

Transmission mère - enfant à Toronto

Valériane Leroy
Renaud Becquet
Inserm U593
ISPED (Bordeaux)

Transcriptases revient dans ce numéro sur la Conférence internationale sur le sida qui a eu lieu au mois d'août à Toronto. Malgré la priorité affichée donnée au thème de la réduction la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), peu de sessions ont finalement couvert ce sujet. Le slogan de la Conférence, « Passons aux actes » sonne étrangement dans ce champ où 10 % seulement des besoins d'accès aux traitements prophylactiques sont couverts en Afrique.

Les lacunes à l'échelle opérationnelle persistent toujours et attestent malheureusement bien du « non-passage » à l'acte dans ce domaine. Certes, plusieurs traitements prophylactiques ont heureusement démontré leur efficacité dans la réduction de la transmission mère-enfant dans les pays en développement. Mais il est important de rappeler que plusieurs problèmes demeurent dignes de l'intérêt de la recherche : l'évaluation des interventions de PTME prenant en compte la transmission par l'allaitement maternel dans les régions où il est pratique courante ; la recherche d'alternatives à la névirapine monodose et d'autres interventions de prévention postnatale ; et la mise au point et l'évaluation opérationnelle de stratégies de prévention à large échelle modulées avec l'accès aux multithérapies antirétrovirales qui s'est fait jour depuis 2003. Ainsi, une recherche active doit continuer à mobiliser des

compétences de la recherche fondamentale et clinique, mais aussi des sciences sociales et économiques, pour mettre en œuvre les résultats obtenus.

Post-exposition à la névirapine

Deux communications orales ont étudié la réponse à une multithérapie antirétrovirale chez des femmes traitées après une exposition à une intervention de prophylaxie de PTME basée sur la névirapine dose unique (NVP-du).

En Zambie, le suivi des femmes sous multithérapie antirétrovirale selon leur antécédent ou non d'exposition à une dose unique de NVP lors d'un traitement de PTME a montré une évolution comparable en termes de survie et de réponse immunologique¹. Chez les 329 femmes exposées à la NVP-du, on observait une augmentation de 178 cellules CD4 et de 200 cellules chez les 2 264 femmes non exposées après 6 mois de traitement ($p = 0,14$). A M12, cette tendance restait comparable, avec une augmentation respective de 196 CD4 et de 209 CD4 ($p = 0,60$).

En Thaïlande, le suivi prospectif de 286 femmes traitées avec une multithérapie contenant de la NVP, dont 79 % ont été exposées à la NVP-du pour une prophylaxie de PTME a montré une survie de 94 % à M24, un succès thérapeutique (défini par le maintien de la multithérapie initiale avec un taux de $CD4 > 200 CD4/mm^3$) chez 64 % des patientes à M12 et 56 % à M24². Parmi elles, 63 % avaient une charge virale indétectable (< 400 copies) à M12 et 55 % à M24. Ces résultats encore préliminaires sont plutôt

1 - B. Chi et al., « Maternal immune response and clinical outcomes on NNRTI-based antiretroviral therapy (ART) following exposure to single-dose nevirapine (NVP) for prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) », WEAB0104

2 - G. Jourdain et al., « 24 month outcome of nevirapine based highly active antiretroviral therapy (HAART) in women during the postpartum period : a PMTCT+ pilot program supported by the Global Fund in Thailand », WEAB0102

3 - V. Leroy et al.,
« 18-month
effectiveness of
short-course perinatal
antiretroviral
regimens combined
to infant-feeding
interventions for
PMTCT in Abidjan,
Côte d'Ivoire.
DITRAME PLUS
ANRS 1201/1202
2001-2005 »,
THAC0101

**Ditráme-Plus rapporte,
pour la première fois,
le bénéfice d'une prise
en charge des femmes
enceintes infectées
par le VIH associant
traitement antirétroviral et
alternatives à l'allaitement
maternel prolongé**

rassurants à première vue, malgré l'induction fréquente de l'émergence de mutation de résistance à la NVP dose unique survenant avec cette approche en population.

ANRS 1201/1202 Ditráme-Plus

En Afrique, où l'allaitement maternel est de règle et souvent prolongé au-delà de un an, il est important de compléter les interventions périnatales par des interventions postnatales pour améliorer leur efficacité à long terme. Parmi ces interventions postnatales, les alternatives à l'allaitement maternel peuvent avoir une place dans des sites urbains avec accès à l'eau potable en Afrique. Abidjan en Côte d'Ivoire représente l'un de ses sites où des alternatives à l'allaitement maternel ont été étudiées de 2000 à 2005 dans la cohorte ANRS 1201/1202 Ditráme-Plus, dont les résultats ont été rapportés lors de plusieurs communications à Toronto.

La cohorte prospective ANRS 1201/1202 Ditráme-Plus a systématiquement proposé à des femmes enceintes infectées par le VIH recrutées entre 2001 et 2003 dans des consultations prénatales à Abidjan, un traitement antirétroviral périnatal : en prénatal associant AZT pendant les quatre dernières semaines de la grossesse et NVP-du au moment du travail, ou bien une bithérapie associant AZT+3TC pendant les huit dernières semaines de la grossesse associée à NVP-du au moment du travail et un traitement néonatal avec une dose de névirapine à J2 après la naissance et une semaine d'AZT *per os*. Cette intervention antirétrovirale a été complétée de façon systématique par une intervention nutritionnelle proposant deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé : un allaitement artificiel exclusif initié dès la naissance, ou un allaitement maternel exclusif court, limité aux quatre premiers mois de vie de l'enfant.

Les deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé étaient proposées et expliquées aux femmes dès leur inclusion dans l'étude, chacune d'entre elles choisissant ensuite librement l'une ou l'autre. Le matériel nécessaire (substituts de lait maternel dont le coût est estimé à

8 euros par mois) était fourni gratuitement aux femmes pendant neuf mois. Le suivi des mères et de leurs enfants a été assuré pendant 24 mois afin de mesurer pleinement les bénéfices et risques des alternatives à l'allaitement maternel.

L'étude a concerné 808 femmes infectées par le VIH qui ont donné naissance à 711 enfants suivis pendant deux ans. L'évaluation de l'efficacité à long terme prenant en compte la transmission postnatale à M18³ montre que le bénéfice de ces interventions se maintient à long terme dans les quatre groupes avec une efficacité significative par rapport aux enfants de la cohorte comparative historique Ditráme. Dans Ditráme-Plus, le taux de TME à M18 était de 16 % chez les enfants exposés à AZT+NVP-du et allaités par leurs mères puis sevrés précocement, de 9 % chez les enfants exposés à AZT+NVP-du et recevant un allaitement artificiel, de 7 % chez les enfants exposés à AZT+3TC+NVP-du et allaités par leurs mères puis sevrés précocement, et de 6 % chez les enfants exposés à AZT+3TC+NVP-du et recevant un allaitement artificiel. Dans la cohorte de référence exposée à l'AZT et à un allaitement prolongé pendant 8 mois, le taux de TME à M18 était de 22 %.

L'analyse multivariée ajustée montre le bénéfice significatif des deux alternatives postnatales, allaitement artificiel et allaitement court réduit à 4 mois. Il existe également un effet protecteur significatif de la combinaison AZT+3TC+NVP-du par rapport à AZT+NVP-du, indépendamment de la durée du traitement prénatal et du niveau initial de charge virale maternel démontré à M18. En dépit d'une tendance, un manque probable de puissance statistique empêche de conclure à un effet protecteur significatif de la stratégie allaitement artificiel par rapport à l'allaitement au sein raccourci à quatre mois.

C'est la première fois que le bénéfice d'une prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH associant traitement antirétroviral et alternatives à l'allaitement maternel prolongé est rapporté.

Les alternatives à l'allaitement proposées dans cette étude nécessitent un environnement favorable, en particulier un accès garanti à l'eau potable, une proposition dès la phase prénata-

4

tales, et un choix appartenant aux femmes. Un accompagnement des femmes et un suivi des enfants (mesure de la courbe de croissance) sont indispensables. Enfin, la gratuité des fournitures nécessaires à l'allaitement artificiel facilite considérablement l'adoption et la bonne réalisation de celui-ci, et devrait être soutenue politiquement.

Dans ce projet, 97 % des femmes ont exprimé leur choix prénatal avant l'accouchement, dont 53 % ont choisi de pratiquer une alimentation artificielle⁴. Parmi ces dernières, après 12 mois de suivi, 15 % ont allaité au sein au moins une fois mais de façon très transitoire, durant la première semaine postnatale, et moins de 5 % ont choisi un allaitement mixte. La plupart des échecs de mise en œuvre ou maintien de l'alimentation artificielle étaient liés à un risque de stigmatisation sociale (partenaires, belle famille ou professionnels de santé) ou à un événement morbide néonatal. Parmi les femmes ayant opté pour l'allaitement au sein, la durée de l'allaitement maternel a été de quatre mois en médiane. La mortalité et la morbidité sévère étaient comparables chez les enfants allaités au sein puis sevrés précocement et ceux alimentés au biberon dans Ditrème-Plus⁵. Pour les enfants non infectés, leur mortalité et morbidité sévère étaient comparables à celles des enfants allaités de façon prolongée dans Ditrème.

L'implication des partenaires dans le programme PTME de Ditrème-Plus à Abidjan peut jouer un rôle qualitatif important pour favoriser l'acceptabilité des alternatives à l'allaitement maternel, et en particulier de l'allaitement artificiel⁶.

Ainsi, les résultats de Ditrème-Plus contribuent à l'évaluation de stratégies de prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH, modulables en fonction du contexte, dans les pays du Sud.

L'essai Mashi au Botswana

Deux communications ont décrit les résultats de l'essai Mashi conduit au Botswana⁷.

Au Botswana, deux stratégies pour réduire la transmission mère-enfant du VIH, proposées à des femmes ayant reçu un traitement peri-partum d'AZT monothérapie *per os* depuis la 34^e semaine de grossesse prolongé par un traitement néonatal par AZT, ont été évaluées dans

un essai clinique randomisé, plan factoriel 2 x 2 conduit entre 2001 et 2003. Les femmes éligibles ont été randomisées en quatre bras et recevaient un traitement additionnel de prévention de la transmission peri-partum : une dose unique de NVP ou un placebo et une prophylaxie de la transmission post-partum : allaitement artificiel + AZT néonatal pendant 1 mois ou allaitement maternel plus AZT à l'enfant pendant 6 mois. Dans cette étude⁸, l'évaluation de la morbidité et mortalité montre que la TME du VIH à 7 mois était significativement réduite dans le bras alimentation artificielle (5,6 %) par rapport aux enfants allaités (9 %), ($p = 0,04$) ; la mortalité était significativement supérieure dans le bras alimentation artificielle (9,3 %) par rapport aux enfants allaités (4,9 %), ($p = 0,003$). La résultante combinant la mortalité ou la transmission du VIH à 18 mois était comparable entre les deux stratégies : alimentation artificielle (13,9 %) par rapport aux enfants allaités (15,1 %), ($p = 0,6$). Par ailleurs, cette étude a montré un manque de compliance aux pratiques d'alimentation attribuées de façon aléatoire⁹.

Interventions postnatales

En dépit de la faible acceptabilité de la pratique de l'allaitement maternel exclusif rapportée dans les deux études précédentes, des résultats très encourageants ont souligné une bonne acceptabilité de cette pratique en milieu rural en Afrique du Sud¹⁰. Les femmes ayant choisi de pratiquer un allaitement maternel exclusif étaient conseillées dès la période prénatale, et soutenues à domicile par la visite régulière de conseillers en allaitement non médicaux. Les pratiques d'alimentation infantile étaient recueillies régulièrement et précisément, permettant une évaluation valide de la durée d'allaitement maternel exclusif. Dans ce contexte, une durée médiane d'allaitement maternel exclusif de cinq mois a été mise en évidence, ce qui est exceptionnellement élevé dans le contexte africain. Les répercussions de cette pratique en termes de transmission postnatale du VIH seront évaluées ultérieurement.

La promotion du sevrage précoce dans le cadre de la prévention de la transmission postnatale du VIH bouleverse les habitudes alimentaires en Afrique. Il convient alors de proposer

4 - V. Leroy et al., « Acceptability of formula-feeding to prevent postnatal transmission of HIV-1 infection in Abidjan, Côte d'Ivoire, Ditrème Plus Anrs 1201/1202, 2001-2004 », CDC0512

5 - R. Becquet et al., « Two-year morbidity and mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected mothers, ANRS 1201/1202 ditrame plus, Abidjan, Côte d'Ivoire », TUPE0350

6 - A. Tijou Traoré et al., « The role of the male partner in infant feeding and reproduction choices and practices of women engaged in a PMTCT programme, Abidjan, Côte d'Ivoire », CDD0492

7 - I. Thior, « Breastfeeding Plus Infant Zidovudine Prophylaxis for 6 Months vs Formula Feeding Plus Infant Zidovudine for 1 Month to Reduce Mother-to-Child HIV Transmission in Botswana: A Randomized Trial: The Mashi Study », *Jama*, 2006, 296, 794-805

8 - S. Lockman et al., « Morbidity and mortality among infants born to HIV-infected mothers and randomized to breastfeeding versus formulafeeding in Botswana (Mashi study) », TUPE0357

9 - I. Thior et al., « Adherence to exclusive breastfeeding and formula feeding in a randomized HIV transmission prevention trial in Botswana (The Mashi study) », TUPE0340

10 - R.M. Bland et al., « WHO and UNICEF infant feeding policy for HIV-positive women - how feasible is it? », TUPE0342

11 - C. Cames et al., « A sustainable baby food support for HIV-1-infected mothers. The Kesbo Bora study (KB) initiative in Burkina Faso », TUPE0356

12 - K. Israel-Ballard et al., « Viral safety of flash-heated breastmilk as an infant feeding option for HIV positive mothers in developing countries », THAC0103

13 - K. Israel-Ballard et al., « Assessing storage safety of flash-heated breastmilk as an infant feeding option for HIV positive mothers in developing countries », TUPE0341

14 - A. Kunz et al., « Nevirapine is detectable in breast milk up to 2 weeks after single dose », TUPE0353

15 - H. Brou et al., « Prenatal HIV counselling and testing of women, notification to the male partner and sexual prevention of HIV among couples in Africa », TUPE0775

16 - C. Zimba et al., « Impact of routine HIV counseling and testing with an opt-out strategy compared to voluntary counseling and testing in the implementation of PMTCT services, Lilongwe, Malawi », WEAE0104

17 - G. Birkhead et al., « The contribution of infection acquired during pregnancy to residual mother-to-child HIV transmission rates in New York state », WEPE0271

aux enfants allaités sevrés précocement des aliments de complément nutritionnellement adéquats. L'équipe de l'étude Kesho Bora ANRS 1289 conduite au Burkina Faso a élaboré à partir de produits locaux une farine enrichie couvrant les besoins nutritionnels des enfants sevrés précocement tout en étant bon marché et facile à utiliser pour les mères¹¹. Les résultats préliminaires présentés ont mis en évidence une bonne acceptabilité de cette farine enrichie, et seront complétés ultérieurement par l'évaluation à long terme du statut nutritionnel des enfants.

Flash Heat Treatment

Une étude conduite à Durban en Afrique du Sud a évalué une autre intervention destinée à prévenir la transmission postnatale du VIH et qui consiste à désactiver le VIH contenu dans le lait maternel grâce à une source de chaleur très puissante (Flash Heat Treatment). Les résultats de cette méthode sont très encourageants tant au niveau de la dénaturation du virus que de la préservation des qualités anti-infectieuses du lait maternel¹². La faisabilité pratique de cette technique doit être évaluée, et il pourrait être envisageable de la mettre en œuvre uniquement à partir d'un certain âge, lorsque l'enfant est moins fragilisé, et ainsi faire suite à une période d'allaitement maternel exclusif par exemple¹³.

Par ailleurs, des concentrations de NVP restent détectables dans le lait maternel jusque 15 jours post-partum chez des femmes ayant reçu une dose unique de NVP à l'accouchement¹⁴. Chez 60 femmes exposées à une dose unique de NVP en Ouganda, tous les échantillons de lait maternels collectés à J6-J9 post-partum, montrent un taux de NVP détectable. Entre J13 et J16, 42 % ont encore une concentration mesurable. La NVP n'est plus mesurable au-delà de J16. Ces concentrations mesurables pourraient avoir un effet à la fois sur la réduction de la charge virale VIH dans le lait maternel mais également sur l'émergence de virus résistant dans ce compartiment.

Dépistage prénatal du VIH

H. Brou, dans le programme ANRS 1253 DP3 mené à Abidjan¹⁵, a rapporté que le conseil et le dépistage prénatal du VIH des femmes enceintes

peuvent être une opportunité unique d'améliorer la communication au sein du couple à propos de la prévention des infections sexuellement transmises, mais aussi d'améliorer les conduites de prévention et l'utilisation des préservatifs.

Des programmes ont montré des résultats encourageants, notamment une étude comparative des stratégies de dépistage « opt-in » et « opt-out », qui s'est déroulée au Malawi dans les centres de santé publics¹⁶. Avant avril 2005, le conseil pré-test était individuel et un consentement écrit devait être obtenu avec le dépistage. Depuis avril 2005, les femmes enceintes reçoivent un conseil pré-test en groupe de 8 à 12 femmes et sont invitées à notifier à la sage-femme leur refus du test VIH. La comparaison du taux d'acceptabilité du test VIH entre les deux périodes a montré une augmentation de 22,5 % avec la méthode « opt-out » : en 9 mois (avril à décembre 2005), sur 14 749 nouvelles CPN, 98 % ont été conseillées et dépistées alors qu'entre juillet 2004 et mars 2005 (9 mois), sur 15 343 nouvelles CPN, 11 689 ont reçu un conseil (76,2 %) et 11 674 (76,1 %) ont été dépistées. La stratégie de dépistage « opt-out » peut permettre d'amener plus de femmes vers le test de dépistage, mais l'accompagnement et le soutien des femmes dépistées VIH+ restent primordial pour assurer la poursuite du suivi et de la prise en charge après l'accouchement. Notons enfin qu'une étude menée à New York montre la contribution importante des cas suite à une séroconversion maternelle durant la grossesse, qui représentent 26 % des cas résiduels de TME du VIH encore observés entre 2002 et 2004¹⁷.

Il n'y a pas eu de communications concernant l'évaluation de nouvelles molécules antirétrovirales candidates dans la réduction de la transmission peri-partum.

Notre souhait est que le thème de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH soit mieux représenté lors de la prochaine conférence internationale sur le sida en 2008. -

Valériane Leroy, Renaud Becquet