble de la cohorte avec ces méthodes statistiques plus adéquates, ce qui nous permettra d'obtenir plus de puissance.

Néanmoins, il apparaît d'ores et déjà que nous obtenons un taux de transmission postnatale particulièrement bas chez les enfants du groupe alimentation artificielle. Ce résultat est à relier à la très bonne observance à la pratique d'une alimentation artificielle que nous avons mise en évidence, peu de femmes la pratiquant conjointement un allaitement maternel (chapitre 4.6, page 89). Le seul cas diagnostiqué dans le groupe alimentation artificielle l'a été chez un enfant dont la mère pratiquait une alimentation mixte à l'insu du personnel de santé qui s'en rendit finalement compte lorsque l'enfant était âgé de trois semaines.

Le taux de transmission postnatale du VIH estimé autour de six cas pour 100 enfant-années est à comparer aux neuf cas pour 100 enfant-années mis en évidence dans l'analyse regroupant l'ensemble des données des essais africains de première génération où aucune intervention nutritionnelle visant à prévenir la transmission postnatale du VIH n'avait été mise en œuvre (*Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group (BHITS) 2004*).

La proposition d'une alimentation artificielle et d'un sevrage précoce chez les femmes allaitantes permet d'ores et déjà d'aboutir à un nombre réduit de cas d'infection par le VIH en postnatal dont l'effet définitif reste à évaluer, ce qui nous permettrait alors de souligner l'efficacité sur le terrain de ces interventions dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH.