

La transmission du VIH par l'allaitement au sein

Pour plus d'information, veuillez contacter:

Département de la Santé et du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent
(cah@who.int) ou

Département du VIH/SIDA (hiv-aids@who.int) ou

Département de la Nutrition pour la Santé et le Développement (nutrition@who.int)

20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse

web site: <http://www.who.int>

UNICEF

Section Nutrition, Division des Programmes

3 United Nations Plaza

New York, NY 10017, Etats-Unis

Tel +1 212 326 7000



BILAN DES CONNAISSANCES ACTUELLES

ISBN 92 4 256271 8



9 789242 562712

unicef 


ONUSIDA
Programme conjoint des Nations Unies et de l'OMS
FCP-UNICEF-FNUO-PAHO-UNFPA-ONUSIDA
OF-UNESCO-OWB-BANQUE MONDIALE

 Organisation
mondiale de la Santé


Fonds des Nations Unies
pour la population

La transmission du VIH par l'allaitement au sein

Bilan des connaissances actuelles



Catalogue à la source: Bibliothèque de l'OMS

La transmission du VIH par allaitement au sein : bilan des connaissances actuelles

1.Infection à VIH - transmission 2.SIDA - transmission 3.Allaitement au sein - effets indésirables 4.Transmission verticale maladie - prévention et contrôle 5.Revue de la littérature I.Newell, Marie-Louise.

ISBN 92 4 256271 8

(Classification NLM : WC 503.3)

© Organisation mondiale de la Santé 2005

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique: bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS - que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale - doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie: +41 22 791 4806 ; adresse électronique: permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément.

Traduit par Micheline Karam-Cleusix.

Traduction revue par André Briend et René Ekpini.

Imprimé en Chine.

Table des matières

Remerciements	iv
Glossaire	v
Résumé analytique	1
Introduction	4
Renseignements de base	7
Les avantages de l'allaitement au sein pour la population en général	7
Les propriétés anti-infectieuses du lait maternel des femmes infectées par le VIH	8
Les bienfaits de l'allaitement au sein pour les enfants nés de mères infectées par le VIH	9
La mortalité chez les mères allaitantes infectées par le VIH	9
La transmission de la mère à l'enfant	12
L'infection de la femme par le VIH	12
Les taux de transmission de la mère à l'enfant et les facteurs de risque	13
La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant	14
La transmission du VIH par l'allaitement au sein	16
Les taux de transmission du VIH par l'allaitement au sein	16
Les mécanismes de la transmission par l'allaitement au sein	17
Le moment de la transmission postnatale par l'allaitement au sein	17
La transmission postnatale tardive	18
Les facteurs influençant le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein	19
Les facteurs maternels	19
Les facteurs infantiles	21
Prévenir la transmission du VIH par l'allaitement au sein	23
La prévention primaire	23
Les options d'alimentation des nourrissons visant à prévenir la transmission de la mère à l'enfant	23
L'alimentation de substitution	24
L'allaitement au sein exclusif avec sevrage précoce	25
Les autres options d'alimentation avec du lait maternel	26
Les recherches actuelles et futures	28
Conclusion	30
Bibliographie	31

Remerciements

Le professeur Marie-Louise Newell (Institute of Child Health, Londres, Royaume-Uni) est l'auteur de la présente étude.

Elle exprime sa gratitude aux personnes suivantes qui l'ont aidée par leurs suggestions et contribution : Dr Hoosen Coovadia (Université du KwaZulu Natal, Afrique du Sud), Dr Anna Coutsooudis (Université du KwaZulu Natal, Afrique du Sud), Dr François Dabis (ANRS/INSERM, France), Dr Mary Glenn Fowler (Centers for Disease Control and Prevention, Etats-Unis d'Amérique), Dr Ted Greiner (Université d'Uppsala, Suède), Dr Peter Iliff (ZVITAMBO et Université du Zimbabwe, Zimbabwe), Madame Lida Lhotska (IBFAN/GIFA, Suisse), Dr Lynne Mofenson (National Institutes of Health, Etats-Unis d'Amérique), Madame Pamela Morrison (IBCLC, Zimbabwe), Dr Ellen Piwoz (Academy for Education and Development, Etats-Unis d'Amérique), Dr Marina Rea (Instituto de Saude, Sao Paulo, Brésil), Dr Nigel Rollins (Université du KwaZulu Natal, Afrique du Sud).

L'auteur remercie aussi Monsieur David Clark, Monsieur Arjan de Wagt et Dr Miriam Labbok (siège de l'UNICEF, New York), Dr Lynn Collins (FNUAP, New York) et Dr Catherine Hankins (ONUSIDA, Genève) de leur soutien et conseils.

Dr Elizabeth Mason et Dr Charles Sagoe-Moses (service de la PCIME, AFRO), Dr Isabelle de Zoysa et Dr René Ekpini (Département de la prévention du VIH/SIDA), Madame Randa Saadeh (Département de la nutrition pour la santé et le développement), Dr Timothy Farley et Dr Isabelle de Vincenzi (Département de la santé et de la recherche génésiques), Dr Jose Martines, Dr Peggy Henson et Dr Constanza Vallenias (Département de la santé et du développement de l'enfant et de l'adolescent) ont apporté à l'auteur une assistance précieuse en examinant le document.

Dr James Gallagher a révisé la présente publication.

Glossaire

ADN : acide désoxyribonucléique, constituant du noyau cellulaire qui assure la transmission des gènes.

Aliment de complément : tout aliment fabriqué industriellement ou confectionné à la maison, utilisé pour compléter l'allaitement au sein ou l'alimentation par un substitut du lait maternel.

Alimentation de substitution : alimentation d'un nourrisson, qui n'est pas allaité au sein, avec des aliments qui lui fournissent les nutriments dont il a besoin jusqu'à ce qu'il puisse manger la même nourriture que les autres membres de la famille. Durant les six premiers mois, l'alimentation de substitution doit être assurée par un substitut approprié du lait maternel. Ensuite, ce substitut doit être complété par d'autres aliments.

Alimentation mixte : alimentation constituée par du lait maternel et d'autres solides ou liquides.

Allaitement au sein exclusif : le nourrisson ne reçoit que du lait maternel, sans aucun autre liquide ou solide, ni même de l'eau, à l'exception de gouttes ou de sirops composés de vitamines, de suppléments minéraux ou de médicaments. (On dit aussi : allaitement maternel exclusif).

ARN : acide ribonucléique, substance présente dans le noyau de toutes les cellules vivantes et dans de nombreux virus. C'est une forme intermédiaire d'ADN. C'est le moyen par lequel les instructions génétiques du noyau sont transmises au reste de la cellule.

Arrêt de l'allaitement au sein : cessation totale de l'allaitement au sein.

AZT (azidothymidine, appelée aussi zidovudine [ZDV]) : médicament antirétroviral qui empêche la réplication du VIH. C'est le premier médicament homologué pour traiter l'infection par le VIH. Aujourd'hui, il est généralement utilisé en combinaison avec d'autres substances antirétrovirales pour traiter l'infection par le VIH et seul ou en combinaison pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Cellules CD4+ (aussi appelées « T4 » ou « cellules T auxiliaires ») : lymphocytes CD4+ (type de globule blanc du sang) indispensables à la réponse immunitaire tant humorale que cellulaire. Elles sont les principales cibles du VIH. Leur nombre diminue au fur et à mesure que l'infection par le VIH progresse et leur taux sert à indiquer la gravité de l'infection. Les cellules CD8+ sont aussi un sous-type des lymphocytes T qui jouent un rôle important dans la lutte contre l'infection. Leur nombre augmente parfois avec la progression de l'infection par le VIH.

Charge d'ARN viral : résultat d'un examen de laboratoire, exprimé en exemplaires d'ARN par ml de plasma ou d'un autre fluide corporel ; il indique la quantité de virus actifs qui se multiplient dans le corps. Un niveau temporairement élevé de charge virale d'ARN apparaît immédiatement après la contamination par le VIH. Ensuite, le niveau augmente au fur et à mesure que la maladie progresse. Des taux élevés d'ARN viral favorisent la transmission de la mère à l'enfant.

Colostrum : lait épais, jaunâtre sécrété par les glandes mammaires durant les premiers jours après l'accouchement. Il se transforme graduellement en lait mature entre les 3^e et 14^e jours post-partum; il est particulièrement riche en anticorps et en leucocytes.

Entérocytes : cellules qui constituent l'épithélium de la paroi intestinale.

Immunoglobulines : les cinq anticorps distincts présents dans le sérum sanguin et les sécrétions externes du corps (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM).

Intrapartum : période comprenant le travail et l'accouchement.

Lait maternel mature : lait produit à partir d'environ 14 jours après l'accouchement.

Lamivudine ou 3TC : médicament antirétroviral utilisé souvent en combinaison avec zidovudine ou AZT.

Lipide : substance appartenant à un groupe très varié de graisses et de matières organiques semblables aux graisses.

Macrophage : type de leucocyte qui absorbe les substances étrangères. Les macrophages contribuent à détruire les bactéries, les protozoaires et les cellules cancéreuses et stimulent les autres cellules du système immunitaire.

Mise en nourrice : allaitement au sein par une femme autre que la mère du nourrisson.

Néonatal : désigne la période qui va de la naissance au 28^e jour de vie.

Névirapine (NVP) : médicament antirétroviral utilisé couramment soit pour traiter les infections dues au VIH soit à titre prophylactique, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Nourrisson : enfant de la naissance à 12 mois.

Préparation commerciale pour nourrissons : substitut du lait maternel préparé industriellement, conformément aux normes applicables du Codex Alimentarius, pour satisfaire les besoins nutritionnels du nourrisson durant ses premiers mois jusqu'à l'introduction d'aliments de complément.

RPC : réaction polymérase en chaîne, technique de laboratoire qualitative ou quantitative permettant de détecter ou d'amplifier le matériel génétique (ADN ou ARN) du virus.

Substitut du lait maternel : tout aliment commercialisé ou présenté comme un produit de remplacement partiel ou total du lait maternel, qu'il convienne ou non à cet usage.

Thérapie antirétrovirale très puissante : combinaison de trois médicaments antirétroviraux ou plus utilisée dans le traitement des personnes infectées par le VIH pour réduire la charge virale (HAART).

Transcytose : processus par lequel certaines macromolécules, telles que les oligo-éléments ou les anticorps, sont absorbées par des cellules épithéliales polarisées qui transportent la macromolécule dans la cellule, à travers celle-ci et la libèrent de l'autre côté.

Transmission de la mère à l'enfant : transmission du VIH d'une mère infectée par le VIH à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Ce terme est utilisé dans le présent document parce que la mère est la cause immédiate de l'infection de l'enfant par le VIH. L'utilisation du terme *transmission de la mère à l'enfant* ne sous-entend aucune accusation, que la mère soit consciente ou non de son infection. Une femme peut être infectée par le VIH lors de rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté, lors d'une transfusion de sang contaminé, en se piquant avec un instrument non stérile (par exemple, une seringue lors de l'injection de drogue), ou lors de gestes médicaux techniques contaminés.

Transmission peripartum : transmission du VIH de la mère à l'enfant peu avant, pendant ou immédiatement après l'accouchement.

Transmission postnatale : transmission du VIH de la mère à l'enfant après l'accouchement, par l'allaitement au sein.

Virus intracellulaire : VIH vivant à l'intérieur d'une cellule, mesuré en ADN du VIH.

Virus libre : particule virale ou virion, mesuré en ARN du VIH, qui se trouve à l'extérieur d'une cellule.

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : le virus responsable du SIDA. Dans le présent document, le terme VIH signifie VIH-1, la transmission de la mère à l'enfant du VIH-2 étant rare.

Résumé analytique

L'allaitement au sein exclusif – sans aucun autre liquide ou solide, pas même de l'eau – est la meilleure alimentation du nourrisson durant les six premiers mois de sa vie. Pour qu'il bénéficie de conditions optimales de croissance, de santé et de développement, le nourrisson doit être exclusivement allaité au sein jusqu'à six mois; ensuite, il doit recevoir une alimentation complémentaire saine et équilibrée, tandis que l'allaitement au sein continue jusqu'à 24 mois ou plus. Toutefois, après l'apparition de l'épidémie du VIH/SIDA et la constatation qu'une mère infectée par le VIH peut transmettre ce virus à son nourrisson en l'allaitant, des recommandations spécifiques ont été élaborées pour l'alimentation du nourrisson né d'une mère infectée par le VIH. L'objectif de ces recommandations est d'assurer à l'enfant un maximum de chance de survie, tout en réduisant l'infection des nourrissons et des jeunes enfants par le VIH.

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut se produire pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse, pendant l'accouchement et à tout moment pendant l'allaitement au sein. Le risque de transmission par l'allaitement au sein est cumulatif: plus l'allaitement au sein par la mère infectée par le VIH dure, plus grand est le risque additionnel de transmission par ce moyen. Dans les régions où l'allaitement au sein est usuel et de longue durée, la transmission par l'allaitement maternel peut être la cause de jusqu'à la moitié des infections des nourrissons et des jeunes enfants par le VIH. On peut prendre des mesures permettant de réduire considérablement le risque de transmission pendant la grossesse, le travail et l'accouchement, mais, à ce jour, les efforts visant à réduire le risque pendant l'allaitement au sein connaissent nettement moins de succès. La recherche sur la prévention de la transmission du VIH par l'allaitement au sein porte particu-

lièrement sur l'effet de la prophylaxie antirétrovirale pendant l'allaitement au sein soit sur le nourrisson non infecté soit sur la mère infectée. Les premiers résultats montrent un taux bas de transmission par l'allaitement au sein pendant les trois premiers mois si le nourrisson bénéficie d'une prophylaxie par la lamivudine ou la névirapine.

Le risque que la transmission du VIH par une mère infectée se produise avant ou pendant l'accouchement (en l'absence de toute intervention visant à réduire la transmission) est de 15 à 25%. L'allaitement au sein par une mère infectée augmente le risque de 5 à 20%, soit un risque total de 20 à 45%. Le risque peut être réduit à moins de 2% grâce à une combinaison de prophylaxie antirétrovirale administrée à la mère pendant la grossesse et l'accouchement et au nouveau-né, à une césarienne élective et au renoncement à l'allaitement au sein. Une monothérapie antirétrovirale péripartum à elle seule peut réduire le taux à environ 15% à trois mois et une trithérapie à moins de 6% à six semaines. Toutefois, l'infection ultérieure par l'allaitement au sein peut augmenter le taux global à 18 – 24 mois à plus de 20%. Des facteurs maternels - une charge élevée d'ARN viral plasmatique, un taux de CD4+ bas et le SIDA - l'accouchement par voie vaginale et la prématurité augmentent beaucoup le risque global de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Les facteurs maternels aggravent également le risque de transmission pendant l'allaitement au sein. L'infection récente de la mère par le VIH peut doubler le risque de transmission par l'allaitement au sein par rapport à une infection plus ancienne, probablement à cause de la charge virale élevée due à une infection récente.

On ne sait pas si, ou dans quelle mesure, la protection que l'allaitement au sein assure normalement contre les infections courantes de

l'enfance existe lors de l'allaitement d'un nourrisson infecté par le VIH par une mère séropositive. Des recherches effectuées il y a peu en Afrique subsaharienne indiquent que la mortalité durant les premiers 12 à 18 mois est semblable chez les nourrissons infectés par le VIH allaités au sein et non allaités au sein. On ne sait pas non plus si et dans quelle mesure la morbidité ou la mortalité globale jusqu'à 24 mois dépend des différentes pratiques d'alimentation des nourrissons; il faut poursuivre les études dans ce domaine.

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

La femme enceinte infectée par le VIH doit réfléchir aux options d'alimentation de son nourrisson. Elle doit tenter d'équilibrer les avantages nutritionnels et autres de l'allaitement au sein et le risque de transmission du VIH à son nourrisson et choisir entre l'allaitement au sein exclusif et l'alimentation de substitution (préparation commerciale pour nourrissons ou lait d'origine animale modifié à domicile) ou d'autres possibilités de donner à son nourrisson du lait maternel (lait maternel exprimé et traité thermiquement, mise en nourrice ou lait de donatrices provenant d'un lactarium).

Quand l'alimentation de substitution est acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable, la mère infectée par le VIH devrait renoncer entièrement à l'allaitement au sein. Quand ces conditions ne sont pas remplies, il est recommandé à la mère infectée par le VIH qui choisit d'allaiter son nourrisson de le faire de manière exclusive durant les quelques premiers mois, puis d'arrêter l'allaitement au sein progressivement, durant une période de quelques jours à quelques semaines, plutôt qu'abruptement, pour autant que les conditions permettant l'alimentation de substitution soient remplies ou qu'il existe d'autres options d'alimentation par le lait maternel.

Lors d'une étude réalisée en Afrique du Sud, on a observé que l'allaitement au sein exclusif pendant les trois premiers mois du nourrisson comportait moins de risque de transmission du VIH que l'alimentation mixte. On procède

actuellement à d'autres études pour analyser le lien entre le mode d'alimentation des nourrissons, le risque de transmission par l'allaitement au sein et la santé des nourrissons.

Il convient d'inscrire la prévention de la transmission du VIH par l'allaitement au sein dans un contexte général qui englobe la nécessité de promouvoir l'allaitement au sein des nourrissons et jeunes enfants dans l'ensemble de la population.

Les recherches actuelles ou prévues concernant la transmission du VIH de la mère à l'enfant

La principale question qui se pose actuellement dans la recherche sur la santé publique est de savoir si l'allaitement au sein par la mère infectée par le VIH peut être rendu moins dangereux du point de vue de la transmission, compte tenu des effets néfastes possibles de l'absence d'allaitement au sein. Plusieurs essais ou études, qui sont en voie de réalisation ou de planification, portent sur les deux modes d'alimentation des nourrissons (exclusif ou mixte) ou sur la thérapie antirétrovirale administrée soit à la mère, soit au nourrisson pendant la période d'allaitement au sein.

Les domaines suivants font aussi l'objet de recherches actuelles ou futures: les mécanismes de transmission du VIH par l'allaitement au sein, surtout les rôles joués par les virus libres et les virus intracellulaires, le lien entre les concentrations de virus dans le plasma et dans le lait, l'effet protecteur éventuel des cellules immunitaires spécifiques du VIH dans le lait maternel des femmes infectées, la corrélation entre le risque de transmission et la présence de substances anti-infectieuses dans le lait maternel des femmes infectées par le VIH, y compris les immunoglobulines, la lactoferrine et les mucines, l'effet de la prophylaxie antirétrovirale sur l'enfant non infecté ou sur la mère allaitante, la question de savoir si ou dans quelle mesure la protection que l'allaitement au sein assure normalement contre les infections courantes de l'enfance existe lors de l'allaitement d'un nourrisson infecté par le VIH par une mère infectée par ce virus, les taux

de survie selon les différents types de traitement, et l'évaluation des effets positifs d'un soutien nutritionnel pour les femmes allaitantes infectées par le VIH.

Des lésions de l'épithélium des muqueuses de la bouche ou de l'intestin du nourrisson (causées par des facteurs nutritionnels ou infectieux tels

que l'alimentation mixte ou le muguet buccal), les crevasses des mamelons et les mastites cliniques ou infracliniques peuvent augmenter le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein. Des recherches en cours visent à déceler ces effets, leur gravité et l'incidence éventuelle sur la santé publique.

Introduction

Les mesures prises pour réduire la morbidité et la mortalité infantiles et pour promouvoir la santé de la famille ont considérablement amélioré la santé de l'enfant (World Health Report, 1999 ; Walker et al., 2002 ; Black et al., 2003). Les campagnes en faveur de l'allaitement au sein qui fournit une alimentation optimale, protège contre les maladies courantes de l'enfance, réduit nettement la mortalité et aide à espacer les naissances y ont beaucoup contribué (Nicoll et al., 2000 ; WHO Collaborative Study Team, 2000). Dans les pays en développement, presque tous les nourrissons sont allaités au sein après leur naissance, la plupart d'entre eux jusqu'à six mois au moins et souvent jusqu'à plus d'une année (Nicoll et al., 2000 ; WHO Collaborative Study Team, 2000). L'allaitement au sein au-delà du sixième mois se pratique normalement en Afrique subsaharienne et en Asie, mais est beaucoup moins fréquent ailleurs. On estime que, dans le monde, jusqu'à 94% des nourrissons sont allaités au sein, 79% jusqu'à 12 mois et 52% jusqu'à 24 mois, et que la durée médiane de l'allaitement au sein est de 21 mois. Dans l'ensemble, 41% des nourrissons de moins de quatre mois et 25% des nourrissons de moins de six mois bénéficient d'un allaitement au sein exclusif; en Afrique subsaharienne, 23% des nourrissons de moins de six mois sont allaités exclusivement au sein.

En 2001, l'Assemblée mondiale de la santé a adopté une recommandation indiquant que les nourrissons doivent être exclusivement allaités au sein jusqu'à six mois, pour qu'ils bénéficient de conditions optimales de croissance, de santé et de développement ; ensuite, ils doivent recevoir une alimentation complémentaire saine et équilibrée, pendant que l'allaitement au sein continue jusqu'à 24 mois ou plus (résolution 54.2, 2001 de l'Assemblée mondiale de la santé). Dans ce document, elle tient compte des

avantages considérables de l'allaitement au sein, ainsi que des conséquences dangereuses de l'alimentation artificielle à un très jeune âge. L'allaitement au sein exclusif est la meilleure alimentation du nourrisson durant les six premiers mois de sa vie (WHO, 2001a). Il aide aussi la mère à espacer ses grossesses. Une femme qui allaite exclusivement ou presque exclusivement son enfant au sein durant les six premiers mois et dont les menstruations n'ont pas recommencé a un risque inférieur à 2% de devenir enceinte (WHO, 2000).

On a vu qu'il était possible de parvenir à l'allaitement au sein exclusif dans l'ensemble de la population grâce au soutien et à la formation appropriés du personnel de santé (Kramer et al., 2001 ; Bhandari et al., 2003).

Depuis le début de la pandémie du VIH jusqu'en 2002, quatre millions d'enfants de moins de 15 ans ont été infectés dans le monde. On estime qu'en 2003, le nombre de nouvelles contaminations atteint environ 700 000 (entre 590 000 et 810 000) (UNAIDS/WHO, 2003), la plupart survenant en Afrique subsaharienne; dans cette région la majorité des enfants infectés par le VIH meurent avant leur cinquième anniversaire, et le VIH provoque déjà une hausse du taux de mortalité infantile (Dabis et Ekpini, 2002; UNAIDS/WHO, 2002 ; Walker et al., 2002). Même si la transmission du VIH pendant l'allaitement au sein n'est que partiellement responsable de cette hausse, l'incidence de l'infection par le VIH sur les pratiques d'alimentation des nourrissons constitue un grave problème de santé publique pour deux raisons : la malnutrition est une cause sous jacente de 60% des décès d'enfants et l'insuffisance pondérale est la principale cause sous jacente d'invalidité et de maladie dans le monde, surtout dans les pays où la mortalité infantile et adulte est élevée et où une alimentation

inadéquate est un facteur important d'insuffisance pondérale World Health Report, 2002).

Sans prophylaxie antirétrovirale ou d'autres mesures efficaces pour aider les femmes enceintes infectées par le VIH, l'allaitement au sein pendant 24 mois ou plus peut doubler le risque total de transmission du VIH de la mère à l'enfant qui atteint alors 40% (Nduati et al., 2000 ; Newell, 1998). On calcule que 5 à 20% des nourrissons sont infectés après leur naissance et le risque augmente avec la durée de l'allaitement au sein. Par conséquent, on peut estimer qu'en Afrique, l'allaitement au sein provoque entre un tiers et la moitié des infections des nourrissons et des jeunes enfants par le VIH (De Cock et al., 2000). On peut prendre des mesures permettant de réduire considérablement le risque de transmission pendant la grossesse, le travail et l'accouchement, mais pas encore pendant l'allaitement au sein, la prophylaxie antirétrovirale péripartum n'empêchant pas la transmission du VIH par l'allaitement au sein. Etant donné les risques que comporte l'allaitement maternel, la réduction de la transmission du VIH par ce moyen est l'un des problèmes de santé publique les plus pressants auxquels sont confrontés les chercheurs, les décideurs et les cadres des services de santé, ainsi que les femmes infectées par le VIH dans de nombreuses parties du monde, en particulier dans les pays en développement. Tout en s'efforçant de prévenir la transmission du VIH par l'allaitement au sein, il faut promouvoir l'allaitement au sein des nourrissons et des jeunes enfants dans l'ensemble de la population. Les autorités compétentes doivent élaborer (ou réviser) une politique nationale globale en matière d'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants, pour y inclure l'alimentation des nourrissons dans le contexte du VIH, tout en continuant à protéger, encourager et soutenir l'allaitement au sein exclusif et la poursuite de l'allaitement, quand la mère est VIH-négative ou ignore son statut VIH.

Il est désormais possible de réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant, donc le taux d'infection des nourrissons et des jeunes enfants. Des efforts considérables sont déployés pour étendre les mesures de prévention à un plus grand nombre de personnes.

Dans une déclaration adoptée par 189 Etats membres lors de sa session extraordinaire sur le VIH, tenue en juin 2001, l'Assemblée générale de l'ONU s'engage à diminuer le nombre d'enfants infectés par le VIH de 20% jusqu'en 2005 et de 50% jusqu'en 2010 (United Nations, 2001). Une diminution aussi marquée ne peut se réaliser que grâce à un vaste projet qui vise, entre autres, à réduire fortement le nombre d'infections des jeunes femmes par le VIH (De Cock et al., 2002). Lors de la même session, l'ONU a fixé comme objectifs une réduction de 25 % chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans dans les pays les plus touchés jusqu'en 2005 et sur toute la planète jusqu'en 2010, ainsi que la possibilité pour 80% des femmes enceintes qui reçoivent des soins prénatals d'accéder à des services de prévention du VIH.

Quand le dépistage révèle qu'une mère est infectée par le VIH, il faut la prendre en charge, ainsi que ses enfants infectés ou non infectés. Il faut lui donner des conseils personnalisés quant à l'alimentation de son nourrisson, en considérant l'effet éventuel qu'ils peuvent avoir sur les femmes qui ne sont pas infectées ou qui ne connaissent pas leur statut VIH, car il convient de continuer d'encourager celles-ci à allaiter leurs nourrissons et de les soutenir. Quand l'alimentation de substitution est acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable, la mère infectée par le VIH devrait renoncer à l'allaitement au sein. Dans les autres cas, il est recommandé à la mère infectée par le VIH d'allaiter son nourrisson de manière exclusive durant les quelques premiers mois, puis de le sevrer dès qu'elle peut choisir une autre option. Il est nécessaire de l'informer des risques et des avantages que comportent les différentes options d'alimentation du nourrisson, pour la guider dans son choix, en tenant compte des circonstances locales et de sa situation. Il faut également que la mère puisse recevoir des soins et un soutien suivi, notamment en ce qui concerne sa propre nutrition et la planification familiale (WHO, 2001b). Par ailleurs, il importe d'effectuer des recherches sur la santé au fil des ans des enfants infectés et non infectés et de leurs mères, la mortalité des enfants qui vivent dans des familles frappées par le VIH et le sort dou-

loureux des orphelins de plus en plus nombreux (UNAIDS, 2002). Il faut mesurer les effets des programmes conçus pour traiter ces problèmes et en évaluer l'efficacité.

Le présent document fait partie d'une série de publications sur l'alimentation des nourrissons dans le contexte du VIH. Il dresse un bilan des connaissances scientifiques relatives à la transmission du VIH par l'allaitement au sein, connaissances sur lesquelles se fondent les « principes

directeurs à l'intention des décideurs » et le « guide à l'intention des responsables et des cadres des soins de santé », publiés séparément par l'OMS, l'UNICEF, le FNUAP et l'ONUSIDA (2003a ; 2003b). Il décrit brièvement les avantages de l'allaitement au sein pour les mères et les nourrissons en général et traite de la transmission du VIH-1 par l'allaitement au sein dans le cadre général de la transmission de ce virus de la mère à l'enfant.

Informations de base

La « Stratégie mondiale pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant », adoptée par l'Organisation mondiale de la santé et l'UNICEF, indique que le type d'alimentation optimal pour assurer la survie de l'enfant, en général, est l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois du nourrisson, puis l'allaitement jusqu'à l'âge de 24 mois ou plus accompagné d'une alimentation complémentaire; elle englobe aussi la nutrition de la mère et le soutien à apporter à celle-ci (WHO, 2003). La Stratégie contient des recommandations spécifiques sur l'alimentation de l'enfant dans des situations de difficulté exceptionnelle, notamment quand l'enfant naît d'une mère VIH-positive.

Les avantages de l'allaitement au sein pour la population en général

L'une des propriétés les plus bénéfiques du lait maternel est qu'il protège le nourrisson contre les maladies infectieuses courantes de l'enfance, telles que la diarrhée, la pneumonie, les septicémies néonatales et l'otite moyenne aiguë (Habicht et al., 1986 et 1988 ; Victora et al., 1987 ; WHO Collaborative Study Team, 2000). Toutefois, l'on ne sait pas vraiment s'il assure une protection semblable dans les régions à forte prévalence du VIH. Les résultats, publiés récemment, de l'analyse d'un ensemble de six études, effectuées de 1983 à 1991, au Brésil, au Ghana, en Gambie, au Sénégal, au Pakistan et aux Philippines, sur toutes les causes de décès de 1123 enfants de moins de deux ans, confirment que les nourrissons allaités au sein ont un risque de mortalité inférieur à ceux qui ne le sont pas (WHO Collaborative Study Team, 2000). Dans les trois études portant sur des pays non africains, dans lesquels on a pu comparer les données concernant les nourrissons allaités au sein et les

autres, les taux de mortalité étaient nettement plus élevés chez le second groupe durant les huit premiers mois de vie. La différence était particulièrement frappante pour les premiers mois de vie, avec un odds ratio global de 5,8 (intervalle de confiance à 95% = 3,4-9,8) pour les nourrissons de moins de 9 semaines, soit une multiplication par presque six du risque de mortalité chez les jeunes nourrissons non allaités au sein. Durant les premiers six mois, l'allaitement au sein avait un effet protecteur de six contre les décès par diarrhée et 2,4 contre les décès dus aux infections respiratoires. Cette protection diminuait graduellement au fil des mois. Les estimations pour la première année de vie ne s'appliquaient pas à l'Afrique subsaharienne, parce qu'il y avait trop peu de nourrissons non allaités au sein.

Selon une étude antérieure, dans laquelle 9942 nourrissons urbains des Philippines ont été suivis de la naissance à l'âge de deux ans (entre 1988 et 1991), les décès dus à la diarrhée étaient dix fois plus nombreux chez les nourrissons de moins de six mois qui n'avaient jamais été allaités au sein ou dont l'allaitement avait cessé que chez les nourrissons allaités au sein, compte tenu de facteurs démographiques tels que l'éducation de la mère et sa situation socio-économique (Yoon et al., 1996).

On considère que le mode d'alimentation du nourrisson influence également la morbidité. Une étude réalisée au Brésil montre que les nourrissons qui n'étaient pas allaités au sein au moment de l'enquête risquaient 17 fois plus que les nourrissons allaités au sein d'être hospitalisés pour une pneumonie (OR 16,7 ; intervalle de confiance à 95% = 7,7-36,0). D'après un sondage en grappe aléatoire portant sur 17 046 couples mère-nourrisson, dans 31 hôpitaux du Belarus, la moitié des établissements s'efforçaient particulièrement d'encourager l'allaitement au

sein (Kramer et al., 2001). Les conseils ainsi donnés conduisirent à une augmentation du taux d'allaitement au sein exclusif et de la durée de l'allaitement et à une réduction marquée du risque d'infections gastro-intestinales (OR 0,6 ; intervalle de confiance à 95% = 0,4 – 0,9) et d'eczéma atopique (OR 0,54 ; intervalle de confiance à 95% = 0,31 – 0,95) pendant la première année de vie. De même, il ressort d'une analyse critique d'études importantes sur les modes d'alimentation des nourrissons et leur influence sur la santé de ces derniers, effectuées aux Etats-Unis d'Amérique et dans d'autres pays industrialisés depuis les années 70, que l'absence d'allaitement au sein entraîne, chez les nourrissons, une augmentation des taux de diarrhées et de maladies aiguës des voies respiratoires inférieures ainsi qu'un amoindrissement des capacités cognitives (Heinig et Dewey, 1996).

Les propriétés anti-infectieuses du lait maternel des femmes infectées par le VIH

On ne dispose guère d'informations sur la capacité du lait maternel d'une femme infectée par le VIH de protéger l'enfant, qu'il soit infecté ou non par le VIH, contre d'autres infections et sur l'ampleur de cette protection. Les femmes infectées par le VIH peuvent souffrir de dysfonctionnement immunitaire et produire moins d'anticorps et de cellules immunitaires contre la diarrhée et les maladies respiratoires que les femmes qui ne sont pas infectées par le VIH.

Le lait maternel contient les anticorps de la mère, y compris toutes les classes d'immunoglobuline - IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. La forme la plus abondante est l'IgA sécrétoire (Lawrence, 1994). Des recherches sur l'action inhibitrice des anticorps-cibles du VIH qui se trouvent dans le lait maternel sur la transmission du VIH par l'allaitement au sein montrent, premièrement, que le lait maternel de femmes infectées par le VIH contient de l'IgG qui présente un large spectre d'activité contre les protéines du VIH, comparable à l'IgG dans le sérum, et, deuxièmement,

que le spectre d'activité de l'IgA du sérum contre le VIH est semblable à celui de l'IgG du sérum, mais que l'IgA sécrétoire (sIgA) du lait maternel n'attaque qu'un nombre limité de protéines virales (protéines d'enveloppe, gp 160, protéines du corps central).

Dans une étude d'échantillons de lait maternel provenant de 215 femmes infectées par le VIH au Rwanda (Van de Perre et al., 1993), l'anticorps du VIH le plus fréquemment décelé dans le lait maternel était l'IgG (dans plus de 95% des échantillons) ; l'IgM venait ensuite (dans 41 à 78% des échantillons) et le moins fréquent était l'IgA (dans 23 à 41% des échantillons). La non-persistance de l'IgM spécifique au VIH dans le lait maternel recueilli à 18 mois était perçue comme signifiant un risque élevé de transmission du VIH aux enfants qui survivent plus de 18 mois, ce qui permet de penser que l'IgM protège contre la transmission du VIH pendant l'allaitement au sein (Van de Perre et al., 1993). D'autres composantes du lait maternel protègent contre les infections virales. On a observé que la lactoferrine humaine inhibait le VIH *in vitro* (Harmsen et al., 1995). Un autre élément du lait maternel, peut-être une protéine sulphatée, la glycoprotéine mucine ou glycosaminoglycan, semble inhiber la fixation du VIH au récepteur CD4+ (Newburg et al., 1992). Des résultats préliminaires d'études portant, aux Etats-Unis d'Amérique et en Zambie, sur onze femmes infectées par le VIH et quatre femmes non infectées paraissent indiquer que les cellules CD8+ qui détruisent le VIH dans le lait maternel des femmes infectées peuvent contribuer à limiter la contamination par l'allaitement au sein (Sabbaj et al., 2002).

En résumé, les substances anti-infectieuses du lait maternel des femmes infectées par le VIH - y compris les immunoglobulines, la lactoferrine et les mucines - peuvent attaquer le VIH ; cependant, il faut mener des études supplémentaires pour découvrir la corrélation entre le risque de transmission du VIH et la présence de ces substances.

Les bienfaits de l'allaitement au sein pour les enfants nés de mères infectées par le VIH

On possède peu de données sur les avantages de l'allaitement au sein pour les nourrissons infectés par le VIH; il faut donc poursuivre les recherches sur ce sujet. Dans un essai randomisé, entrepris à Nairobi, au Kenya, pour évaluer les effets du mode d'alimentation des nourrissons sur le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant (Nduati et al., 2000), le taux de mortalité cumulé sur deux ans des nourrissons alimentés par préparation commerciale était de 20%, soit proche des 24% du groupe de nourrissons allaités au sein (rapport de risque 0,8, intervalle de confiance à 95% = 0,5-1,3), même compte tenu du statut VIH (rapport de risque 1,1, intervalle de confiance à 95% = 0,7-1,37). En outre, le taux de survie sans infection par le VIH à deux ans était considérablement plus bas chez les nourrissons allaités au sein que chez les nourrissons alimentés par une préparation commerciale (58% et 70% respectivement, $P=0,02$). L'incidence de diarrhée pendant les deux premières années de vie était aussi semblable dans les deux groupes 155 et 149 par 100 années-enfant pour les deux groupes respectivement, alors que l'incidence de la pneumonie était identique, soit 62 par 100 années-enfant (Mbori-Ngacha et al., 2001). Les nourrissons allaités au sein avaient un état nutritionnel (probabilité globale = 0,06) plutôt meilleur, surtout pendant les six premiers mois de vie ($P=0,003$). Compte tenu du statut VIH, les nourrissons allaités au sein jouissaient d'un état nutritionnel nettement meilleur que le groupe alimenté avec la préparation commerciale pour nourrissons sur la période de deux ans ($P=0,04$). La proportion d'enfants souffrant de malnutrition dans la population étudiée était relativement basse durant la première année de vie (2%), mais atteignait 15% durant la seconde année.

Selon une petite étude récente menée à Durban, en Afrique du Sud, la santé des nourrissons infectés par le VIH était moins bonne chez ceux qui n'avaient jamais été allaités au sein que chez ceux qui l'avaient été ; 60% des 15 nourrissons

infectés jamais allaités avaient subi au moins trois épisodes de morbidité durant leurs premiers 18 mois, comparés à 32% des 47 nourrissons infectés allaités au sein (Coutsoudis et al., 2003). Durant les deux premiers mois de leur vie, les nourrissons jamais allaités avaient été proportionnellement presque deux fois plus nombreux que les nourrissons allaités au sein à souffrir d'une maladie (OR 1,91, $P=0,006$).

Lors d'une étude antérieure en Afrique du Sud, Bobat et collaborateurs (1997) avaient comparé les nourrissons infectés par le VIH et les nourrissons non infectés partiellement allaités et alimentés exclusivement par une préparation commerciale : l'incidence des retards de croissance, de diarrhées et de pneumonie était semblable chez les deux groupes.

Comme l'étude de Nduati et collaborateurs (2000) mentionnée ci-dessus, les résultats préliminaires d'une récente méta-analyse des données tirées de sept essais de médicaments pour prévenir la transmission du VIH en Afrique subsaharienne montrent que l'allaitement au sein par des mères infectées par le VIH ne protège pas les nourrissons, infectés ou non, contre la mortalité infantile (Newell et al., 2003), quoique l'analyse multivariée n'ait pas produit des résultats statistiquement significatifs. Les essais comparaient des nourrissons allaités au sein à un certain moment et des nourrissons jamais allaités.

En résumé, les preuves des avantages, du point de vue de la morbidité ou de la mortalité ou de l'état nutritionnel, de l'allaitement au sein pour les enfants nés de mères infectées par le VIH sont, pour le moment, contradictoires et ne permettent pas de tirer des conclusions.

La mortalité chez les mères allaitantes infectées par le VIH

Les résultats d'une analyse secondaire des données recueillies à Nairobi lors de l'essai randomisé comparant l'allaitement au sein avec l'alimentation par une préparation pour nourrissons, révèlent un taux de mortalité trois fois plus élevé chez les mères infectées par le VIH qui allaitent que chez celles qui recourent à une

préparation (Nduati et al., 2001). Au total, 24 des 397 femmes moururent dans un délai de deux ans après l'accouchement : 18 des 197 femmes allaitantes et six des 200 femmes utilisant la préparation commerciale. Comme le but principal de cette étude n'était pas d'évaluer la mortalité, il convient d'interpréter cette constatation avec prudence (Newell et al., 2001). Les auteurs pensent que la quantité d'énergie importante que doivent fournir les mères allaitantes infectées par le VIH peut accélérer la progression de la maladie vers la mort due au SIDA. Si tel était le cas, les femmes qui pratiquent l'allaitement au sein exclusif devraient avoir un taux de mortalité supérieur à celui des mères qui donnent des aliments de complément à leurs nourrissons ou qui renoncent entièrement à les allaiter.

Dans le cadre d'une étude qui s'est déroulée à Durban, en Afrique du Sud, les femmes ont choisi l'alimentation de leurs nourrissons en connaissance de cause ; il a été conseillé à celles qui optaient pour l'allaitement au sein de le pratiquer de manière exclusive (Coutsoudis et al., 2001b). Une analyse approfondie pendant une période moyenne de suivi de 11 mois tant des mères allaitantes que des mères non allaitantes n'a apporté aucune indication d'un accroissement de la morbidité ou de la mortalité chez les mères qui pratiquaient l'allaitement au sein exclusif. Sur 410 d'entre elles, deux sont mortes, alors que trois des 156 mères qui n'avaient jamais allaité sont aussi décédées. En outre, on n'a constaté aucun lien entre l'état clinique de la mère et la durée de l'allaitement au sein. Ces résultats sont certes rassurants, mais le nombre de participantes était petit et l'étude ne permet pas d'exclure toute hausse de la mortalité ou de la morbidité chez les mères allaitantes.

Ni l'étude de Nairobi, ni celle de Durban ne contiennent des informations détaillées sur le mode, la durée et la quantité d'allaitement au sein ou les risques de mortalité que celui-ci comporte. De plus, les deux groupes de femmes incluses dans les essais n'étaient pas directement comparables. Les mères de Durban jouissaient en général d'une meilleure santé que les mères de Nairobi, comme le prouvent une prévalence plus basse de l'anémie et leur état immunitaire

moins atteint au début de l'étude. Le taux global de mortalité chez le groupe de Durban était inférieur à 1%, pendant une période moyenne de suivi de 10,5 mois, alors que le taux de mortalité chez le groupe de Nairobi dépassait 4% après une année et 7% après deux ans. Il n'est pas possible de conclure de ces deux seules études que le taux de mortalité est plus élevé chez les femmes infectées par le VIH allaitantes que chez celles qui n'allaitent pas.

Les données réunies par un vaste programme international visant à estimer le risque de transmission postnatale du VIH par l'allaitement au sein (Read et al., 2003) permettent d'évaluer de manière crédible les taux de mortalité des femmes infectées par le VIH pendant une période allant de 12 à 18 mois après l'accouchement. Sur les 4237 femmes suivies (Newell et al., 2003), 162 (3,8%) sont mortes dans les 18 mois suivant l'accouchement (temps médian écoulé jusqu'au décès: 9,8 mois). Le CD4+ médian (cellules / mm³) au moment proche de l'accouchement était de 646 (11% des femmes avaient moins de 200/mm³, 45% entre 200 et 499, et 44% plus de 500). Le taux de mortalité total était de 28,7/1000 années-personne au bout de 12 mois et de 32,2/1000 au bout de 18 mois; 3717 (87,7%) femmes ont allaité leurs nourrissons (durée médiane 8,8 mois).

Dans les analyses multivariées, les facteurs de risque indépendants susceptibles de causer la mort étaient :

- la numération CD4+ maternelle (un CD4+ bas augmentait le risque de décès à 12 mois et 18 mois : $P < 0,001$)
- le mode d'alimentation (les mères qui avaient allaité avaient un risque de mourir plus bas que les mères qui n'avaient jamais allaité : $P = 0,033$ à 12 mois et $0,068$ à 18 mois)
- le lieu d'habitation (Afrique australe, orientale ou occidentale).

De nouvelles analyses sont en cours, notamment pour étudier l'effet de la durée de l'allaitement au sein sur la mortalité des femmes allaitantes. A cet égard, il faut résoudre la question de la causalité inverse, c'est-à-dire savoir si le résultat (la mort des femmes allaitantes) est

un déterminant du facteur prédictif supposé (durée de l'allaitement au sein) et non le contraire. Plus le taux de mortalité chez une population de mères allaitantes est bas, plus la durée de l'allaitement au sein est longue. Plus précisément, une femme déjà très malade a peu de chance de pouvoir allaiter son nourrisson.

En résumé, les connaissances acquises à ce jour permettent de penser que la mortalité chez les femmes infectées par le VIH durant la période qui suit l'accouchement est due à l'infection et non pas au mode d'alimentation du nourrisson (The Breastfeeding and HIV International Transmission Study [BHITS] Group, non publiée, 2004).

La transmission de la mère à l'enfant

L'infection de la femme par le VIH

L'infection par le VIH est due, le plus souvent, à des rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté, mais elle peut aussi se produire lors d'une transfusion de sang contaminé, par contact avec un instrument non stérile ou lors de gestes médicaux techniques contaminants (Buvé et al., 2002). Comme la plupart des enfants infectés en dessous de 15 ans ont été contaminés par le virus transmis par la mère, leur nombre indique la prévalence de l'infection chez les femmes en âge de procréer.

En Afrique, la prévalence du VIH varie considérablement d'une région à l'autre. Dans presque tous les pays de l'Afrique australe plus d'une femme enceinte sur cinq est infectée par le VIH, et dans quelques pays subsahariens, la prévalence médiane du VIH constatée dans les services de soins prénatals dépassait 10% en 2003. Dans certaines zones urbaines de l'Afrique australe, la séroprévalence prénatale atteint au moins 40% (Buvé et al., 2002 ; UNAIDS, 2002). Selon l'ONUSIDA, dans la plupart de l'Afrique subsaharienne, y compris dans certaines parties de l'Afrique australe, la prévalence du VIH chez les femmes enceintes qui consultent un dispensaire prénatal reste relativement stable depuis plusieurs années, mais elle se situe à des niveaux très élevés dans le sud du continent. Relevons que la stabilisation des taux de prévalence observés dans presque toute l'Afrique subsaharienne s'explique par la correspondance entre le nombre toujours élevé de nouvelles infections par le VIH et le nombre également élevé de décès dus au SIDA.

En Afrique occidentale la prévalence du VIH chez les femmes enceintes demeure en général stable à des niveaux bas, mais elle dépasse 10% dans certaines agglomérations; dans les zones rurales, les taux sont ordinairement plus bas. En Afrique de l'est et dans quelques pays du centre

du continent, la prévalence chez les femmes enceintes s'est fortement réduite par rapport aux niveaux élevés constatés il y a une dizaine d'années. Ainsi, à Addis-Abeba, chez les femmes enceintes âgées de 15 à 24 ans, la prévalence est passée de 24% en 1995 à environ 11% en 2003 (WHO/UNAIDS, 2003).

L'Asie connaît une expansion rapide de l'épidémie: dans certaines villes ou provinces de l'Indonésie, du Cambodge, de l'Inde et de la Thaïlande, les taux de séroprévalence se situent entre 1% et 5% (UNAIDS/WHO, 2002). L'Europe de l'Est subit, elle aussi, une augmentation extrêmement rapide de la prévalence, surtout chez les toxicomanes qui utilisent des seringues; près de 80% des nouvelles infections touchent des personnes de moins de 29 ans. Le pourcentage de nouvelles infections par le VIH diagnostiquées chez les femmes augmente: 33% en 2002 contre 24% une année auparavant. Il en résulte, entre autres, une nette hausse du nombre de transmissions de la mère à l'enfant. Dans six pays des Caraïbes, les estimations nationales les plus récentes montrent que la prévalence du VIH chez les femmes enceintes atteint ou dépasse 2%. En Amérique centrale et en Amérique du Sud, la prévalence du VIH-1 chez les femmes enceintes va de 0,1% à 5% (WHO/UNAIDS, 2003).

Le risque de transmission de la mère à l'enfant s'aggrave si la mère est infectée pendant la période d'allaitement au sein, à cause de la virulence initiale particulière du virus. D'après les conclusions préliminaires d'une étude, effectuée au Zimbabwe, environ 4% de femmes, qui étaient VIH-négatives au moment de l'accouchement, ont été infectées durant la première année qui a suivi et le risque continue pendant la deuxième année (J. Humphrey, communication personnelle, 2002). Ce fait mérite de retenir l'attention, car, parmi cette population, 85% des femmes

poursuivent l'allaitement au sein jusqu'à 15 mois au moins et 30% jusqu'à 21 mois ou plus. Une autre étude réalisée au Zimbabwe aboutit à une constatation semblable : 66 nouvelles infections chez 372 femmes, soit quelque 5%, pendant deux ans après l'accouchement (Mbizvo et al., 2001). Des mesures de prévention du VIH destinées directement aux femmes enceintes et allaitantes pourraient réduire considérablement la transmission du VIH de la mère à l'enfant, mais ce sujet ne suscite guère de recherche et il existe très peu de programmes comprenant de telles mesures.

Les taux de transmission de la mère à l'enfant et les facteurs de risque

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut se produire avant, pendant ou après l'accouchement, mais rarement au début de la grossesse. Sans mesures visant spécifiquement à réduire le risque de contamination, les taux de transmission de la mère à l'enfant ou transmission verticale varient, selon les estimations, de 14% à 25% en Europe et en Amérique du Nord et de 13% à 42% dans les pays en développement (Msellati et al., 1995). La différence de risque d'une population à l'autre s'explique essentiellement par les traits caractéristiques de la population étudiée par rapport à l'infection par le VIH et par la prévalence de facteurs influençant la probabilité de la transmission. Les différences dans les estimations reposent surtout sur le risque supplémentaire dû à l'allaitement au sein (voir tableau 1) (Newell, 2001 ; Dabis et Ekpini, 2002).

Dans les pays développés, le taux de transmission de la mère à l'enfant a diminué de façon considérable. En Amérique du Nord et en Europe, ils sont descendus au-dessous de 2% grâce à la prophylaxie antirétrovirale, à la césarienne élective et au renoncement à l'allaitement au sein (Dorenbaum et al., 2002; European Collaborative Study, 2001). Dans les pays en développement, la prophylaxie antirétrovirale peripartum avec un seul médicament permet de réduire à environ 10% le taux d'infection chez les nourrissons allaités au sein, examinés quand ils ont entre huit et treize semaines (Dabis et Ekpini, 2002 ; Petra

TABLEAU 1

Estimation des risques et du moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, en l'absence de toute intervention (adaptation de De Cock et al., 2000)

Moment	Taux de transmission
Pendant la grossesse	5-10%
Pendant le travail et l'accouchement	10-15%
Pendant l'allaitement au sein	5-20%
Total sans allaitement au sein	15-25%
Total avec allaitement au sein jusqu'à 6 mois	20-35%
Total avec allaitement au sein jusqu'à 18 à 24 mois	30-45%

Note : Les taux varient en fonction des différences dans les caractéristiques de la population, telles que la numération cellulaire CD4+ et la charge d'ARN viral chez la mère, ainsi qu'en fonction de la durée de l'allaitement maternel.

Study Team, 2002 ; Guay et al., 1999); le taux descend à environ 7% à six semaines, si la prophylaxie comporte deux médicaments ou plus (Dabis et al., 2003). Toutefois, le nourrisson demeure vulnérable à l'infection, tant que dure l'allaitement au sein (Leroy et al., 2002 ; Leroy et al., 2003 ; Petra Study Team, 2002).

Le risque global de transmission du VIH de la mère à l'enfant dépend de facteurs en rapport avec le virus, la mère et le nourrisson (Newell, 2001). La charge virale d'ARN dans le plasma maternel joue un rôle important (Mayaux et al., 1997; European Collaborative Study, 1999 ; Dabis et al., 1999 ; Shaffer et al., 1999 ; Simonds et al., 1998). Quoique le risque augmente sensiblement avec l'accroissement de la charge virale, le virus peut se transmettre au fœtus ou au nourrisson à des niveaux très bas, voire indétectables de charge virale, mais de tels cas sont rares. De même, la transmission n'est pas certaine à des niveaux très élevés d'ARN du VIH. Les femmes ayant un CD4+ bas (moins de 200/mm³) peu avant l'accouchement et celles dont la maladie est cliniquement grave risquent de transmettre le VIH trois fois plus que celles qui sont moins atteintes (European Collaborative Study, 2001 ; Leroy et al., 2002).

On a trouvé le VIH dans les sécrétions vaginales et cervicales de femmes enceintes (John et al., 1997 ; Loussert-Ajaka et al., 1997) et dans

les sécrétions gastriques de nourrissons nés de mères VIH-positives (Ait-Khaled et al., 1998 ; Nielsen et al., 1996). Des facteurs obstétricaux - tels que l'accouchement par voie vaginale et la durée de la rupture des membranes, qui augmentent le contact entre le nourrisson et les fluides corporels de la mère infectés par le VIH (sécrétions cervico-vaginales et sang) – intensifient les risques de transmission (International Perinatal HIV Group, 1999 ; European Mode of Delivery Collaboration, 1999). Il existe une corrélation entre les niveaux d'ARN dans le plasma et dans les sécrétions vaginales et cervicales; cependant, on peut détecter l'ARN du VIH dans les sécrétions, même quand on ne peut le déceler dans le plasma (Kovacs et al., 2001).

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

L'approche stratégique préconisée par les Nations Unis pour la prévention de la transmission du VIH aux nourrissons et aux jeunes enfants s'étalent autour de quatre composants :

1. la prévention des infections par le VIH en général, surtout chez les jeunes femmes et les femmes enceintes
2. la prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH
3. la prévention de la transmission du VIH des mères infectées par le VIH à leurs enfants, et
4. la fourniture de soins, de traitement et de soutien aux femmes VIH-positives, à leurs enfants et à leur famille.

Il ne sera possible d'accomplir des progrès durables et importants que lorsque des mesures efficaces seront prises dans le cadre des quatre composants. Le présent document porte particulièrement sur la troisième composante, à savoir la transmission du VIH d'une mère infectée à son enfant.

Les moyens utilisés actuellement dans le cadre de la troisième composante, c'est-à-dire prévenir la transmission de la mère à l'enfant, interviennent surtout dans la période intra-utérine et puerpérale, notamment parce que cette période

est relativement brève et comporte un risque relativement élevé: on estime que 40% des transmissions totales se produisent vers la fin de la grossesse et pendant le travail et l'accouchement. La prophylaxie antirétrovirale péripartum réduit le risque de transmission durant cette période (Dabis et al., 2000).

La césarienne pratiquée avant le début du travail et la rupture des membranes diminue environ de moitié le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant (European Collaborative Study, 1999 ; International Perinatal HIV Group, 1999), même quand le risque est déjà réduit par une prophylaxie antirétrovirale (European Collaborative Study, 2001 ; Ioannidis et al., 2001). Toutefois, la césarienne électorale n'est pas toujours une solution sûre dans les parties du monde où la prévalence du VIH est très élevée, à cause du risque accru de complications infectieuses. D'aucuns conseillent de recourir à des antiseptiques ou des virucides pour désinfecter le tractus génital inférieur pendant le travail et l'accouchement, afin de réduire la transmission puerpérale du VIH-1. Même si deux essais randomisés réalisés en Afrique subsaharienne montrent que le lavage à la chlorhexidine n'amointrit pas le risque global de transmission de la mère à l'enfant, cette intervention peut être utile pour un sous-groupe de femmes avec un délai prolongé entre la rupture des membranes et l'accouchement (Biggar et al., 1996 ; Gaillard et al., 2001).

La monothérapie par la zidovudine pendant le deuxième et le troisièmes trimestres de la grossesse, administrée par voie intraveineuse pendant l'accouchement, et donnée au nourrisson pendant six semaines (schéma appelé ACTG 076) réduit considérablement le risque chez la population non allaitante (Connor et al., 1994 ; European Collaborative Study, 2001 ; Dorenbaum et al., 2002). On a observé que des traitements plus courts, plus faciles à réaliser, qui commencent vers la fin de la grossesse, diminuent aussi la transmission péripartum quand la mère renonce à allaiter son nourrisson (Shaffer et al., 1999 ; Lallemand et al., 2001) et quand la mère pratique l'allaitement au sein (Dabis et al., 1999; Wiktor et al., 1999 ; Petra Study Team, 2002 ;

TABLEAU 2

Les taux de transmission de la mère à l'enfant (TME) calculés entre 4 et 8 semaines après l'accouchement (indiquant l'infection intra-utérine, intra-partum ou post-partum immédiate), selon la thérapie antirétrovirale peri-partum utilisée

Essai	TME taux en %	Âge au moment de l'évaluation (semaines)	Médicaments antirétroviraux utilisés pendant a période peri-partum	CD4+ médian par mm3 de plasma à un moment proche de l'accouchement
ANRS49 + Retro-CI (Dabis et al., 1999; Wiktor et al., 1999)	14,7	6	ZDV	545
HIVNET012 ;Guay et al., 1999)	11,9	6	NVP	461
SAINT (Moodley et al., 2003)	10,7	4	NVP	405
SAINT (Moodley et al., 2003)	8,1	4	ZDV+3TC	385
Petra medium (Petra Study Team, 2002)	8,9	6	ZDV+3TC	475
Petra long (Petra Study Team, 2002)	5,7	6	ZDV+3TC	445
ANRS 1201 V1.0 (Dabis et al., 2003)	6,4	4	ZDV+NVP	370
ANRS 1201 V1.1 (Dabis et al., 2003)	4,5	4	ZDV+3TC+NVP	439

Guay et al., 1999). La thérapie antirétrovirale péripartum peut réduire le risque général d'infection par le VIH, même quand la mère allaite son nourrisson (Leroy et al., 2002).

Une thérapie comportant deux médicaments antirétroviraux ou plus parvient probablement mieux qu'une monothérapie à amoindrir le risque de transmission verticale (European Collaborative Study, 2001 ; Dorenbaum et al., 2002 ; Petra Study Team, 2002). Dabis et collaborateurs ont étudié, en 2003, deux cohortes vivant dans les mêmes conditions : l'une se composait de femmes recevant de la zidovudine pendant la grossesse et de la névirapine pendant le travail, de la zidovudine étant administrée à leurs nouveaux-nés; l'autre était un groupe témoin historique traité uniquement par la zidovudine. L'adjonction de névirapine au médicament donné

à la première cohorte a abaissé de 49% le taux global de transmission, par rapport aux effets de la zidovudine seule, mais le taux de transmission chez les nourrissons dont la mère avait un CD4+ inférieur à 200/mm3 était élevé et semblable dans les deux cohortes (18,6% et 21,2%).

Un bref traitement peripartum avec des médicaments antirétroviraux sous forme de monothérapie ou de multithérapie montre que les taux de transmission, évalués quand les nourrissons ont entre 4 et 8 semaines, vont de 4,5% à 15% (voir tableau 2) ; le taux le plus bas observé résulte de la combinaison de zidovudine et lamivudine (ZDV+3TC) administrée pendant les huit dernières semaines de la grossesse, assortie de névirapine donnée à la mère pendant le travail et l'accouchement, ainsi qu'au nouveau-né (Dabis et al., 2003).

La transmission du VIH par l'allaitement au sein

La transmission du VIH par l'allaitement au sein a été largement prouvée. Les premières études indiquant la possibilité de la transmission du VIH-1 par le lait maternel portent sur des enfants allaités au sein par des mères infectées après l'accouchement par une transfusion sanguine ou par des rapports hétérosexuels (Palasanthiran et al., 1993 ; Van de Perre et al., 1991 ; Stiehm et Vink, 1991 ; Hira et al., 1990 ; Lepage et al., 1987 ; Ziegler et al., 1985). D'autres rapports décrivent les cas de nourrissons dont la seule source d'infection est la mise en nourrice ou la consommation de lait provenant de plusieurs femmes (Nduati et al., 1994).

Les taux de transmission du VIH par l'allaitement au sein

Selon les estimations fondées sur les données peu nombreuses disponibles au début des années 1990, le risque supplémentaire de transmission par l'allaitement au sein, s'ajoutant à celui de la transmission pendant la grossesse et l'accouchement, en cas de séropositivité de la mère, était d'environ 15% quand l'allaitement au sein durait 24 mois ou plus (Dunn et al., 1992). Quand l'infection de la mère était récente (survenant après l'accouchement), le taux était presque deux fois plus élevé. Des données plus récentes et plus dignes de foi, résultant notamment d'un essai clinique randomisés effectué à Nairobi, confirment les conclusions initiales : des femmes enceintes infectées par le VIH ont été réparties aléatoirement en deux groupes; dans le premier, elles allaitaient leurs nourrissons (n = 212), dans le second, elles recouraient aux préparations commerciales (n = 213) (Nduati et al., 2000). L'observance du mode d'alimentation prévu était de 96% dans le premier groupe et de 70% dans le second. La durée médiane de l'allaitement au

sein était de 17 mois. La probabilité cumulative de l'infection par le VIH à 24 mois était de 36% chez les enfants allaités au sein et de 20,5% chez les enfants nourris avec une préparation. Le taux absolu de transmission par l'allaitement au sein était donc estimé à 16,2% après deux ans de suivi; chez les nourrissons du premier groupe, 44,1% de toutes les transmissions pouvaient être attribuées à l'allaitement au sein. Bien que l'allaitement au sein exclusif pendant les premiers mois ait été recommandé durant cette étude, celle-ci ne fournit pas d'information sur l'intensité de l'allaitement au sein, et l'allaitement au sein n'était probablement pas entièrement exclusif dans cette population.

Les résultats d'essais concernant une intervention peripartum destinée à réduire le risque de transmission confirment le taux de transmission par l'allaitement au sein. Les taux observés durant ces essais sont, dans l'ensemble, conformes aux résultats de la recherche randomisée, puisqu'ils passent de 10% à 14% entre les âges de 4 à 6 semaines et de 18 à 24 mois (Leroy et al., 2002 ; Owor et al., 2000 ; Petra Study Team, 2002). Les différences entre les conclusions peuvent s'expliquer par les différentes méthodes utilisées pour évaluer le taux de transmission (The Ghent Group, 2003), la variation dans la durée de l'allaitement au sein d'une population à l'autre, ou des différences dans les facteurs maternels ou autres susceptibles d'accroître le risque. De nouvelles évaluations analytiques normalisées sont en cours dans le cadre d'essais de traitement bref par la zidovudine en Afrique occidentale, d'une étude sur l'allaitement au sein à Nairobi, de l'essai de traitement par la névirapine HIVNET 012 SAINT et d'essais PETRA (The Ghent Group, 2003).

Les mécanismes de la transmission par l'allaitement au sein

Même si le VIH a été détecté dans le lait maternel (Nduati et al., 1995 ; Ruff et al., 1994 ; Van de Perre et al., 1993), on ne comprend pas totalement les mécanismes de transmission par l'allaitement au sein. On ne parvient pas encore à quantifier de manière sûre les rôles respectifs du virus libre et du virus intra-cellulaire dans la transmission par l'allaitement au sein ou le lien entre les concentrations de virus dans le plasma et dans le lait. Il faut également étudier la porte d'entrée du virus par la muqueuse du nourrisson; des expériences sur les animaux apportent quelque lumière sur ce sujet (Featherstone, 1997; Amerongen et al., 1991 ; Bomsel, 1997).

Après l'ingestion de lait maternel infecté par le VIH-1, les surfaces des muqueuses de l'intestin du nourrisson sont le lieu le plus probable de la transmission. Le VIH-1 libre ou intra-cellulaire peut pénétrer dans la sous-muqueuse par des ruptures ou des lésions muqueuses ou par transcytose par des cellules M ou des entérocytes qui possèdent des récepteurs spécifiques ; des études de laboratoire permettent de penser que l'IgA ou l'IgM peuvent inhiber la transcytose du VIH-1 à travers les entérocytes. Ainsi, les immunoglobulines anti-VIH-1 qui se trouvent dans le lait maternel peuvent contribuer à protéger contre la transmission. Les amygdales peuvent également constituer une porte d'entrée pour le VIH-1 dans la transmission par le lait maternel. Les amygdales contiennent des cellules M proches des lymphocytes et des cellules dendritiques; ces cellules M permettent la réplication du VIH-1. La transmission par voie orale a été démontrée chez un macaque SIV (Baba et al., 1994).

On suppose que la mastite infraclinique chez la mère augmente les « fuites » dans le revêtement cellulaire des canaux galactophores et, par conséquent, la quantité de virus à laquelle le nourrisson est exposé (Semba et al., 1999 ; Willumsen et al., 2003).

D'aucuns estiment que la perméabilité intestinale chez le jeune nourrisson est un moyen de pénétration pour le virus, mais les preuves sont limitées (Rollins et al., 2001). Du point de

vue biologique, il semble plausible que l'alimentation mixte intensifie le risque de transmission du VIH, en rendant l'intestin plus sensible, par des processus mécaniques ou inflammatoires.

Le moment de la transmission postnatale par l'allaitement au sein

Le VIH peut se transmettre par le lait maternel à tout moment de la lactation. Le taux d'infection chez les nourrissons allaités au sein augmente donc avec la durée de l'allaitement. A cause de la persistance des anticorps maternels et de l'existence d'une « fenêtre sérologique » pendant laquelle il n'est pas possible de déceler l'infection par les moyens techniques actuels, il est difficile de déterminer si un nourrisson a été infecté pendant l'accouchement (intrapartum) ou - par l'allaitement au sein - immédiatement après la naissance. Les informations manquent pour estimer le lien exact entre la durée de l'allaitement au sein et le risque de transmission. Toutefois, il est clairement prouvé que plus la durée de l'allaitement au sein est longue, plus le risque de transmission est grand; en d'autres termes, le risque est cumulatif (Miotti et al., 1999 ; Leroy et al., 1998 ; Read et al., 2003 ; Leroy et al., 2002 ; Petra Study Team, 2002).

Il est difficile de déterminer le risque relatif de transmission par le colostrum et par le lait maternel mature (Ruff et al., 1994 ; Van de Perre et al., 1993 ; Nduati et al., 1995 ; Lewis et al., 1998). Premièrement, le colostrum et le lait maternel mature contiennent différents types de cellules et des niveaux différents de composantes qui influencent l'immunité (telles que la vitamine A, les immunoglobulines et la lactoferrine). Deuxièmement, le nourrisson ingère beaucoup moins de colostrum que de lait maternel mature. Troisièmement, le système immunitaire du nourrisson est moins bien développé pendant les quelques premiers jours de lactation qu'ensuite, et les jeunes nourrissons ont, dans le sang, une concentration plus élevée d'anticorps maternels. Rien ne prouve que s'il ne consommait pas de colostrum, le nourrisson courrait un risque moindre d'être infecté par le VIH lors l'allaitement au sein.

La modélisation statistique, utilisant des données tirées d'études portant sur un allaitement au sein de durée limitée, permet de penser que la période où le risque de transmission est le plus élevé se situe durant les premières semaines de la vie et que l'infectivité varie, dans une population, selon les étapes de l'épidémie (Dunn et al., 1998). L'étude randomisée, comparant, à Nairobi, l'allaitement au sein et l'alimentation par une préparation pour nourrissons, montrait que la différence cumulative de 10% dans les taux d'infection entre les nourrissons allaités au sein et ceux qui étaient alimentés à l'aide d'une préparation commerciale s'observait quand les nourrissons avaient six semaines, alors que la différence cumulative totale était de 16%. En outre, 75% de toutes les transmissions dues à l'allaitement au sein avaient eu lieu avant 7 mois (Nduati et al., 2000).

Lors d'une analyse ultérieure de ces données, la probabilité de la transmission du VIH par l'allaitement au sein est estimée à 0,00064 par litre de lait maternel ingéré et 0,00028 par jour d'allaitement au sein (Richardson et al., 2003). L'infectivité du lait maternel était nettement et considérablement plus élevée chez les mères ayant un CD4+ bas et une charge d'ARN viral plasmatique élevée. Il convient de relever que la probabilité d'infection due à l'allaitement au sein par jour n'était pas statistiquement différente chez les nourrissons de moins de quatre mois et chez les nourrissons plus âgés (0,00015 contre 0,00031, $P = 0,4$). L'étude SAINT (Moodley et al., 2003) a conclu que les nourrissons allaités au sein couraient deux fois plus de risque d'infection que les nourrissons non allaités au sein durant les quatre premières semaines de vie et sept fois plus entre la quatrième et la huitième semaines. Cette constatation s'explique par le fait que peu d'enfants nourris par une alimentation de substitution sont infectés par le VIH après quatre semaines de vie.

La transmission postnatale tardive

Une autre façon d'estimer le risque découlant de l'allaitement au sein consiste à examiner des nourrissons nés de mères infectées et testés VIH-négatifs au début de leur vie, et de les suivre

jusqu'à après leur sevrage. Si l'on prend comme dénominateur les nourrissons qui ne montrent pas de signe d'infection quand ils sont tout petits, on calcule le taux sur la base du nombre d'enfants allaités au sein dont les tests virologiques ultérieurs présentent des résultats positifs ou la persistance d'anticorps au-delà de 15 à 18 mois ou après l'arrêt de l'allaitement au sein. Le moment à partir duquel commence l'exposition au virus est déterminé par l'âge qu'ont les nourrissons lors du test. Ce dernier a lieu en général vers quatre à six semaines, mais dans les études antérieures, il se situe entre trois et six mois. Cette différence explique peut-être pourquoi les diverses études donnent des estimations différentes des taux de transmission postnatale tardive (voir tableau 3). Ces taux vont de 9% à 13% à 18 mois.

Des études, effectuées en Afrique sur 700 enfants allaités au sein de façon prolongée, indiquent que le risque de transmission postnatale après trois à six mois d'âge était estimé à 4% (intervalle de confiance à 95% = 2-5%) (John et al., 2001). Dans une méta-analyse récente, englobant un grand nombre de données sur l'allaitement au sein et la transmission postnatale du VIH recueillies en Afrique subsaharienne lors d'essais randomisés d'interventions peripartum, la transmission précoce a été définie par un test positif d'infection par le VIH avant quatre semaines et la transmission postnatale tardive par un diagnostic négatif à quatre semaines ou plus, puis un test ultérieur positif. Au total, 4 343 enfants ont été allaités au sein et soumis à des tests de dépistage du VIH. On a considéré qu'un enfant ne risquait plus d'être infecté après l'arrêt de l'allaitement au sein, et la méthode utilisée en a dûment tenu compte. Le taux global de transmission était de 24%; sur les 993 infections d'enfants, 314 (31,4%) étaient précoces, 225 (23,1%) tardives et 454 (45,4%) se sont produites à un moment inconnu. La durée moyenne de l'allaitement au sein était de presque sept mois et la durée médiane de quatre mois. Le risque de transmission postnatale tardive a continué pendant toute la période d'allaitement au sein et était plus ou moins constant dans le temps (The Breastfeeding and HIV International Transmission Study

TABLEAU 3

Les taux de transmission postnatale tardive, selon les estimations

Etude	Âge lors du test négatif déterminant le dénominateur	Incidence par 100 années-enfant d'allaitement au sein	Pourcentage cumulatif de nourrissons infectés à 12 mois	Pourcentage cumulatif de nourrissons infectés lors du dernier test de suivi (mois)
Malawi (Miotti et al., 1999)	1 mois	6,9		8,9 (18 mois) 10,3 (24 mois)
Afrique (Leroy et al., 1998)	3 mois	3	2,5	9,2 (36 mois)
Afrique occidentale (Leroy et al., 2003)	4 semaines	8,6	9,5	13,1 (18 mois) 13,1 (24 mois)
Afrique * (Read et al., 2003)	4 semaines		7	9,3 (18 mois)

*Etude internationale sur l'allaitement au sein et la transmission du VIH

[BHITS] Group, sous presse). La probabilité cumulative d'être infecté par le VIH pour un nourrisson de plus de 4 semaines était de 1,6% à trois mois, 4,2% à six mois, 7% à 12 mois et 9,3% (intervalle de confiance à 95% = 3,8-14,8) à dix-huit mois. On a estimé à 23%, mais peut-être jusqu'à 42% la part de la transmission postnatale tardive (après quatre semaines) dans la transmission globale (The Breastfeeding and HIV International Transmission Study [BHITS] Group, sous presse).

Les facteurs influençant le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein

On dispose de données fiables en nombre limité mais croissant concernant l'effet des facteurs qui augmentent ou diminuent la probabilité de transmission par l'allaitement au sein. Beaucoup de facteurs dont on sait qu'ils influencent le risque global de transmission exercent aussi un effet dans la transmission par l'allaitement au sein : la charge d'ARN viral dans le plasma et le lait maternels, l'état immunitaire maternel lié au VIH, la santé des seins, y compris les mastites et les abcès, l'état nutritionnel de la mère, le mode d'alimentation du nourrisson, les facteurs relatifs au nourrisson (tels que les ulcères buccaux), et, éventuellement, les éléments protecteurs contenus dans le lait.

Les facteurs maternels

La charge d'ARN viral dans le plasma et le lait maternels

Le risque de transmission par l'allaitement au sein dépend probablement en grande partie du niveau d'ARN dans le lait, mais l'importance de ce risque n'a pas encore été suffisamment déterminée. Certains indices montrent que la corrélation entre la charge d'ARN viral dans le sang et celle qui se trouve dans le lait maternel n'est que partielle et que la charge d'ARN dans le lait varie considérablement d'un sein à l'autre et d'un moment à l'autre (Willumsen et al., 2001 ; Willumsen et al., 2003). Une étude effectuée à Durban, en Afrique du Sud, montre que la transmission était plus probable quand la charge d'ARN viral dans le lait maternel était détectable en tout temps pendant les six premiers mois après l'accouchement que quand elle n'était pas détectable (Pillay et al., 2000). Selon une étude réalisée au Malawi, le risque de transmission était multiplié par cinq quand on détectait l'ARN du virus dans les échantillons de lait maternel prélevés six semaines après l'accouchement (Semba et al., 1999). En Afrique occidentale, le taux de transmission postnatale tardive se multipliait par 2,6 pour chaque élévation logarithmique de 10 dans la charge d'ARN viral plasmatique mesurée vers la fin de la grossesse (Leroy et al., 2003).

Le niveau d'ARN du VIH dans le lait n'a été étudié que dans un petit nombre d'échantillons provenant de mères infectées par le VIH. Selon les études menées par Willumsen et collaborateurs (2001 et 2003) en Afrique du Sud, la charge d'ARN viral semble en général plus basse dans le lait maternel que dans le plasma et les concentrations sont souvent trop faibles pour que les méthodes de titrage actuelles puissent les déceler. Les auteurs ont mesuré la charge d'ARN viral trois fois durant les trois premiers mois après l'accouchement dans des échantillons provenant des deux seins de 145 femmes allaitantes. Les fragments d'ARN variaient d'un sein à l'autre et d'une période à l'autre. Dans une grande partie des échantillons, la charge virale dans le lait était inférieure à la limite de détection du titrage PCR de l'ARN du VIH (<200 copies/ml) ; elle était très variable et il était difficile d'établir, pendant les 14 premières semaines, s'il s'agissait de facteurs maternels ou infantiles. Un CD4+ sanguin bas (<200/mm³) pendant la grossesse et un rapport Na+/K+ (marqueur de mastite infraclinique) supérieur à la moyenne s'accompagnaient nettement et en tout temps d'une charge d'ARN viral accrue dans le lait, mais il n'y avait pas de lien uniforme entre le mode d'alimentation du nourrisson (mixte ou allaitement au sein exclusif) et la charge d'ARN viral dans le lait. Les résultats de ces études montrent le caractère aléatoire du passage du virus dans le lait maternel.

L'état immunitaire lié au VIH

On possède davantage de données sur le lien entre l'état immunitaire de la mère (numération cellulaire CD4+) et la transmission du VIH par l'allaitement au sein que sur le lien entre la charge d'ARN viral et la transmission. L'analyse récente de l'ensemble des données tirées de deux essais de traitement par la zidovudine réalisés en Afrique occidentale (Leroy et al., 2003) montre qu'un CD4+ plasmatique inférieur à 500/mm³ peu avant l'accouchement comporte un risque triple de transmission postnatale tardive comparé à un CD4+ égal ou supérieur à 500/mm³ (Leroy et al., 2003). En Ouganda, l'étude comparative de la névirapine et de la zidovudine (Nakbiito et

al., 2002) indique un risque particulier d'infection chez les nourrissons dont la mère avait un CD4+ bas au moment de l'accouchement. On observe également que le CD4+ plasmatique est bas lors de la détection d'ADN du VIH dans le lait maternel (Nduati et al., 1995). Dans la méta-analyse des données provenant de neuf essais d'intervention en Afrique subsaharienne, le risque d'infection postnatale chez les nourrissons de plus de quatre semaines est clairement lié à la numération cellulaire CD4+ de la mère: le taux de transmission est multiplié par huit quand le CD4+ est inférieur à 200/mm³ et par 3,5 quand le CD4+ se situe entre 200 et 500/mm³, par rapport à la numération cellulaire dépassant 500/mm³ chez le groupe de référence (Read et al., 2003).

L'état des seins

On estime que la mastite clinique ou infraclinique augmente le risque de transmission du VIH (Semba et al., 1999 ; John et al., 2001). La mastite infraclinique, qui est probablement plus répandue que la mastite clinique, n'est pas forcément infectieuse et peut se produire en cas de stase laiteuse et d'engorgement du sein. Dans leur étude (2003), Willumsen et collaborateurs ont établi un lien entre la mastite infraclinique et la charge d'ARN dans le lait, mais pas de lien avec la transmission postnatale tardive, sans doute à cause du petit nombre d'échantillons. La mastite infraclinique survient le plus souvent lors de la montée du lait après la naissance, quand le drainage du lait est insuffisant (comme c'est le cas lors de l'alimentation mixte), quand la prise de sein n'est pas bonne, quand un nourrisson est malade et ne peut pas téter vigoureusement ou lors d'un sevrage rapide. Dans l'étude d'une cohorte située à Nairobi, la transmission du VIH semblait due à des lésions des mamelons ou à un CD4+ maternel inférieur à 499/mm³ ou au muguet buccal des nourrissons de moins de six mois ou à une longue durée de l'allaitement au sein (Embree et al., 2000 ; John-Stewart et al., 2004 ; Rollins et al., 2004). On ne sait pas si, pour l'ensemble de la population, le traitement des lésions mammaires permet de réduire le taux de transmission par l'allaitement au sein ; des études sont en cours sur ce sujet.

L'état nutritionnel

L'état nutritionnel de la mère peut influencer le risque de transmission tant global que par l'allaitement au sein. Un rapport récent a présenté les résultats d'une analyse complémentaire des données d'un essai randomisé portant sur les effets des oligo-éléments et de la vitamine A sur le risque de transmission du VIH (Fawzi et al., 2002 ; Fawzi et al., 2003). Les micronutriments sans vitamine A donnés à la mère pendant la grossesse et l'allaitement au sein n'ont eu aucun effet sur le risque global de transmission, tandis que la vitamine A seule paraissait provoquer une petite augmentation des taux globaux de transmission de la mère à l'enfant et une augmentation du risque de transmission pendant l'allaitement au sein. Les micronutriments semblaient conduire à une réduction minime de la transmission par l'allaitement au sein et de la mortalité durant les 24 premiers mois du nourrisson. Une analyse plus poussée de ces données montre que les enfants de femmes qui ont reçu de manière aléatoire des micronutriments pendant la grossesse et la lactation couraient un risque nettement plus bas de souffrir de diarrhée ($P = 0,03$) et avaient un CD4+ nettement plus élevé ($P = 0,006$) que les enfants des autres femmes. Les avantages étaient semblables pour tous les enfants, qu'ils soient infectés ou non par le VIH. La vitamine A administrée à la mère réduisait le risque d'affections respiratoires chez l'enfant ($P = 0,03$), mais pas le risque de diarrhée. Ces résultats confirment l'importance d'un apport nutritionnel pour les femmes allaitantes infectées par le VIH. D'autres études (Coutsoudis et al., 1999 ; Kumwenda et al., 2002) n'indiquent pas d'effet qu'aurait la vitamine A, donnée pendant la grossesse, sur le risque de transmission du VIH lors de l'allaitement au sein.

Les facteurs infantiles**L'intégrité des muqueuses**

Les affections qui causent des lésions dans les muqueuses du nourrisson, telles que le muguet buccal (*Candida*), peuvent conduire à une augmentation du risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein. Toutefois, il est difficile de distinguer la cause de l'effet, car le muguet peut

être le signe d'un début d'infection par le VIH-1 (Ekpini et al., 1997 ; Embree et al., 2000). Le muguet buccal du nourrisson peut aussi causer la candidose mammaire ou des fissures des mamelons. Des lésions de la muqueuse intestinale peuvent être provoquées par la consommation de lait de vache, des réactions allergiques aux aliments de substitution et des infections. Le mode d'alimentation peut modifier la perméabilité intestinale du jeune nourrisson : celui qui ne reçoit que du lait maternel peut avoir un épithélium intestinal moins perméable, donc plus sain, que le nourrisson à qui l'on donne aussi d'autres aliments. Toutefois, la seule étude entreprise pour étudier ce sujet plus à fond indique que le mode d'alimentation n'a pas d'incidence sur la perméabilité intestinale chez les nourrissons (mesurée par le rapport entre le lactulose et le mannitol, des disaccharides). Cependant, les nourrissons, infectés par le VIH selon un diagnostic posé à 14 semaines, avaient, à 6 et 14 semaines, une perméabilité plus grande que les nourrissons non infectés (Rollins et al., 2001).

L'inhibiteur sécrétoire de la protéase du leucocyte humain

Le facteur naturel le mieux caractérisé considéré comme protégeant contre la transmission du VIH-1 par la muqueuse est peut-être l'inhibiteur sécrétoire de la protéase du leucocyte (SLPI). On estime que cet inhibiteur qui se trouve dans la salive du nourrisson amoindrit le risque de transmission tardive du VIH-1 par le lait maternel (Farquhar et al., 2003). Mais, selon une étude portant, à Bangui, sur des échantillons de lait maternel de 43 mères allaitantes infectées par le VIH, prises au hasard, prélevés une semaine, un mois et six mois après l'accouchement, les niveaux moyens de SLPI dans le lait des mères de nourrissons victimes de l'infection ne différaient pas considérablement des niveaux constatés chez les mères dont les nourrissons n'étaient pas infectés (Becquart et al., 1999). Il faut poursuivre les recherches pour confirmer le rôle joué, dans la transmission, par les inhibiteurs maternels et infantiles soit seuls, soit conjugués à d'autres facteurs immunitaires naturels et spécifiques.

Le mode d'alimentation des nourrissons

Un facteur particulièrement important pour la population en ce qui concerne les taux de transmission du VIH par l'allaitement au sein est le mode d'alimentation des nourrissons. Dans la plupart des pays, les mères commencent en général à allaiter leurs nourrissons, mais complètent bientôt l'allaitement au sein avec de l'eau ou d'autres boissons ou aliments (Nicoll et al., 2000); l'allaitement au sein exclusif recommandé pendant six mois est rarement pratiqué. Dans une étude, effectuée à Durban, en Afrique du Sud, 551 femmes infectées par le VIH ont choisi, après avoir été conseillées, soit l'allaitement au sein, soit la préparation pour nourrissons (Coutsoudis et al., 2001a). On a encouragé celles qui préféraient allaiter leur enfant à le faire exclusivement pendant trois à six mois. Au total, 157 femmes ont recouru immédiatement à la préparation pour nourrissons, sans allaitement, 118 ont pratiqué l'allaitement au sein exclusif pendant trois mois ou plus, et 276 ont opté pour une alimentation mixte. Les trois groupes ne différaient pas quant aux facteurs importants de risque de transmission, et, à la naissance, les taux d'infection des nourrissons étaient semblables et se situaient à environ 7%. Les nourrissons qui recevaient du lait maternel et d'autres aliments risquaient beaucoup plus d'être infectés à 15 mois (36,6%) que ceux qui avaient été exclusivement allaités au sein (25%) ou alimentés par une préparation commerciale (19%). L'allaitement au sein exclusif comportait un risque nettement inférieur d'infection par le VIH que l'alimentation mixte (rapport de risques 0,56, intervalle de confiance à 95% = 0,32-0,98) et donnait, à cet égard, des résultats semblables à l'absence totale d'allaitement au sein (rapport de risques 1,19, intervalle de confiance à 95% = 0,63-2,22). De nouvelles études sont en cours pour confirmer ces conclusions, qui influenceront manifestement les recommandations en matière d'alimentation des nourrissons et de conseils donnés aux femmes infectées par le VIH pour lesquelles il n'existe pas d'alimentation de substitution acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable. Les résultats de

l'étude de Zvitambo menée à Harare, au Zimbabwe, qui seront connus sous peu, présenteront beaucoup d'intérêt (J. Humphrey, communication personnelle, 2003). L'évaluation de l'allaitement au sein exclusif est complexe ; les conclusions des études entreprises à Hlabisa, dans lesquelles le mode d'alimentation est examiné quotidiennement pendant neuf mois, fourniront des informations sur l'effet sur le taux de transmission des types d'alimentation autres que l'allaitement au sein exclusif (Rollins et al., 2004).

Le sexe du nourrisson

La méta-analyse de la transmission postnatale tardive (TPT) (Read et al., 2003) contient une évaluation des covariables susceptibles d'influencer la relation entre l'allaitement au sein et la TPT du VIH-1, y compris les variables maternelles (âge, nombre d'enfants mis au monde, numération CD4+) et les variables infantiles (poids à la naissance, sexe). L'âge de la mère, le nombre de ses enfants ou le poids à la naissance n'influençaient guère la TPT, contrairement au CD4+ de la mère et au sexe du nourrisson. Les filles avaient 40% moins de risque que les garçons d'être infectées par l'allaitement au sein après l'âge de quatre semaines (rapport de risques 0,6, intervalle de confiance à 95% = 0,4-0,9, P = 0,014). Le risque était le plus élevé pour les garçons allaités au sein par des mères ayant un CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³, puis pour les garçons allaités au sein par des mères ayant un CD4+ entre 200 et 499 cellules/mm³, puis pour les filles allaitées au sein par des mères ayant un CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³. La durée de l'allaitement au sein était semblable pour les deux sexes, mais on ne sait pas à partir de quel âge d'autres aliments ont été donnés aux nourrissons ni quels étaient ces aliments. La différence de risque de la transmission postnatale tardive entre les garçons et les filles est peut-être due au fait que les garçons reçoivent des aliments de complément plus tôt et ont donc une alimentation mixte, ce qui peut augmenter leur risque d'infection. De nouvelles recherches vérifient cette hypothèse.

Prévenir la transmission du VIH par l'allaitement au sein

La prévention de la transmission verticale du VIH est le troisième des quatre domaines d'action inscrits dans la stratégie de l'ONU visant à prévenir la transmission du VIH aux nourrissons et aux jeunes enfants. Le présent document porte précisément sur ce sujet.

La prévention primaire

Le meilleur moyen d'éviter l'infection des nourrissons et des jeunes enfants par le VIH, y compris la transmission par le lait maternel, est de prévenir l'infection des adolescentes et des femmes en âge de procréer (De Cock et al., 2002) (premier domaine d'action de la stratégie de l'ONU). En Afrique subsaharienne, en Asie et dans les Caraïbes, le principal mode de transmission du VIH est le contact hétérosexuel (Buvé et al., 2002). Dans les pays industrialisés, même si la plupart des femmes séropositives se sont injecté des stupéfiants ou ont eu des partenaires sexuels toxicomanes qui ont utilisé des seringues ou des partenaires bisexuels, la transmission hétérosexuelle est devenue une voie de contamination de plus en plus fréquente (European Collaborative Study, 2001). Le risque d'infection par le VIH chez la femme est accru par des facteurs tels que l'immaturation des organes génitaux, l'ectopie cervicale, les maladies sexuellement transmissibles et un mauvais état nutritionnel (Mostad et Kreiss, 1996). Des facteurs culturels, sociaux et économiques contribuent aussi à la transmission du VIH en renforçant la vulnérabilité des adolescentes et des femmes (Buvé et al., 2002 ; De Cock et al., 2002)

La prévention de la transmission du VIH aux nourrissons et aux enfants doit se conjuguer avec des programmes conçus pour apprendre aux jeunes à éviter des rapports sexuels dangereux, pour diagnostiquer et soigner les maladies sexuellement transmissibles et pour assurer l'innocuité des gestes techniques médicaux. Il faut expliquer

l'importance de la prévention de l'infection par le VIH aux femmes enceintes qui sont séronégatives (dont un pourcentage élevé peuvent être infectées dans les deux ans qui suivent l'accouchement, alors qu'elles allaitent leur nourrisson au sein), étant donné le risque particulièrement élevé de transmission de la mère à l'enfant, si la mère est infectée pendant la période d'allaitement au sein.

Pour appliquer les mesures de prévention recommandées, il est évidemment important, quoique difficile, d'atteindre des taux élevés de dépistage du VIH accompagné d'un soutien psychosocial pendant la grossesse, ainsi que des taux élevés d'acceptation d'interventions, et de procéder au suivi de la mère et de son nourrisson durant 18 à 24 mois après l'accouchement (Temmerman et al., 2003).

Les options d'alimentation des nourrissons visant à prévenir la transmission de la mère à l'enfant

D'autres publications (WHO, UNICEF, UNFPA et UNAIDS, 2003a et b) décrivent en détail les options d'alimentation des nourrissons prévues pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Plusieurs chercheurs ont tenté d'utiliser des modèles mathématiques pour guider les décideurs dans l'évaluation des risques et des bienfaits de l'allaitement au sein et des autres options d'alimentation des nourrissons dans ce contexte (Nagelkerke et al., 1995 ; Nicoll et al., 2000). La valeur de ces modèles est limitée par le nombre réduit de données disponibles sur les risques que comportent les différentes méthodes d'alimentation des nourrissons et par l'incapacité de tenir compte de tous les facteurs qui influencent les décisions relatives à l'alimentation des nourrissons prises par les personnes concernées.

Selon les recommandations actuelles de l'OMS, le nourrisson doit être exclusivement allaité au sein jusqu'à six mois pour qu'il bénéficie de conditions optimales de croissance, de santé et de développement ; ensuite, il doit recevoir une alimentation complémentaire saine et équilibrée, pendant que l'allaitement au sein continue jusqu'à 24 mois ou plus. Toutefois, comme il faut réduire le risque de transmission du VIH au nourrisson, tout en évitant autant que possible les autres causes de morbidité et de mortalité, il est recommandé aux mères VIH-positives de renoncer entièrement à l'allaitement au sein et de recourir à l'alimentation de substitution, quand celle-ci est acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable. Toutes les mères infectées par le VIH devraient recevoir des conseils comprenant des informations générales sur les risques et les avantages des différentes options d'alimentation des nourrissons et une aide particulière pour choisir l'option qui leur convient le mieux; elles devraient aussi pouvoir bénéficier de soins de suivi et de soutien, y compris en matière de planification familiale et de nutrition (WHO, 2001b). Il faudrait toujours respecter et soutenir le choix de la mère. Comparée à l'allaitement au sein exclusif, l'alimentation mixte comprenant du lait maternel et d'autres aliments semble accroître le risque d'infection du VIH pour le nourrisson (Coutsoudis et al., 2001a) et devrait être évitée dans tous les cas, parce qu'elle peut favoriser tant l'infection par le VIH que la diarrhée et d'autres maladies infectieuses.

L'un des bienfaits de l'allaitement au sein à prendre en considération, surtout dans les populations pauvres, est son effet physiologique contraceptif, qui contribue à garder un espacement approprié entre les naissances ; l'aménorrhée liée à la lactation a un effet contraceptif de 98% - ce qui donne de bons résultats dans la pratique usuelle et d'excellents résultats dans une pratique correcte et systématique (WHO, 2000). En outre, dans certaines cultures, les rapports sexuels sont limités pendant la période d'allaitement au sein, ce qui renforce la contraception. Par conséquent, quand, dans le souci d'éviter la transmission verticale, la mère envisage d'utiliser une alimentation de substitution et d'arrêter

l'allaitement au sein, il faut toujours chercher d'autres moyens de contraception.

Il importe donc de trouver un moyen d'alimenter sans danger les nourrissons de mères VIH-positives et de soutenir les mères dans leur choix, qu'elles optent pour l'allaitement au sein ou l'alimentation de substitution. Dans les conseils donnés à une femme infectée par le VIH au sujet de l'alimentation de son enfant, il faut parfois tenir compte de la progression de sa maladie. Des recherches récentes indiquent un taux très élevé de transmission postnatale quand la mère est gravement malade (Leroy et al., 2003).

Pour nourrir son enfant, la mère VIH-positive peut recourir soit à une alimentation de substitution sous forme de préparation commerciale pour nourrissons ou de lait d'origine animale modifié à domicile, soit à un allaitement au sein exclusif de courte durée, à la mise en nourrice, au lait maternel exprimé et traité thermiquement ou à un lactarium, si elle préfère lui donner du lait maternel.

L'alimentation de substitution

Il s'agit de donner à un nourrisson, qui ne reçoit aucun lait maternel, des aliments qui lui fournissent tous les nutriments dont il a besoin. La femme infectée par le VIH qui décide de supprimer le risque de transmettre ce virus par l'allaitement au sein doit renoncer à allaiter son enfant dès sa naissance et utiliser une alimentation de substitution appropriée qui remplace le lait maternel : soit une préparation commerciale pour nourrissons, soit du lait d'origine animale modifié à domicile.

A ce jour, on possède peu d'informations sur les effets de l'alimentation de substitution sur la morbidité ou la mortalité infantiles. Toutefois, les résultats préliminaires d'études récentes permettent de penser que la mortalité est élevée chez les nourrissons, infectés ou non, nés de mères VIH-positives, indépendamment du mode d'alimentation (ML Newell, communication personnelle, 2003 ; Becquet et al., 2003).

Il faut veiller à ce que la mère puisse donner à son enfant une alimentation de substitution appropriée pendant toute la période durant laquelle il est normalement recommandé de

l'allaiter au sein et durant laquelle l'enfant court le plus de risque de malnutrition, c'est-à-dire, durant les deux premières années de sa vie. On considère généralement que de la naissance à six mois, il est indispensable de nourrir l'enfant seulement avec du lait sous une certaine forme ; après six mois, le nourrisson peut recevoir différents aliments de substitution, dont des aliments de complément, mais préféablement encore accompagnés de lait sous une forme ou une autre.

L'allaitement au sein exclusif de courte durée

Il est recommandé à la mère infectée par le VIH qui ne dispose pas d'une alimentation de substitution acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable, comme c'est le cas dans de nombreux lieux à haute prévalence de VIH, de pratiquer l'allaitement au sein pendant les quelques premiers mois, afin de protéger le nourrisson contre les maladies infantiles courantes et, éventuellement, de réduire le risque de transmission du VIH (WHO, 2001b).

Les premières conclusions d'un programme pilote, élaboré au Botswana pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant, indiquent qu'environ 90% des femmes infectées par le VIH étudiées recouraient exclusivement à une préparation pour nourrissons. Sur les 10% restant, à savoir les femmes qui allaitaient leur enfant, seules 20% le faisaient de façon exclusive. Dans les villages inclus dans le programme, le pourcentage de mères non infectées qui pratiquaient l'allaitement au sein exclusif était nettement plus bas que celui des mères ignorant leur statut VIH dans les villages non inclus dans le programme, ce qui révèle un certain « effet d'entraînement » (Mompoti et al., 2002). Mais cette étude ne portait que sur les femmes qui continuaient de se rendre au dispensaire dans le cadre du programme et ne pouvait tenir compte de ce que faisaient les femmes qui ne suivaient pas les recommandations ou qui n'allaient plus au dispensaire, ce qui peut avoir faussé les résultats en accordant une importance excessive à l'alimentation de substitution. A Mombasa, au Kenya, on a constaté que l'allaitement au sein exclusif était mieux respecté, si le partenaire connaissait le statut VIH de la mère et participait

à la prise de décision concernant le choix entre l'allaitement au sein et la préparation pour nourrissons (Mwanyumba et al., 2002). On a pu observer des réactions semblables en Inde, l'alimentation mixte étant moins probable quand les beaux-parents ou le mari sont consultés (Jonnalagadda et al., 2002).

Dans de nombreux pays, les taux d'allaitement au sein exclusif jusqu'à six mois sont bas dans l'ensemble de la population. Des études longitudinales et randomisées menées dans diverses circonstances ont montré que l'encouragement de l'allaitement maternel améliorerait le taux d'allaitement au sein exclusif (Pérez-Escamilla, 2002). Certains pays ont réussi à augmenter ce taux grâce à une série de mesures adoptées à différents niveaux.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de renoncer entièrement à allaiter après l'arrêt de l'allaitement au sein exclusif. A ce jour, aucune étude n'a porté sur les risques de mortalité et de morbidité causés par un arrêt précoce, mais un tel arrêt, s'il est total, réduit l'exposition, donc le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein, sans toutefois l'éliminer, puisque le nourrisson a été exposé pendant les premiers mois de sa vie. Or, actuellement, il n'y a pas d'indication et guère d'expérience sur la manière d'écourter l'allaitement au sein en nuisant le moins possible à la santé de la mère et à celle du nourrisson. De plus, on ne sait pas encore quel moment est le plus propice pour arrêter l'allaitement au sein. Toutefois, il convient de cesser l'allaitement, dès que l'alimentation de substitution devient acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable, en tout cas vers six mois, quand l'allaitement au sein exclusif ne satisfait plus tous les besoins nutritionnels du nourrisson et son effet anti-infectieux diminue rapidement. Il faut comprendre que, comme précisé plus haut, il est nécessaire de continuer de fournir un soutien à la mère, au bout des six mois, pour veiller à ce que le jeune enfant reçoive une alimentation appropriée durant ses deux premières années.

L'arrêt précoce amoindrit le risque de transmission en limitant le temps durant lequel le nourrisson est exposé à l'infection du VIH par le lait maternel (Read et al., 2003). Cependant,

certaines mères ne parviennent pas à fournir une alimentation de substitution après que leur enfant a six mois, par exemple parce qu'il n'existe pas d'aliments de substitution. Dans ce cas, l'arrêt précoce peut augmenter la malnutrition chez le nourrisson et le jeune enfant. En outre, on ne sait pas combien de temps le sevrage devrait durer. Les études en cours en Afrique subsaharienne apporteront des données indispensables pour formuler des recommandations judicieuses concernant tous les aspects d'un arrêt précoce. Selon quelques résultats tirés d'une étude (Ndagire et al., 2000), la disponibilité d'aliments locaux de substitution contribue à un arrêt précoce de l'allaitement au sein.

Les autres options d'alimentation avec du lait maternel

Les autres options comportant l'alimentation du nourrisson avec du lait maternel, tout en réduisant le risque d'infection par le VIH sont l'allaitement au sein par une nourrice séronégative, le traitement du lait maternel pour le rendre non infectieux et l'utilisation de lait provenant d'un lactarium.

La mise en nourrice

La mise en nourrice peut être envisagée dans une communauté qui pratique cette option. La nourrice doit accepter de subir un test de dépistage du VIH accompagné d'un soutien psychosocial et en comprendre la signification. Comme elle doit se soumettre à un test régulièrement, elle doit bénéficier d'informations sur le VIH et éviter une infection pendant la période d'allaitement au sein. Selon des données empiriques, il est advenu qu'un nourrisson infecté par le VIH transmette le virus à la femme non infectée qui l'allaitait (Bobkov et al., 1994 ; Pokrovski et al., 1990).

Le traitement du lait maternel

Toutes les méthodes utilisées pour modifier ou traiter le lait maternel afin de le rendre non infectieux comprennent l'expression du lait, que la mère doit apprendre à effectuer; il faut aussi la soutenir dans cet effort de longue haleine, pour éviter des problèmes tels que la mastite. Ces

difficultés ne devraient pas conduire à taire cette option. Si la mère la choisit, il faut lui donner des conseils sur l'alimentation de son nourrisson, les règles d'hygiène à respecter et la désapprobation qu'elle peut susciter. L'expression et le traitement thermique du lait maternel peuvent être une solution temporaire pendant les périodes de risque accru de transmission, en cas de fissures des mamelons ou d'abcès du sein, ainsi que pour les nourrissons malades ou ceux qui ont une insuffisance pondérale à la naissance et qui courent davantage de risque si on leur donne une alimentation de substitution. Cette méthode vaut également pendant le sevrage (Rollins et al., 2004).

Des études *in vitro* prouvent que quand le lait maternel auquel on a ajouté une quantité connue de VIH est soumis à un traitement thermique, selon le procédé de pasteurisation de Holder (à 62,5° C pendant 30 minutes), le titre infectieux du virus libre ou dans une cellule est réduit considérablement (Orloff et al., 1993). Cet effet s'obtient également par d'autres procédés de traitement thermique réalisables à domicile (Jeffery et al., 2000 et 20001).

Cependant, le traitement thermique amoindrit aussi les propriétés des éléments immunitaires et protecteurs qui se trouvent dans le lait maternel. Le lait maternel contient des substances qui inhibent les agents infectieux (Goldman, 1993). Plusieurs études indiquent que le VIH est inactivé quand le lait est conservé à température ambiante pendant une demi-heure (Orloff et al., 1993 ; Newburg et al., 1992). Les auteurs de ces études attribuent l'effet inhibiteur du lait maternel à l'activation de la lipase qui libère des acides gras capables de dissoudre ou de détruire partiellement l'enveloppe du virus. Newburg et collaborateurs (1992) ont démontré que les glycosaminoglycanes du lait humain empêchent la glycoprotéine gp120 du VIH de se fixer sur les récepteurs de la cellule-hôte CD4+. On peut inactiver le VIH en ajoutant des microbicides au lait maternel et en les laissant agir pendant 5 à 10 minutes. Il faut évaluer les autres méthodes pour traiter le lait maternel qui utilisent ou intensifient l'action des facteurs anti-VIH naturels pour prévenir la transmission du VIH par l'allaitement au sein.

Les lactariums

Les expériences réalisées avec les lactariums en Amérique latine, surtout au Brésil (http://www.redeblh.fiocruz.br/index_i.htm) ont été satisfaisantes, quoique peu nombreuses en ce qui concerne l'infection due au VIH. Les lactariums

peuvent être très utiles dans la lutte contre le VIH. Il est recommandé à tous les lactariums d'effectuer le traitement thermique du lait maternel. Il reste à étudier la question de savoir s'ils devraient procéder systématiquement au dépistage du VIH chez toutes les donatrices.

Les recherches actuelles et futures

La principale question qui se pose aujourd'hui est celle de savoir s'il est possible de diminuer le risque de transmission du VIH d'une mère infectée à son nourrisson par l'allaitement au sein, parce que l'absence d'allaitement maternel peut avoir des effets néfastes (pour des informations à jour sur ce sujet, consulter www.Ghentgroup.org). Divers essais ou études en cours ou prévus portent soit sur les deux modes d'alimentation des nourrissons (exclusive ou mixte), soit sur la thérapie antirétrovirale à administrer à la mère ou au nourrisson pendant la période d'allaitement au sein.

Les résultats d'une analyse des données relatives à près de 4500 nourrissons nés de femmes infectées par le VIH, recueillies au Zimbabwe dans le cadre de l'étude de Zvitambo, contribueront à confirmer ou infirmer le lien entre le mode d'alimentation des nourrissons et le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein. Des études entreprises en Afrique du Sud, en Zambie et en Afrique occidentale visent à déterminer s'il est acceptable, praticable et sûr de recommander l'allaitement au sein exclusif et à comparer le risque d'infection pour les nourrissons nourris ainsi et pour les nourrissons qui ont une alimentation mixte. Ces études prévoient de recommander aux mères de pratiquer l'allaitement au sein exclusif pendant les six premiers mois de l'enfant, puis de le sevrer en une période assez courte. Le but est d'estimer les taux de transmission du VIH par mode d'alimentation et la possibilité, sûreté et nécessité d'arrêter l'allaitement au sein au bout d'environ six mois. Les experts mesureront également la morbidité des nourrissons par mode d'alimentation et leurs conclusions serviront de base aux principes directeurs futurs concernant l'alimentation des nourrissons par des mères infectées par le VIH.

Un autre objet de la recherche est de déterminer le risque qu'une femme allaitante soit infectée pendant les deux ans qui suivent l'accouchement.

Il est prévu de procéder à une étude au Malawi pour évaluer les effets du rôle joué par la communauté et de la sensibilisation de celle-ci aux problèmes de santé sur la prise de décision concernant le dépistage du VIH et l'alimentation des nourrissons.

Il convient aussi de réaliser une recherche pour évaluer la morbidité et la mortalité chez les nourrissons infectés et non infectés, allaités et non allaités au sein dont les mères sont VIH-positives, afin d'acquérir les connaissances nécessaires pour donner aux femmes infectées par le VIH les meilleurs conseils possibles sur l'alimentation des nourrissons.

Une étude, menée en Afrique du Sud sur la nutrition maternelle, compare les poids, tailles, compositions corporelles et autres variables de mères allaitantes séropositives et séronégatives.

Au Malawi, un essai randomisé évalue le soutien nutritionnel à apporter aux mères allaitantes et aux nourrissons de plus de six mois qui reçoivent une alimentation de substitution.

Une autre recherche relative à la santé publique doit montrer si et dans quelle mesure les différentes options d'alimentation avec du lait maternel améliorent ou diminuent le taux global de survie des enfants de deux ans.

La prophylaxie antirétrovirale

La prévention de la transmission de la mère à l'enfant s'est bornée essentiellement à administrer une prophylaxie antirétrovirale aux femmes vers la fin de la grossesse et à éviter l'allaitement au sein. Les marqueurs de la progression du VIH, tels que le CD4+ maternel bas, indiquent qu'au moins certaines femmes, dans les pays pauvres, ont besoin d'une thérapie

antirétrovirale très puissante pour retarder la progression de leur propre maladie. L'initiative « 3 millions d'ici 2005 », lancée par l'OMS et les organisations avec lesquelles elle collabore, qui vise à fournir un traitement antirétroviral à trois millions de personnes souffrant du SIDA dans les pays pauvres avant la fin de 2005, augmentera sans doute considérablement le nombre de femmes enceintes infectées par le VIH qui reçoivent un traitement antirétroviral et, au-delà de 2005, assurera peut-être une thérapie permanente à toutes les mères qui en ont besoin. Certaines femmes qui bénéficient d'une thérapie intensive peuvent décider d'allaiter leur nourrisson, en supposant que le risque de transmission est faible ou inexistant. Or, il faut étudier avec attention la capacité de la thérapie antirétrovirale très puissante, commencée à la fin de la grossesse, à l'accouchement ou après celui-ci, à réduire également le risque d'infection postnatale du nourrisson (De Vincenzi et al., 2002).

On dispose de peu d'informations sur l'efficacité, pour le nourrisson allaité au sein, de l'administration à la mère ou à lui-même de médicaments antirétroviraux (Gaillard et al., 2003). On commence à évaluer les effets de ces médicaments en tant que prophylaxie pour les nourrissons allaités au sein ou en tant que réducteurs de la charge virale pour les femmes allaitantes (voir ci-dessous). Des essais sont en cours de préparation ou d'exécution selon trois schémas destinés à réduire la transmission du VIH aux nourrissons allaités au sein : l'administration à ces nourrissons, jusqu'à six mois, de névirapine seule, ou de névirapine et de zidovudine, ou de lamivudine. La phase II du projet HIVNET 023, qui se déroule en Afrique du Sud et au Zimbabwe, a montré que la névirapine donne de bons résultats et conserve une forte concentration plasmatique quand elle est administrée quotidiennement ou deux fois par semaine aux nourrissons (Shetty et al., 2001). Il faut donc compléter ces études pour mesurer son efficacité dans la réduction du taux de transmission postnatale, si elle est administrée pendant six mois aux nourrissons allaités au sein. Il importe d'analyser attentivement son innocuité

pour le nourrisson et son acceptation par la famille. Les conclusions préliminaires tirées des premiers essais de prophylaxie chez les nourrissons indiquent des taux de transmission bas d'environ 1% pendant les trois premiers mois de vie des nourrissons qui reçoivent de la névirapine ou de la lamivudine (3TC) (Vyankandondera et al., 2003). Il faut plus de recherche pour confirmer ces taux bas, comparés au taux de 1,6% (intervalle de confiance à 95% = 0,3-2,9%) de la transmission postnatale tardive entre quatre semaines et trois mois sans intervention (Read et al., 2003).

Des essais actuels se concentrent sur l'évaluation de l'utilisation prophylactique de médicaments antirétroviraux administrés aux nourrissons allaités au sein dont les mères sont infectées par le VIH. La prophylaxie varie entre une semaine et six mois et comprend un ou plusieurs médicaments courants, comme la zidovudine, la lamivudine ou la névirapine. Le but est de protéger le nourrisson non infecté tant qu'il est exposé à la contamination par l'allaitement au sein.

Une autre méthode qui fait l'objet de plusieurs essais consiste à offrir un traitement pendant et après l'allaitement au sein. Les femmes qui ont besoin d'une médication intensive à cause de leur propre maladie – avec un CD4+ inférieur à 200/mm³ – suivront, si elles le souhaitent, une thérapie antirétrovirale très puissante, y compris pendant l'allaitement au sein. Cette mesure est conforme aux recommandations de l'OMS, bien qu'on ne connaisse pas encore son incidence sur les taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Dans le cadre des mêmes essais, on évalue la thérapie antirétrovirale très puissante pendant la période d'allaitement au sein pour d'autres catégories de femmes qui n'ont pas encore besoin de traitement pour leur propre santé. En outre, les chercheurs vérifient l'innocuité de l'intervention antirétrovirale.

Le recours généralisé à des monothérapies ou des bithérapies brèves pour les femmes infectées par le VIH peut provoquer des mutations du virus qui le rendent résistant aux médicaments là où sont réalisés des programmes de prévention de la transmission verticale. Il n'y a pas de donnée

concluante étayant l'hypothèse qu'une telle résistance provoque une aggravation du risque de transmission quand la mère reçoit de la zidovudine pour prévenir la transmission. On estime que les thérapies antirétrovirales très puissantes capables d'abaisser les charges virales à des niveaux non détectables comportent un risque très faible de provoquer une résistance aux médicaments qui les composent. Pour mieux comprendre et prévenir la transmission du VIH par l'allaitement au sein, il faut connaître les mécanismes potentiels de résistance virale dans le lait maternel et savoir si cette résistance diffère de la résistance dans le plasma. Ces mécanismes peuvent révéler une origine virale distincte ou une concentration médicamenteuse insuffisante, ce qui expliquerait des différences.

Les études pharmacocinétiques sur la diffusion antirétrovirale dans le lait maternel sont également nécessaires. Au fur et à mesure que l'on élabore des schémas pour l'utilisation d'antirétroviraux pendant la lactation, la résistance virale dans le lait maternel prendra de l'ampleur. Lors des études qui porteront sur l'administration aux mères allaitantes d'une thérapie antirétrovirale très puissante, les nourrissons risquent d'être exposés à des niveaux subthérapeutiques d'antirétroviraux dans le lait maternel et certains seront infectés par le VIH. On ne sait pas si, chez ces derniers, le VIH acquerra une résistance aux médicaments antirétroviraux ou si une telle résistance nuira à leur futur traitement anti-VIH. Pour le savoir, il faudra donc suivre ces enfants pendant longtemps.

L'immunisation

On envisage aussi l'immunisation active (par un vaccin) ou passive (par les immunoglobulines) des nourrissons, afin de réduire le risque d'infection par l'allaitement au sein, quand la mère ne peut pas renoncer sans difficulté à l'allaitement. Cette mesure pourrait s'ajouter à une prophylaxie antirétrovirale pendant le péripartum ou peu après la naissance (Safrit et al., 2004).

La prophylaxie antirétrovirale associée à la vaccination

Le but final de la recherche est de prévenir la transmission de la mère à l'enfant par une combinaison de brèves prophylaxies antirétrovirales et de vaccination. Par conséquent, les recherches futures englobent l'élaboration de protocoles randomisés pour les essais de vaccins conçus pour prévenir l'infection pendant l'allaitement au sein. Dans ce cadre, on prévoit pour les nourrissons nés de mères infectées par le VIH une prophylaxie antirétrovirale assortie de trois doses ou plus de vaccin.

Conclusion

Relevons, en guise de conclusion, que les recherches actuelles ou futures devraient contribuer à déterminer s'il est possible de réduire sensiblement le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein durant les premiers mois de vie des nourrissons dont les mères sont infectées par le VIH et ne peuvent pas, par manque de ressources, renoncer à l'allaitement au sein, faute d'une autre option acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable.

Bibliographie

- Ait-Khaled M et al. Intrapartum mucosal exposure to human immunodeficiency virus type 1 of infants born to HIV-1-infected mothers correlates with maternal plasma virus burden. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:1097–1100.
- Amerongen HM et al. Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells: a mechanism for transmission of AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1991, 4 (8): 760–765.
- Baba TW et al. Mucosal infection of neonatal rhesus monkeys with cell-free SIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1994; 10:351–357.
- Becquart P et al. Secretory leukocyte protease inhibitor in colostrum and breast milk is not a major determinant of the protection of early postnatal transmission of HIV. *AIDS*, 1999, 13: 2599–2600.
- Becquet R et al. *Mortality in breastfed and formula-fed children born to HIV-infected women in a PMTCT project in Abidjan (Cote d'Ivoire): Di-trame plus ANRS 1202*. Abstract 62, 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, France, 13–16 July 2003.
- Bhandari N et al. Effect of community-based promotion of exclusive breastfeeding on diarrhoeal illness and growth: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1418–1423.
- Biggar RJ et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet*, 1996, 347: 1647–1650.
- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*, 2003, 361: 2226–2234.
- Bobat R et al. Breastfeeding by HIV-1 infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS*, 1997; 11:1627–1633.
- Bobkov A et al. Identification of an env G subtype and heterogeneity of HIV-1 strains in the Russian Federation and Belarus. *AIDS*, 1994, 8:1649–1655.
- Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nature Medicine*, 1997, 3:42–47.
- Buvé A, Bishikwabo-Nsarhaza K, Muangadura G. The spread and effect of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 2002, 359: 2011–2017.
- Connor EM et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331:1174–1179.
- Coutsoudis A et al., for the South African Vitamin A study group. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS*, 1999, 13: 1517–1524.
- Coutsoudis A et al., for the South African Vitamin A study group. 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*, 2001a, 15: 379–387.
- Coutsoudis A et al. Are HIV-infected women who breastfeed at increased risk of mortality? *AIDS*, 2001b, 15: 653–655.
- Coutsoudis A et al. Morbidity in children born to HIV infected women in South Africa: does mode of feeding matter? *Acta Paediatrica Scandinavica*, 2003, 92(8):890–895.

- Dabis F et al. 6-month efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine in reducing vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353: 786–792.
- Dabis F et al. Preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa in the year 2000. *AIDS*, 2000,14: 1017–1026
- Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet*, 2002, 359: 2097–2104.
- Dabis F et al. *Effectiveness of a short course of zidovudine and lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission*. The ANRS 1201 Ditrane-plus trial, Abidjan, Cote d'Ivoire. Abstract 219, 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, France, 13–16 July 2003.
- De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1175–1182.
- De Cock KM, Mbori-Ngacha D, Marum E. Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century. *Lancet*, 2002; 360: 67–72.
- De Vincenzi I, Gaillard P, Farley T. *Impact of highly active anti-retroviral treatment (HAART) during pregnancy and breastfeeding on mother-to-child HIV transmission (MTCT) and mother's health in developing countries*. Abstract WePeB5953, Vol II, 68, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7-12 July 2002.
- Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288: 189–198.
- Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*, 1992, 340:585–588.
- Dunn DT et al. Mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*, 1998, 12: 2211–2216.
- Ekpini E et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet*, 1997, 349:1054–1059.
- Embree JE et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 2000; 14: 2535–2541.
- European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*, 1999, 353: 1035-1039.
- European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS*, 1999, 13: 1377–1385.
- European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS*, 2001, 15: 761–770.
- Farquhar C et al. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor is associated with reduced transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast milk. *Journal of Infectious Diseases*, 2002,186: 1173–1176.
- Fawzi WW et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS*, 2002, 16: 1935–1944.
- Fawzi WW et al. Effect of providing vitamin supplements to human immunodeficiency virus-infected, lactating mothers on the child's morbidity and CD4+ cell counts. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1053–1062.
- Featherstone C. M cells: portals to the mucosal immune system. *Lancet*, 1997, 350:1230.
- Gaillard P et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS*, 2001; 15:389–396.
- Gaillard P et al. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding: from animal studies to randomized clinical trials. *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2): 178-187.

- Goldman A. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993,12:664–671.
- Guay L et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. *Lancet*, 1999, 354: 795–802.
- Habicht JP, DaVanzo J, Butz W. Does breastfeeding save lives or are apparent benefits due to biases? *American Journal of Epidemiology*, 1986, 123:279–289.
- Habicht J-P, DaVanzo J, Butz WP, Mother's milk and sewage: their interactive effects on infant mortality. *Pediatrics*, 1988, 81: 456–461.
- Harmsen MC, Swart PJ, de Bethune MP. Antiviral effects of plasma and milk proteins: Lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 172:380–388.
- Heinig MJ, Dewey KG. Health advantages of breastfeeding for infants. A critical review. *Nutrition Research Reviews*, 1996, 9: 89-110.
- Hira SK et al. Apparent vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 by breastfeeding in Zambia. *Journal of Pediatrics*, 1990, 117: 421–424.
- Ioannidis JPA et al. Perinatal transmission of HIV type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *Journal of Infectious Diseases*, 2001,183: 539–545.
- International Perinatal HIV group. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340: 977–987.
- Jeffery BS, Mercer KG. Pretoria Pasteurization: a potential method for the reduction of postnatal mother to child transmission of HIV. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2000, 46: 219–223.
- Jeffery BS et al. Determination of the effectiveness of inactivation of HIV by Pretoria Pasteurization. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2001, 47: 345–349.
- John GC et al. Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: Association with immunosuppression, abnormal cervical and vaginal discharge and severe vitamin A deficiency. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 175:57–62.
- John GC et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding and breast infections. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183: 206–212.
- John GC et al. Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis. *East African Medical Journal*, 2001,78: 75–79.
- John-Stewart G et al. Breastfeeding and transmission of HIV-1. *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2): 196-202.
- Jonnalagadda ST et al. *Factors impacting a change in infant feeding practices of HIV-infected Indian mothers*. Abstract WePeD6330, Vol II, 167, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7–12 July 2002.
- Kovacs A et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet*, 2001; 358: 1593–1601.
- Kramer MS et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285: 413–420.
- Kumwenda N., et al. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Malawi. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(5):618–624.
- Lallemant M et al. A trial of shortened zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *New England Journal of Medicine*, 2001, 343: 982–991.
- Lawrence R. *Breastfeeding: a guide for the medical profession*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 1994.
- Lepage P et al. Postnatal transmission of HIV from mother to child. *Lancet*, 1987, ii: 400.

- Leroy V et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV infection. *Lancet*, 1998, 352: 597–600.
- Leroy V et al. Twenty-four months efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS*, 2002, 16: 631–641.
- Leroy V et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa: a pooled analysis of two randomised clinical trials. *AIDS*, 2003, 17: 1493–1501.
- Lewis P et al. Cell-free human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:7–11.
- Loussert-Ajaka I et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS*, 1997, 11:1575–1581.
- Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J et al. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 175:172–175.
- Mbizvo MT et al. HIV-1 seroconversion incidence following pregnancy and delivery among women seronegative at recruitment in Harare, Zimbabwe. *Central African Journal of Medicine*, 2001, 47: 115–118.
- Mbori-Ngacha D et al. Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1 infected women. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286: 2413–2420.
- Miotti PG et al. HIV transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282: 744–749.
- Mompoti K et al. *Evaluation of infant feeding practices in PMTCT and non-PMTCT sites in Botswana*. Abstract TuPeF5408, vol I, 618, XIV International AIDS Conference Barcelona, Spain, 7–12 July 2002.
- Moodley D et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 2003;187(5):725–35.
- Mostad SB, Kreiss JK. Shedding of HIV-1 in the genital tract. *AIDS*, 1996, 10:1305–1315.
- Msellati P, Newell M-L, Dabis F. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: Results from 13 perinatal studies. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1995, 8:506–510.
- Mwanyumba FM et al. *Partner involvement and infant feeding choices in HIV infected women*. Abstract WePeB5942, Vol II, 65, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7–12 July 2002.
- Nagelkerke NJO et al. The duration of breastfeeding of HIV-1 infected mothers in developing countries: balancing benefits and risks. *AIDS*, 1995,8:176–181.
- Nakabiito C et al. *Effect of nevirapine for perinatal HIV prevention appears strong among women with advanced disease: subgroup analyses of HIVNET012*. Abstract TuOrB1174, Volume I, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7–12 July 2002.
- Ndagire L et al. *Determinants of early cessation of breast-feeding among HIV infected mothers in Kampala*. Abstract ThPeC5332, XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9–14 July 2000.
- Nduati R, John G, Kreiss J. Postnatal transmission of HIV-1 through pooled breast milk. *Lancet*, 1994, 344:1432.
- Nduati R et al. Human immunodeficiency virus type-1 infected cells in breast milk: Association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 172:1461–1468.
- Nduati RW et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 1167–1174.

- Nduati R, Richardson BA, John G, et al. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. *Lancet*, 2001, 357: 1651–1655.
- Newburg DS et al. A human milk factor inhibits binding of human immunodeficiency virus to the CD4 receptor. *Paediatric Research*, 1992, 31(1):22–28.
- Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 1998, 12:831–837.
- Newell ML. Does breastfeeding really affect mortality among HIV-1 infected women? *Lancet*, 2001a, 357: 1634–1635.
- Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001b, 79: 1138–1144.
- Newell ML et al. *Mortality among HIV-infected mothers and children's feeding modality: the Breastfeeding and HIV International Transmission Study (BHITS)*. Abstract 221, 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, France, 13–16 July 2003.
- Nicoll A et al. Infant feeding and HIV-1 infection: year 2000. *AIDS*, 2000; 14 (suppl 3): S57–S74.
- Nielsen K et al. Presence of human immunodeficiency virus type 1 and HIV-1-specific antibodies in cervicovaginal secretions of infected mothers and in the gastric aspirates of their infants. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 173:1001–1004.
- Nakabiito C et al. *Effect of nevirapine (NCP) for perinatal HIV prevention appears strong among women with advanced disease: subgroup analyses of HIVNET012*. Abstract TuOB1174, vol I, 371, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7–12 July 2002.
- Orloff SL, Wallingford JC, McDougal JS. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 in human milk: effects of intrinsic factors in human milk and of pasteurization. *Journal of Human Lactation*, 1993, 9:13–17.
- Owor M et al. *The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial*. Abstract LbOr1, XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9–14 July 2000.
- Palasanthiran P et al. Breastfeeding during primary maternal immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant. *Journal of Infectious Diseases*, 1993, 167:441–444.
- Perez-Escamilla R. La promoción de la lactancia materna en la era del sida. [Promotion of breastfeeding in the AIDS era] *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2001, 9(6): 357–361.
- Pillay K et al. Cell-free virus in breastmilk of HIV-1 seropositive women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 24: 330–336.
- Pokrovski VV et al. Outbreak of hospital infection caused by human immunodeficiency virus (HIV) in Elista (in Russian). *Z Microbiol Epidemiol Immunobiol*, 1990, 4: 17–23.
- Read JS et al. *Late postnatal transmission of HIV in breastfed children: an individual patient data meta-analysis (The Breastfeeding and HIV International Transmission Study)*. Abstract 97, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 10–14 February 2003.
- Richardson B et al. Breastmilk infectivity in Human Immunodeficiency Virus Type 1 infected mothers. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187: 736–740.
- Rollins N et al. Feeding mode, intestinal permeability and neopterin excretion: a longitudinal study in infants of HIV-infected South African women. *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 28: 132–139.
- Rollins N et al. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breastfeeding: modifying infant feeding practices. *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2): 188–195.
- Ruff A et al. Prevalence of HIV-1 DNA and P24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1994, 7:68–72.

- Sabbaj S et al. Human Immunodeficiency Virus-specific CD8+ T Cells in human breastmilk. *Journal of Virology*, 2002, 76: 7365–7373.
- Safrit JT et al. Immunoprophylaxis to prevent mother to child transmission of HIV-1. *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2):169–177.
- Semba R et al. Human immunodeficiency viral load in breastmilk, mastitis and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180: 93–98.
- Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353:773–780.
- Shetty AK et al. *HIVNET023 – a phase I/II study of the safety and plasma concentrations of nevirapine given daily, twice a week or weekly as HIV prophylaxis in breastfeeding infants from birth to 24 weeks in Durban, South Africa and Harare, Zimbabwe*. Abstract 123, 3rd Conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from mothers to infants, Kampala, Uganda 9–13 September 2001.
- Simonds RJ et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV: Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *AIDS*, 1998, 12:301–308.
- Stiehm R, Vink P. Transmission of human immunodeficiency virus infection by breastfeeding. *Journal of Pediatrics*, 1991, 118:410–412.
- Temmerman M et al. Mother-to-child HIV transmission in resource poor settings: how to improve coverage? *AIDS*, 2003, 17:1239–1242.
- The Breastfeeding and HIV International Transmission Study (BHITS) Group. Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breastfed Children: an individual patient data meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 2004 in press.
- The Ghent Group. Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV in breastfeeding populations: comparing statistical methods. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 158:596–605.
- The Petra Study Team. Efficacy of short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother-to-child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 359: 1178–1186.
- UNAIDS/WHO. *AIDS epidemic update 2003*. Geneva: UNAIDS.
- UNAIDS/WHO. *AIDS epidemic update 2002*. Geneva: UNAIDS.
- UNAIDS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic*. UNAIDS/02.26E, Geneva 2002, 225 pages.
- United Nations. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS, New York 25–27 June 2001, no 54.
- Van de Perre P et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325:593–598.
- Van de Perre P et al. Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1-infected women. *Lancet*, 1993, 341:914–918.
- Victora CG et al. Evidence for protection by breastfeeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet*, 1987, (ii): 319–322.
- Vyankandondera J et al. *Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA study)*. Abstract LB7, 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, France, 13–16 July 2003.
- Walker N, Schwartlander B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. *Lancet*, 2002, 360: 284–289.
- WHO Collaborative Study Team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breast-feeding on infant and child mortality due to infectious disease in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*, 2000, 355: 451–455.

- WHO (2000). *Improving access to quality care in family planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2nd ed. WHO/RHR/00.02
- WHO (2001a). *The optimal duration of exclusive breastfeeding. Report of an expert consultation*. Geneva, 28–30 March 2001. Geneva, World Health Organization 2001, WHO/NHD/01.09 and WHO/FCH/CAH/01.24.
- WHO (2001b). *New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications. Conclusions and recommendations*. WHO technical consultation on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV. Geneva, 11–13 October 2000. Geneva, World Health Organization 2001, WHO/RHR/01.28.
- WHO (2003). *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. Geneva, World Health Organization.
- WHO/UNICEF/UNFPA/UNAIDS (2003a). *HIV and infant feeding: guidelines for decision-makers (revised)*. Geneva, World Health Organization.
- WHO/UNICEF/UNFPA/UNAIDS (2003b). *HIV and infant feeding: A guide for health-care managers and supervisors (revised)*. Geneva, World Health Organization.
- Wiktor S et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353:781–785.
- Willumsen JF, Newell ML, Filteau S et al. Variation in breastmilk HIV-1 viral load in left and right breasts during the first 3 months of lactation. *AIDS*, 2001, 15: 1896–1898.
- Willumsen JF et al. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS*, 2003, 17(3), 407–414.
- World Health Report 1999 – *Making a difference*. Geneva: World Health Organization; 1999, 126 p. <http://www.who.int/whr/1999/en/pdf/whr9.pdf>
- World Health Report 2002 – *Reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: World Health Organization; 2002, 248 p. <http://www.who.int/whr/2002/en>
- Yoon P et al. Effect of not breastfeeding on the risk of diarrheal and respiratory mortality in children under 2 years of age in Metro Cebu, The Philippines. *American Journal of Epidemiology*, 1996, 143: 1142–1148.
- Ziegler JB et al. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet*, 1985, i:896–898.

