

(Extrait de **Alice Desclaux et Bernard Taverne**, *Allaitement et VIH en Afrique*, 566 p. Tous droits réservés)

Chapitre II

Épidémiologie, questions de santé publique et dernières recommandations

Philippe Van de Perre

Il est aujourd'hui universellement admis que la transmission de la mère à l'enfant du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) peut survenir *in utero*, pendant le travail et l'accouchement et dans la période postnatale par l'allaitement maternel.

Bien que le VIH-1 appartienne à la même famille de virus que le virus de l'arthrite-encéphalite caprine (Adams *et al.* 1983) et le virus de l'immunodéficience féline (VIF) (Sellon *et al.* 1994), des virus notoirement transmissibles aux animaux par le lait maternel, la reconnaissance de la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel a longtemps été considérée avec scepticisme (Jelliffe *et al.* 1992). Pourtant, dès la fin des années 1980, plusieurs descriptions de cas, évoquant de manière convaincante une transmission par l'allaitement maternel, avaient été rapportées (Lepage *et al.* 1987 ; Colebunders *et al.* 1988 ; Hira *et al.* 1990 ; Ziegler *et al.* 1992).

Même en utilisant une méthodologie standardisée de calcul du taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant, il existe une très large variation de ces taux, allant de 13 à 48 %, selon les sites d'étude (The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV 1995). Les raisons invoquées pour expliquer ces différences de risque de transmission sont nombreuses (Ryder *et al.* 1994) et impliquent la

variation de fréquence des déterminants connus tels que l'immunodéficience maternelle, la chorioamniotite, un accouchement par voie basse, une instrumentation pendant le travail et l'accouchement, une rupture prématurée des membranes, la prématurité et, peut-être, une déficience maternelle en vitamine A, la réponse immune de la mère au virus et les caractéristiques virales (Anonyme 1992 ; Mofenson *et al.* 1994 ; Semba *et al.* 1994). Cependant, lorsque l'on compare ces taux, un contraste existe entre les taux très élevés (supérieurs à 25 %) observés dans les pays en développement où l'allaitement maternel est la norme, et les taux plus bas (inférieurs à 15 %) calculés dans les pays industrialisés où la majorité des femmes infectées par le VIH pratiquent "l'allaitement artificiel". Il était dès lors tentant d'attribuer à l'allaitement un rôle majeur dans la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant.

Quel est le risque transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel ?

Le VIH de type 2 est beaucoup plus rarement transmis de la mère à l'enfant que le VIH-1 (Adjorlolo-Johnson *et al.* 1994) et aucune étude sur sa transmission par l'allaitement maternel n'a été publiée à ce jour.

La transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel est manifestement facilitée si la mère acquiert l'infection alors qu'elle allaite son enfant. Cette transmission a été mise en évidence pour la première fois dans une étude de cohorte menée à Kigali (Rwanda) de 1988 à 1991 (Van de Perre *et al.* 1991). Sur 9 femmes ayant manifesté une séroconversion pour le VIH-1 plus de trois mois après leur accouchement, 4 avaient transmis le virus à leur enfant dans le même trimestre. D'autres études de cohorte ont depuis confirmé cette observation (Palasanthiran *et al.* 1993) et une méta-analyse portant sur cinq études prospectives a estimé le risque de transmission par l'allaitement maternel à 26 % (Intervalle de Confiance (IC) à 95 % : 13-39 %) en cas d'infection primaire chez la mère (Dunn *et al.* 1992 ; Van de Perre *et al.* 1995). La charge virale circulante dans les six semaines suivant l'infection est 10 à 200 fois supérieure à celle mesurée quand l'infection est passée à la chronicité (Clarck *et al.* 1991). Ceci explique très certainement le risque de transmission très élevé associé à l'infection primaire chez la mère.

La transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel peut toutefois survenir hors du contexte de l'infection primaire chez la

mère. Cette transmission à partir de mères en phase chronique d'infection a été beaucoup plus complexe à démontrer, principalement à cause des difficultés méthodologiques à objectiver une infection chez le nouveau-né et le très jeune enfant. En réalisant une analyse combinée de 5 études d'observation et d'une étude cas-contrôle, le risque additionnel de transmission du VIH-1 attribuable à l'allaitement maternel a été estimé à 14 % (IC 95 % : 7-22 %) (Dunn *et al.* 1992). Une estimation très proche a été obtenue en considérant le moment d'acquisition d'un test de diagnostic positif [Polymerase Chain Reaction (PCR) ou culture virale] chez des enfants allaités par des mères infectées par le VIH-1 (Simonon *et al.* 1994 ; Ekpini *et al.* 1997). Une étude, dont les résultats ont été rendus publics il y a peu, a consisté à étudier le risque de transmission du VIH-1 ainsi que la morbidité et la mortalité chez la mère et l'enfant, dans deux groupes de femmes infectées randomisées selon le mode d'allaitement (allaitement au sein versus "allaitement artificiel"), à Nairobi au Kenya (Nduati 1999). Le risque additionnel de transmission conféré par l'allaitement maternel était estimé à 16 %, et 75 % de la transmission postnatale semble être survenu avant l'âge de 6 mois. La compliance observée était de 96 % dans le groupe de mères allouées au bras "allaitement maternel" pour 70 % seulement dans le groupe de mères allouées au bras "allaitement artificiel". En utilisant une analyse en "intention de traiter", les auteurs estiment que la pratique de "l'allaitement artificiel" permet une réduction de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant de l'ordre de 44 % (Nduati 2000).

L'ensemble de ces études permet d'estimer de un à deux tiers la contribution de l'allaitement maternel dans la transmission globale du VIH-1 de la mère à l'enfant.

Si l'on considère des modèles animaux de transmission de rétrovirus par le lait et la forte concentration cellulaire du colostrum et du lait de transition, il est biologiquement plausible que le risque de transmission soit plus important en début de lactation que dans les stades ultérieurs. Ceci est cependant très difficile à démontrer et la chronologie exacte de la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel n'est pas encore connue avec précision. Il est cependant clair que la transmission du VIH-1 peut survenir à tous les stades de la lactation. Par exemple, elle a été décrite chez des enfants ayant développé une séroconversion pour le VIH-1 après avoir perdu leurs anticorps d'origine maternelle pendant une période prolongée (Datta *et al.* 1992 ; Datta *et al.* 1994 ; Lepage *et al.* 1993 ; Bulterys *et al.* 1995). Une analyse combinée de plusieurs études a récemment estimé

le risque de transmission postnatale tardive (dans ce cas, après 2 mois de vie) à 3,2 pour 100 enfants/année d'allaitement (Leroy *et al.* 1998). Des études récentes, basées sur une meilleure appréhension de l'acquisition de l'infection dans les premiers jours et semaines de vie, suggèrent cependant que la transmission précoce par l'allaitement pourrait être très importante. Par exemple, une étude réalisée par Paolo Miotti et ses collaborateurs au Malawi a estimé à 1 % le risque mensuel de transmission postnatale du VIH-1 pendant les six premiers mois de vie, pour un risque inférieur ou égal à 0,5 % aux stades plus tardifs de la lactation (Miotti *et al.* 1999).

Il est cependant très vraisemblable que des pratiques d'allaitement différentes soient associées à des risques variables de transmission. A. Coutoudis et ses collaborateurs ont ainsi mesuré un taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant inférieur chez des enfants allaités exclusivement au sein (14,6 %) comparés aux enfants sous allaitement mixte (24,1 %) (Coutoudis *et al.* 1999). Cette différence est biologiquement plausible puisque l'allaitement exclusif au sein semble apporter une protection maximale des muqueuses de l'enfant par les anticorps maternels contenus dans le lait ("immunological painting" des anglophones), protection érodée par l'introduction d'un aliment autre que le lait maternel. Il est cependant difficile d'expliquer une observation paradoxale faite dans cette étude, d'un taux de transmission inférieur chez les enfants allaités exclusivement au sein (14,6 %) par rapport aux enfants n'ayant jamais été exposés au VIH-1 par l'allaitement maternel puisque allaités d'emblée artificiellement (18,8 %) (Coutoudis *et al.* 1999).

Quels sont les déterminants de la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel ?

Dès 1985, le VIH avait été isolé dans le lait maternel de mères infectées (Thiry *et al.* 1985). Depuis lors, plusieurs études ont confirmé que le virus peut être présent dans le lait maternel sous forme associée aux cellules ou sous forme libre. Le VIH-1 peut, en effet, se présenter dans le lait maternel sous trois formes distinctes :

- des particules libres ou virions qui peuvent être identifiées et quantifiées par une PCR ARN ou une mesure d'ADN branché,
- des cellules infectées par le virus mais non productives qui peuvent être détectées par la PCR ADN,
- des cellules infectées productives qui requièrent une PCR ARN

après lyse de l'ADN pour être identifiées.

À ma connaissance, seuls les deux premiers compartiments ont, à ce jour, été étudiés. Dans une étude réalisée à Kigali (Rwanda), de l'ADN proviral, indicateur de virus associé aux cellules du lait, a été identifié par amplification génétique (PCR) dans 60 des 129 (47 %) échantillons de lait maternel prélevés au quinzième jour *post partum*. Cette fréquence de détection a diminué à 20 sur 96 (21 %) échantillons prélevés à 6 mois (Van de Perre *et al.* 1993). Il faut noter que dans cette étude, la détection d'ADN proviral du VIH-1 dans le lait était significativement associée à la transmission du virus de la mère à l'enfant. R. Nduati et ses collègues ont montré que la proportion de cellules infectées par le VIH par rapport au contenu cellulaire total du lait maternel semble sensiblement constante, voire même en augmentation au cours de la lactation (Nduati *et al.* 1995). Elle a estimé que l'ingestion de 100 ml de colostrum ou de 800 ml de lait maternel plus tardif expose l'enfant d'une mère infectée par le VIH-1 à environ 25 000 cellules infectées. Dans des modèles bien connus de transmission de rétrovirus animaux par le lait, comme dans le modèle du virus de la leucémie bovine (BLV), l'ingestion d'à peine 2 000 cellules infectées par le BLV suffit pour contaminer les veaux (Maas-Inderwiesen *et al.* 1978). Dans l'étude précédemment citée, réalisée à Nairobi (Kenya), la présence de cellules infectées par le VIH-1 dans le lait était associée, selon une loi dose/réponse, à une déficience maternelle en vitamine A (Nduati *et al.* 1995). Cette observation peut être rapprochée de celle faite au cours d'une étude au Malawi qui associait le risque de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant à cette même déficience maternelle en vitamine A (Semba *et al.* 1994). Les effets bien connus de la vitamine A sur la réponse immunitaire et la protection de l'intégrité des surfaces muqueuses pourraient expliquer cette association.

Une étude réalisée à Nairobi a identifié une charge virale libre détectable dans environ la moitié des échantillons de lait maternel de mères infectées par le VIH-1, par une technique de PCR quantitative ARN (Lewis *et al.* 1998). Les charges virales mesurées étaient cependant nettement inférieures aux charges plasmatiques. Cette charge virale libre était plus élevée dans les prélèvements tardifs que dans le lait de transition.

Il y a plusieurs années, nous avons décrit un cas surprenant de transmission postnatale par l'allaitement maternel chez un enfant rwandais, associé à la survenue d'un abcès mammaire chez sa mère (Van de Perre *et al.* 1992). R. Semba et ses collègues ont récemment

étudié l'impact des mastites sur la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel (Semba *et al.* 1999). Dans cette étude réalisée au Malawi, environ 16 % des femmes allaitantes infectées par le VIH-1 avaient une concentration élevée de sodium dans le lait maternel, ce qui suggère une mastite clinique ou subclinique. Une charge virale libre VIH-1 était détectable chez 75 % de ces femmes porteuses de mastite pour seulement 33 % chez les femmes non porteuses de mastite. De plus, une charge virale détectable était associée à la transmission du virus de la mère à l'enfant. La mastite pourrait, dès lors, représenter un facteur de risque majeur pour la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel, facteur de risque sur lequel il pourrait être possible d'agir.

Bien que les mécanismes par lesquels la majorité des enfants exposés au VIH-1 par l'allaitement maternel ne sont pas infectés demeurent mystérieux, quelques facteurs associés à une certaine protection ont été identifiés dans le lait maternel de femmes infectées par le VIH-1. Des substances anti-infectieuses présentes physiologiquement dans le lait maternel, telles que la lactoferrine, le secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI), ainsi que d'autres molécules encore mal caractérisées, ont été montrés efficaces *in vitro* pour inhiber le VIH (Isaacs *et al.* 1990 ; Newburg *et al.* 1992 ; Harmsen *et al.* 1995 ; Swart *et al.* 1996 ; Wahl *et al.* 1997). Par exemple, le SLPI est présent à une concentration potentiellement active (plus de 100ng/ml) dans le colostrum et le lait de transition mais décroît rapidement ensuite (Janoff *et al.* 1997). Des anticorps dirigés contre le VIH-1 sont détectés dans le lait maternel chez la majorité des mères porteuses du virus (Van de Perre *et al.* 1988 ; Bélec *et al.* 1990 ; Van de Perre *et al.* 1993 ; Duprat *et al.* 1994). Dans l'étude de cohorte réalisée à Kigali et mentionnée plus haut (Van de Perre *et al.* 1993), la réponse humorale spécifique au VIH-1 a été recherchée dans le lait maternel de 208 femmes infectées. De manière assez inattendue, la réponse IgA n'était pas prédominante. Quand elle était présente, elle était cependant statistiquement associée à une absence de transmission de la mère à l'enfant. Par contre, une réponse de type IgM était fréquemment détectée et sa persistance pendant 18 mois associée à un risque plus faible de transmission. Cette étude suggère que, à l'instar de ce qui est observé dans le modèle expérimental du VIF, la transmission du VIH-1 par le lait maternel est la résultante de la présence du virus et de la réaction immunitaire locale.

Chez le nourrisson, la porte d'entrée du virus ingéré via le lait

maternel reste hypothétique mais pourrait impliquer le tissu lymphoépithélial des amygdales et du tissu adénoïde (Frankel *et al.* 1996 ; Frankel *et al.* 1997), les cellules M des plaques de Peyer de l'épithélium digestif (Amerongen *et al.* 1991) ainsi que les simples entérocytes, cellules de recouvrement des muqueuses digestives (Bomsel 1997). Ces dernières ont en effet été montrées compétentes pour transporter le VIH *in vitro* vers les cellules lymphoïdes de la sous-muqueuse (Bomsel 1997), un mécanisme, appelé transcytose, qui peut être lui aussi bloqué par la réponse immunitaire locale (Hocini *et al.* 1997 ; Bomsel 1998). Très récemment, la simple inoculation atraumatique d'amygdales de singes (macaques) par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), a été suivie d'une infection patente des cellules CD4⁺ situées à proximité des cellules épithéliales de type cellules M, suggérant que les cellules épithéliales des amygdales peuvent servir de porte d'entrée à certains rétrovirus via un mécanisme impliquant la transcytose (Stahl-Hennig *et al.* 1999).

À la différence de l'infection par le cytomégalovirus où la majorité des infections transmises par l'allaitement maternel sont asymptomatiques (Dworsky *et al.* 1983), l'infection par le VIH-1 acquise par l'enfant est inexorablement fatale, bien qu'il ne puisse pas être exclu que l'allaitement au sein, et surtout l'allaitement exclusif, puisse ralentir l'expression clinique de l'infection chez l'enfant (Tozzi *et al.* 1990 ; Bobat *et al.* 1997).

Quels sont les risques sanitaires liés à "l'allaitement artificiel" ?

Des trois moments où la transmission de la mère à l'enfant du VIH-1 peut se produire, *in utero*, *intra partum* ou postnatal, c'est, en première analyse, ce dernier qui semble le plus susceptible d'être contrôlé par une intervention de santé publique. En effet, éviter l'exposition de l'enfant par l'allaitement maternel en pratiquant d'emblée un "allaitement artificiel" pourrait paraître un moyen simple de prévenir la transmission postnatale. Cependant, cette simplicité n'est qu'apparente, et à cause des nombreux bénéfices de l'allaitement maternel dont les enfants seraient ainsi privés, cette stratégie n'est certainement pas applicable de manière universelle. Les bénéfices de l'allaitement maternel pour la santé de l'enfant sont multiples. Il constitue l'apport nutritionnel le moins coûteux et le plus adapté à chaque stade de son évolution et apporte une protection

immunologique efficace contre les agents responsables des maladies diarrhéiques, des infections respiratoires ainsi que de certaines autres infections. Surtout, dans les pays où les services de planning familial sont peu développés, l'allaitement joue aussi un rôle important dans l'espacement des naissances.

En terme de morbidité, il est actuellement évident que l'enfant allaité au sein est efficacement protégé contre les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires. Avant l'âge de six mois, ce bénéfice est plus marqué chez les enfants allaités exclusivement au sein que chez les enfants sous allaitement mixte ou, *a fortiori*, "allaités" artificiellement. Mais l'allaitement maternel confère aussi une protection relative contre d'autres infections telles que les otites moyennes, les bactériémies et les méningites, ainsi que, apparemment, contre les phénomènes allergiques et certains cancers de l'enfance. Cependant, il est extrêmement difficile de quantifier ce bénéfice en terme de morbidité infantile. Des données collectées dans plusieurs études réalisées dans divers endroits du monde, à des moments très différents, et analysées conjointement, suggèrent cependant un impact beaucoup plus grand de l'allaitement maternel sur la morbidité par maladie diarrhéique chez les enfants de moins de six mois, avec des risques relatifs variant de 2 à 3 (Feachem *et al.* 1984).

Il est tout aussi difficile de quantifier le risque de mortalité associé à "l'allaitement artificiel". La mortalité attribuable à "l'allaitement artificiel" dans les pays industrialisés est assez limitée, bien que non négligeable, de l'ordre de 5 pour 1000. Par contre ce risque est dramatique dans les pays en développement, puisque des études comparant des enfants allaités au sein à des enfants "allaités artificiellement" ont démontré des différences de risque de l'ordre de 10 pour 100 et des risques relatifs pour la mortalité variant de 2 à 5 (Cunningham *et al.* 1991). Comme cela a été bien démontré au Brésil, la part la plus importante de la mortalité attribuable à "l'allaitement artificiel" est due aux maladies diarrhéiques et aux infections respiratoires (Victora *et al.* 1987). Si l'on compare allaitement exclusif au sein, allaitement mixte et "allaitement artificiel", les risques relatifs pour les décès dus aux maladies diarrhéiques et aux infections respiratoires sont extrêmement élevés chez les enfants complètement sevrés – 14,2 et 3,6 respectivement – et chez les enfants partiellement sevrés – 4,2 et 1,6 respectivement (Victora *et al.* 1987).

Il est donc incontestable que l'allaitement maternel confère

aux enfants une protection contre la morbidité et la mortalité dues aux maladies diarrhéiques et aux infections respiratoires. Il faut cependant être conscient du fait que les données disponibles sur la quantification de ces bénéfices sont très loin d'être idéales. La plupart d'entre elles ont été obtenues à partir d'études très anciennes remontant parfois au début du XX^e siècle. À cause des difficultés à concevoir et mettre en œuvre des essais randomisés sur les pratiques d'allaitement, virtuellement toutes les études existantes sont de nature observationnelle et rétrospective. De plus, dans ces études rétrospectives, peu d'efforts ont été faits pour évaluer les facteurs de confusion éventuels (Habitch *et al.* 1986). Il reste donc possible qu'une part des différences de morbidité et de mortalité observées dans les différents groupes d'enfants relèvent d'associations statistiques plutôt que de réels liens de causalité (Lutter *et al.* 1992).

Quelles sont les options pour éviter la transmission du VIH par l'allaitement maternel ?

Plusieurs interventions sont potentiellement envisageables afin de réduire ou de prévenir la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel. Certaines ont déjà été évaluées, mais la plupart doivent encore être validées (cf. encadré).

Les substituts du lait maternel ou "lairs maternisés" (tasse et cuiller)

L'usage d'un substitut du lait maternel (lait en poudre, "lait maternisé" commercial ou lait animal modifié) est, pour une femme infectée par le VIH, le seul moyen de soustraire radicalement son enfant à l'exposition au VIH-1 par l'allaitement maternel.

Interventions potentielles visant à réduire/prévenir le risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel

- Les substituts du lait maternel ou lait maternisé (tasse et cuiller)
- Le lait modifié à base de laits d'animaux (lait de vache, de chèvre ou de chamelle dilué dans de l'eau bouillie et sucrée)
- Le lait maternel exprimé et pasteurisé
- L'allaitement par une nourrice
- Les banques de lait (lactarium)
- L'arrêt précoce de l'allaitement maternel (entre trois et six mois)
- Le traitement antirétroviral de la mère et/ou de l'enfant pendant toute la période de l'allaitement au sein
- La prophylaxie des mastites
- Le rejet du colostrum

L'excès de morbidité et de mortalité observé chez les enfants "allaités artificiellement", reflète à la fois la privation de la protection immunitaire que confère l'allaitement maternel vis-à-vis des infections, et l'exposition du jeune enfant à des germes contaminant les préparations de substituts du lait maternel, principalement quand "l'allaitement artificiel" est réalisé dans des conditions d'hygiène médiocres (accès à une eau de médiocre qualité microbiologique, absence de décontamination des ustensiles, etc.). Aucun substitut du lait maternel disponible dans le commerce n'a une composition équivalente à celle du lait maternel (concernant la concentration en micronutriments, certains métaux, les acides aminés essentiels, les immunoglobulines, etc.) ce qui nécessite idéalement au moins un complément en micronutriments chez l'enfant allaité artificiellement. Un "allaitement artificiel" de qualité requiert certaines règles qui ne sont pas toujours d'application aisée : l'usage de la tasse et de la cuiller de préférence au biberon et à la tétine, la préparation du liquide dans les proportions adéquates (une concentration en lait sous-ou sur-dosée peut avoir de graves conséquences), les conditions de conservation du lait en poudre et du lait reconstitué, etc. Ceci nécessite donc une formation et des conseils théoriques et pratiques. Moyennant ces quelques prérequis, il semble cependant que dans deux études réalisées au Kenya et en Afrique du Sud, l'adoption de "l'allaitement artificiel" par des mères infectées par le VIH-1 n'a pas entraîné un excès significatif de morbidité et de mortalité chez leurs enfants, tout en réduisant de manière considérable le risque de transmission du VIH (Gray *et al.* 1996 ; Nduati 1999).

Les aspects économiques sont loin d'être négligeables et dans

plusieurs régions d'Afrique, l'achat dans le commerce de lait en poudre maternisé pour un mois "d'allaitement artificiel" représente plus que le salaire moyen mensuel ! Il est clair que, sans l'accès à du lait maternisé sous forme générique et subventionnée, l'accès aux substituts de lait maternel restera très limité. Le marché des substituts du lait maternel est potentiellement énorme ; les pressions commerciales des fabricants sur les usagers restent une préoccupation constante des agences des Nations Unies qui ont proposé aux États l'adoption d'un "code de conduite" des firmes productrices de lait en poudre.

Enfin, une des contraintes majeures que rencontrent les femmes infectées par le VIH-1 dans les pays en développement qui choisissent "l'allaitement artificiel" est le risque de stigmatisation. Il est en effet à craindre que dans un contexte où l'allaitement maternel est la norme et est socialement valorisé, pratiquer "l'allaitement artificiel" équivaut à reconnaître sa séropositivité. Seuls un dialogue et une acceptation de cette réalité au sein du couple, de la famille et de l'entourage, peut éviter ce risque de stigmatisation, de rejet, voire de violence à l'encontre des femmes (Temmerman M *et al.* 1995). Un guide rédigé par les agences des Nations Unies à l'intention des agents de santé et des superviseurs apporte toutes les informations techniques nécessaires pour un allaitement maternel ou une alimentation artificielle pratiqués dans des conditions optimales (UNAIDS/UNICEF/WHO 1998).

Le lait modifié à base de lait animal (lait de vache, de chèvre ou de chamelle dilué dans de l'eau bouillie et sucrée)

L'avantage majeur du lait animal modifié est son faible coût et, peut-être, sa meilleure acceptation sociale. Des expériences très intéressantes sont en cours, entre autre en Ouganda, où des associations prêtent pendant la durée de l'allaitement une vache ou une chèvre qui sont restituées ensuite pour servir à d'autres. Le lait animal a une composition cependant très différente du lait humain. Il nécessite d'être dilué dans de l'eau bouillie et sucrée, et requiert souvent une supplémentation de l'enfant en micronutriments. De plus, cette option entraîne un risque de développer ultérieurement chez le nourrisson une allergie alimentaire au lait animal et à d'autres aliments.

Le lait maternel exprimé et pasteurisé

La pasteurisation du lait à 62,5°C pendant 30 minutes (Mortimer *et al.* 1988 ; Orloff *et al.* 1993) ou à 57°C pendant 33 minutes (Eglin *et al.* 1987) a permis expérimentalement d'éliminer l'infectiosité d'échantillons de lait humain contenant des particules de VIH-1. La concentration de particules virales libres et de cellules infectées est ainsi réduite de 5 à 6 log (Orloff *et al.* 1993). Il a donc été proposé, comme une alternative possible à l'allaitement au sein, l'extraction manuelle du lait, son chauffage et son administration au nourrisson à l'aide d'une tasse et d'une cuiller. Le lait chauffé conserve des qualités nutritionnelles satisfaisantes, mais perd certaines de ses propriétés anti-infectieuses, ces facteurs étant thermolabiles.

De plus, ce procédé est difficile à mettre en œuvre pratiquement et nécessite que la mère soit particulièrement motivée pour entretenir sa sécrétion lactée, prenne le temps de préparer le lait dans des conditions hygiéniques acceptables et bénéficie d'un soutien important de son entourage et des agents de santé.

L'allaitement par une nourrice

Outre le problème de l'acceptation sociale d'une telle mesure et des risques de stigmatisation qu'elle peut entraîner dans certains contextes, cette option nécessite l'offre d'un dépistage volontaire du VIH, assorti de conseil, en l'absence de toute contrainte, aux candidates nourrices, afin d'éviter la transmission à l'enfant (Colebunders *et al.* 1988).

Les banques de lait (lactarium)

Les banques de lait posent des problèmes très similaires au recours aux nourrices (dépistage et conseil pour les donneurs, risque de stigmatisation, etc.). La pasteurisation doit être systématique. L'organisation de tels services n'est pas aisée et s'assimile en complexité à des services intégrés de banque de sang. À ma connaissance, aucune expérience à grande échelle d'organisation de lactarium n'a été rapportée en Afrique.

L'arrêt précoce de l'allaitement maternel (entre trois et six mois)

Même en dehors du contexte de l'infection à VIH, il n'existe pas encore actuellement de consensus quant à la durée optimale de

l'allaitement exclusif au sein (4 à 6 mois ?) (Lutter *et al.* 1992). Un arrêt précoce et complet de l'allaitement maternel réduit évidemment le risque de transmission du VIH en réduisant la durée d'exposition de l'enfant au VIH présent dans le lait maternel. Bien que la transmission postnatale tardive soit probablement moins importante que la transmission précoce (Simonon *et al.* 1994 ; Ekpini *et al.* 1997 ; Leroy *et al.* 1998 ; Miotti *et al.* 1999), cette option pourrait être choisie par des mères qui considèrent qu'elles ne rassemblent pas les conditions adéquates pour pratiquer d'emblée un "allaitement artificiel". Cependant le choix du moment optimal pour cesser l'allaitement maternel demeure très difficile puisqu'il doit tenir compte à la fois du risque de transmission précoce et de la durée minimale nécessaire d'allaitement maternel pour obtenir la meilleure protection possible (Habitch *et al.* 1986), deux paramètres insuffisamment connus (Van de Perre *et al.* 1997). Un modèle mathématique a estimé ce moment optimal d'interruption de l'allaitement à 4 mois (Nagelkerke *et al.* 1995). Cependant, ce modèle considère de manière incorrecte et trop simpliste que la transmission du VIH est constante pendant toute la durée de l'allaitement. L'arrêt précoce de l'allaitement pourrait concilier la réduction du risque d'infection et la pratique d'un allaitement maternel initial dans les meilleures conditions, c'est-à-dire un allaitement exclusif au sein pendant 4 à 6 mois [dont on suppose qu'il est moins risqué en terme de transmission du VIH que l'allaitement mixte (Coutsoudis *et al.* 1999)], suivi d'une alimentation de substitution constituée non pas de lait en poudre mais d'aliments de sevrage préparés localement, en y ajoutant des compléments nutritionnels et administrés à la cuiller. Il pourrait être aussi plus acceptable socialement en diminuant le risque de stigmatisation pour la mère.

Il a été démontré récemment qu'un traitement court par la zidovudine, administré chez la mère pendant le dernier mois de grossesse et pendant le travail et l'accouchement, diminue le risque de transmission mère-enfant du VIH-1 de la mère à l'enfant de l'ordre de 40 % à six mois de vie chez l'enfant, en dépit de la pratique de l'allaitement maternel par la majorité des mères (Dabis *et al.* 1999 ; Wiktor *et al.* 1999). Des résultats très proches en terme d'efficacité ont été obtenus par des traitements courts associant la zidovudine à la lamivudine (3TC) (Saba 1999) ainsi que par un traitement à dose unique de la mère et du nouveau-né par la névirapine (Guay *et al.* 1999) (voir encadré). Ceci suggère que, bien qu'il soit vraisemblable que les mécanismes de transmission du VIH de la mère à l'enfant soient similaires à chaque moment potentiel de la transmission (Van

de Perre 1999), l'allaitement maternel pratiqué pendant six mois ou moins n'annihile pas le bénéfice du traitement maternel par des antirétroviraux. Chez des mères infectées par le VIH-1 et qui bénéficient d'un traitement préventif par des antirétroviraux, un arrêt précoce de l'allaitement maternel peut être proposé à celles qui ne sont pas en mesure de pratiquer d'emblée "l'allaitement artificiel".

Le traitement antirétroviral de la mère et/ou de l'enfant pendant toute la période de l'allaitement au sein

Cette intervention se heurte à plusieurs obstacles dont la presque totale ignorance actuelle de la pharmacocinétique des antirétroviraux dans le lait maternel – le traitement *per os* chez la mère va-t-il réellement réduire la charge virale dans le lait et le risque de transmission par l'allaitement ? –, les effets redoutés d'un traitement maternel par monothérapie antirétrovirale sur l'émergence de résistances – ce qui pourrait compromettre un traitement maternel ultérieur –, et notre méconnaissance des aspects de faisabilité, d'acceptabilité et de coût d'une telle intervention. Elle ne semble donc pas réaliste dans l'état actuel des connaissances.

Par contre, un traitement postnatal de l'enfant sous la forme d'une prophylaxie post-exposition pour réduire le risque de transmission *intra-partum* à partir de virus ingéré par l'enfant lors du passage de la filière génitale, et peut-être d'une partie de la transmission postnatale précoce à partir du colostrum et du lait de transition, pourrait être évalué. Un tel schéma de traitement a été suggéré efficace chez des enfants non allaités (Wade *et al.* 1998).

La prophylaxie des mastites

L'association entre la survenue d'une mastite et un risque accru de transmission du VIH-1 chez les enfants allaités (Semba *et al.* 1999) suggère qu'une prophylaxie des mastites par un antibiotique actif contre le staphylocoque doré (le germe le plus souvent en cause dans les mastites) pourrait réduire la transmission, par un moyen simple, acceptable et peu coûteux. À ma connaissance aucune étude n'est en cours dans ce domaine.

Le rejet du colostrum

Si les stades très précoces de la lactation étaient associés à un

risque élevé de transmission, l'expression manuelle et le rejet du colostrum pourraient constituer une alternative socialement acceptable pour réduire la transmission. Le rejet du colostrum est pratiqué traditionnellement dans certaines régions d'Afrique (Gunnlaugsson *et al.* 1993), sans que l'objectif visé par cette pratique soit lié à la prévention de l'infection à VIH.

Quelles sont les recommandations internationales ?

Les solutions proposées face à un problème de santé publique nouveau ne peuvent jamais que refléter les connaissances (ou les méconnaissances) du moment et les perceptions qu'en ont les agents de santé et la communauté (Nicoll *et al.* 1995). Il est du devoir des agents de santé d'apporter aux femmes, aux couples et aux familles, les informations nécessaires concernant la transmission du VIH de la mère à l'enfant et les avantages et inconvénients de chaque modalité d'alimentation du nourrisson afin qu'un choix "éclairé" et cohérent soit adopté par ceux-ci.

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés afin de guider les décisions concernant le mode d'alimentation du nourrisson dans le contexte de l'infection à VIH (Hu *et al.* 1992 ; Kuhn *et al.* 1997). Ceux-ci ont certainement eu un impact important sur les recommandations formulées par les agences des Nations Unies (voir encadré) (UNAIDS/ UNICEF/WHO 1998 ; World Health Organization. Special Programme on AIDS 1987 ; World Health Organization. Global Programme on AIDS 1992). Un des modèles les plus complets à ce jour a été créé par D. Hu et ses collègues, qui prend en compte la prévalence de l'infection à VIH-1 chez les femmes enceintes, le risque estimé de transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel et l'estimation du risque de mortalité dû à "l'allaitement artificiel" dans un environnement donné (Hu *et al.* 1992).

Évolution des recommandations des Agences des Nations Unies concernant l'alimentation des nourrissons et des enfants dans le contexte de l'infection à VIH

Juin 1987, OMS/GPA : Déclaration d'une Consultation sur l'Allaitement Maternel/Lait Maternel et l'Infection par le Virus de l'Immuno-déficience Acquise (VIH)

Contexte : publication de J. Ziegler (*Lancet* 1987).

Préambule :

- TME du VIH = 25 à 50 %.

- Il existe une "possibilité" de transmission par allaitement maternel (un cas décrit + transmission post-infection primaire).
- Le risque est probablement très faible et certainement inférieur au risque de transmission *in utero* et au moment de l'accouchement.
- Bénéfices indubitables de l'allaitement maternel.

Recommandations :

- 1 L'allaitement maternel doit continuer d'être promu, supporté et protégé aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement.
- 2 Si pour une quelconque raison la mère n'est pas en mesure d'allaiter : pasteurisation du lait, dépistage des donneurs (lactarium), dépistage des nourrices.
- 3 Si la mère est considérée comme infectée : balance des risques ; dans beaucoup de circonstances, particulièrement là où il n'existe pas d'alternative sûre et efficace à l'allaitement maternel, celui-ci devra être continué quel que soit le statut VIH de la mère.

Mai 1992, OMS/UNICEF, Déclaration consensuelle sur la transmission du VIH et l'allaitement maternel

Contexte : publication de P. Van de Perre (*New Engl J Med* 1991) et rapports de cas.

Préambule :

- Bénéfices indubitables de l'allaitement maternel.
- TME du VIH = 33 %.
- Évidences d'une transmission par l'allaitement maternel (infection primaire chez la mère >> infection pendant la grossesse).
- "La grande majorité des enfants allaités par des mères HIV+ n'acquièrent pas l'infection par l'allaitement".
- Balance des risques.

Recommandations :

- 1 Dans toutes les populations, l'allaitement maternel doit continuer d'être promu, supporté et protégé.
- 2 Là où la malnutrition et les maladies infectieuses sont des causes importantes de mortalité infantile, allaitement maternel même en cas d'infection maternelle par le VIH. Si situation particulière permettant d'envisager "l'allaitement artificiel" et si la mère désire connaître son statut, proposer le test.
- 3 Là où la malnutrition et les maladies infectieuses ne sont pas des causes importantes de mortalité infantile, conseiller aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter.
- 4 Code de commercialisation des substituts au lait maternel.
- 5 Conseil concernant la santé reproductive (planning familial).
- 6 Priorité : éviter les infections à VIH chez les femmes en âge de procréer et éviter les grossesses chez les femmes dont l'infection est connue.

Septembre 1996, ONUSIDA : VIH et alimentation de l'enfant : une déclaration provisoire

Contexte : essais cliniques en cours sur l'allaitement maternel [G. Gray en Afrique du Sud (1996) et R Nduati au Kenya (1999)].

Préambule :

- Approche fondée sur les droits de la personne.
- Prévenir l'infection à VIH chez les femmes.
- Balance des risques.

Recommandations :

- 1 Promouvoir l'allaitement au sein.
- 2 Améliorer l'accès au test VIH et au conseil.

3 Permettre un choix éclairé.

4 Éviter les pressions commerciales en faveur de "l'allaitement artificiel".

Avril 1998, OMS/UNICEF/ONUSIDA : Consultation Technique sur l'Infection à VIH et l'Alimentation de l'Enfant

Contexte : essais cliniques sur la prophylaxie de la TME du VIH.

Préambule :

- Approche fondée sur les droits de la personne.
- Prévenir l'infection à VIH chez les femmes.
- Balance des risques.
- Intégrer la lutte contre le VIH dans la pyramide des soins de santé.

Principes :

- 1 L'infection maternelle par le VIH doit être considérée comme justifiant une exception à la politique globale de promotion de l'allaitement maternel.
- 2 Toute femme enceinte a le droit de connaître son statut VIH si elle le désire il faut donc améliorer l'accès au test VIH et au conseil.
- 3 Il faut permettre un choix éclairé après information complète sur les risques de TME et sur les différentes options dans le domaine de l'alimentation du nourrisson (allaitement maternel, "allaitement artificiel" par lait en poudre, lait animal...).
- 4 Les femmes qui choisissent "l'allaitement artificiel" doivent bénéficier d'une éducation sur les bonnes pratiques de "l'allaitement artificiel" (tasse, choix de l'aliment de substitution, etc.) et avoir accès à un moyen moderne de contraception.
- 5 Aux femmes ayant choisi l'option de l'allaitement au "lait artificiel", le "lait artificiel" devra être fourni gratuitement par la pharmacie de la maternité et sur prescription médicale, sans qu'y soit mentionnée la moindre marque commerciale.
- 6 Les hôpitaux "Amis des Bébé" sont les endroits idéaux pour mener ces activités d'information et d'éducation sur les diverses options de l'alimentation des jeunes enfants.
- 7 Il est important de continuer la recherche sur la prévention de la TME par des alternatives à l'allaitement maternel, mais aussi par l'usage d'antirétroviraux, de micronutriments, de désinfectants vaginaux, etc. et d'insister sur les interventions qui pourraient permettre de maintenir l'allaitement maternel.

Mais les données scientifiques et les modèles mathématiques disponibles n'ont pas été les seuls à influencer les recommandations. Force est de constater que, au moins dans les premières versions, ces recommandations ont parfois été guidées par le déni, l'irrationnel et l'émotion. La démonstration d'une transmission du VIH par l'allaitement maternel a suscité, de manière compréhensible, beaucoup d'anxiété et d'interrogation. Vers la fin des années 1980, pour ceux, nombreux, qui luttaient depuis des décennies pour la promotion de l'allaitement maternel, l'intrusion d'un défaut dans ce "liquide parfait" qu'est le lait maternel a nécessité un regard objectif et critique parfois incompatible avec la foi inébranlable et presque religieuse que "breast is the best" (le sein c'est le mieux). Argumenter sur les retombées d'une politique du pire, que personne ne défendait

d'ailleurs, devint souvent systématique. Ainsi, jusqu'en 1992, l'argument le plus souvent avancé pour ne pas moduler les recommandations en usage en matière d'allaitement était que " au milieu de la confusion au sujet du risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel, la seule chose qui est claire est que si l'allaitement maternel était abandonné aujourd'hui, les résultats seraient bien plus dévastateurs que les effets actuels du VIH " (Palmer 1992). On peut s'interroger aujourd'hui sur les conséquences que cet "attentisme sur-armé" a pu entraîner sur la santé de milliers de femmes et d'enfants dans les pays en développement.

Les temps ont changé. Les recommandations actuelles des agences des Nations Unies représentent en tout cas une avancée quasi révolutionnaire concernant la politique d'alimentation des nourrissons sur au moins deux points basés sur les principes des droits de la personne :

– Une politique générale de santé publique telle que la promotion globale de l'allaitement maternel exclusif peut s'accommoder d'exceptions. L'infection maternelle par le VIH-1 représente une exception au bénéfice indubitable de l'allaitement maternel, qui justifie une prise de décision éclairée par la mère éventuellement en opposition à la norme que représente l'allaitement maternel.

– La tâche de l'agent de santé n'est pas de dicter aux demandeurs de soins ou de conseils une attitude qu'ils ne pourront ou ne voudront éventuellement pas appliquer. Son rôle, dans sa relation avec le demandeur, sera de lui fournir l'information indispensable à un choix éclairé de l'option la plus adaptée à sa situation, à ses moyens et à ses convictions. Ce choix devra être soutenu, sans jugement de valeur, par une information, une formation aux "bonnes pratiques" et éventuellement une logistique appropriée, afin qu'il puisse être appliqué dans des conditions optimales. Dans le cas précis de l'alimentation du nourrisson, il est maintenant considéré que les hôpitaux ayant adhéré à l'initiative "Amis des bébés" sont les structures de soins les plus adéquates pour apporter ce soutien aux mères, y compris à celles qui ont choisi une autre option que l'allaitement exclusif au sein (UNAIDS/UNICEF/WHO 1998).

De manière plus spécifique, ces nouvelles recommandations reconnaissent, encore une fois comme un droit de la personne, l'importance de l'accès au dépistage volontaire du VIH et aux conseils pour les femmes enceintes et allaitantes. Il est en effet évident que

c'est de la mise à disposition, de l'acceptabilité, et de la pérennité des services de dépistage et de conseil sur le VIH, que dépendra, en grande partie, le succès d'une politique rationnelle d'alimentation du nourrisson dans le contexte du VIH et, plus généralement, de prévention de la transmission mère-enfant du virus (Cartoux *et al.* 1998).

Il n'en demeure pas moins que l'application de ces nouvelles recommandations doit encore être mise en œuvre. Cette mise en œuvre devra être accompagnée d'une évaluation de ses effets, y compris d'effets pervers redoutés tel que l'adoption d'une alternative à l'allaitement maternel par des femmes non infectées par le VIH ou au statut inconnu ("spill over effect" des anglophones).

Conclusions et perspectives

De toutes les interventions existantes ou envisagées pour réduire la transmission mère-enfant du VIH-1 dans les pays en développement, aucune ne peut faire abstraction de la transmission par l'allaitement maternel (Van de Perre *et al.* 1995 ; Van de Perre 1999). Dans la lutte contre la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant, les progrès récents obtenus par l'administration d'antirétroviraux en régime court aux mères infectées par le VIH-1 qui réduit la transmission de manière significative à six mois de vie (Dabis *et al.* 1999 ; Guay *et al.* 1999), même si l'allaitement maternel est pratiqué par la majorité des mères, devraient entraîner assez rapidement la mise en place de programmes pilotes d'intervention suivis d'une véritable politique de prise en charge appliquée à l'échelle de toutes les populations concernées (voir encadré). Bien que les essais cliniques aient été concluants à six mois, voire 15 mois (DITRAME Study Group 1999), il convient de rappeler que ceux-ci devront être réévalués en terme d'efficacité après que l'allaitement maternel aura été interrompu chez le dernier enfant inclus, ceci afin de vérifier que l'allaitement prolongé au sein n'élimine pas les bénéfices du traitement maternel par les antirétroviraux.

Dans ces programmes pilotes et ces interventions à large échelle, les interventions complémentaires visant à réduire l'exposition des enfants au VIH-1 par l'allaitement maternel devraient trouver toute leur place. Il en est de même pour les mères et les enfants non inclus dans ces programmes de traitement et qui pourraient bénéficier des avancées des connaissances scientifiques sur la transmission par l'allaitement maternel, et surtout de la prise en

compte de ces concepts nouveaux par les décideurs des politiques de santé publique.

La recherche devrait nous permettre aussi d'en savoir plus sur l'efficacité d'interventions simples dont on peut espérer qu'elles permettent de réduire la transmission chez les mères qui choisissent ou qui n'ont pas d'autres options que l'allaitement maternel, tel que la prophylaxie des mastites ou l'utilisation d'antirétroviraux en dose unique (par exemple de névirapine).

Il ne faut pas oublier, enfin, que la priorité des priorités pour éviter la transmission du VIH-1 à l'enfant demeure la prévention de l'acquisition de l'infection à VIH par les adolescentes et les jeunes femmes et la mise à disposition des moyens nécessaires à la prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées.

Traitements prophylactiques prouvés efficaces pour réduire la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant en présence de l'allaitement maternel

1 **Régime AZT-RETROCI** (KZT, CDC, Abidjan)

- Chez la mère : 300mg AZT en prise orale, deux fois par jour à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée + 300 mg AZT toutes les 3 heures à partir du début du travail jusqu'à la fin de l'accouchement.
- Efficacité (versus placebo) : réduction de 38% de la transmission à 3 mois de vie.

2 **Régime AZT-ANRS** (ANRS 049, Abidjan et Bobo-Dioulasso)

- Chez la mère : 300mg AZT en prise orale, deux fois par jour à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée + 600 mg AZT en prise unique au début du travail + 300mg AZT en prise orale, deux fois par jour pendant les 7 premiers jours *post partum*.
- Efficacité (versus placebo) : réduction de 38% de la transmission à 6 mois de vie.

3 **Régime AZT/3TC PETRA "A"** (ONUSIDA, Ouganda, Tanzanie, Afrique du Sud)

- Chez la mère : 300mg AZT en prise orale deux fois par jour et 150 mg 3TC en prise orale deux fois par jour à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée + 300 mg AZT toutes les 3 heures et de 150 mg 3TC toutes les 12 heures à partir du début du travail jusqu'à la fin de l'accouchement + 300mg AZT et 150 mg 3TC en prise orale, deux fois par jour pendant les 7 premiers jours *post partum*.
- Chez l'enfant : 4 mg/kg AZT et 2 mg/kg 3TC en prise orale, deux fois par jour pendant les 7 premiers jours de vie.
- Efficacité (versus placebo) : réduction de 53 % de la transmission à 6 semaines de vie.

4 **Régime AZT/3TC PETRA "B"** (ONUSIDA, Ouganda, Tanzanie, Afrique du Sud)

- Chez la mère : 300 mg AZT toutes les 3 heures et de 150 mg 3TC toutes les 12 heures à partir du début du travail jusqu'à la fin de l'accouchement + 300mg AZT et 150 mg 3TC en prise orale, deux fois par jour pendant les 7 premiers jours *post partum*.
- Chez l'enfant : 4 mg/kg AZT et 2 mg/kg 3TC en prise orale, deux fois par jour pendant les 7 premiers jours de vie.
- Efficacité (versus placebo) : réduction de 38% de la transmission à 6 semaines de vie.

5 **Régime NEVIRAPINE-HIVNET 012** (NIH, Ouganda)

- Chez la mère : dose unique de 200 mg de Névirapine en prise orale au début du travail.
- Chez l'enfant : dose unique de 2 mg/kg de Névirapine en prise orale dans les 72 premières heures de vie.
- Efficacité (versus traitement AZT *intra partum* et nouveau-né) : réduction de 48% de la transmission à 16 semaines de vie.

Les défis sont immenses, défis des connaissances, de l'équité, et de l'humilité. Quand on sait que chaque année trois fois plus

d'enfants sont infectés par le VIH-1 dans la ville de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso (400 000 habitants) que dans l'ensemble de la France, on se gardera bien de prétendre que la bataille contre l'infection à VIH-1 chez les mères et les enfants est proche d'être gagnée.

Références bibliographiques

- Adams D.S., P. Klevjer-Anderson, J.L. Carlson *et al.*
1983 Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Am J Vet Res* 44 : 1670-1675.
- Adjorlolo-Johnson G., K.M. De Cock, E. Ekpini *et al.*
1994 Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Côte d'Ivoire. *JAMA* 272 : 462-466.
- Amerongen H.M., R. Weltzin, C.M. Farnet *et al.*
1991 Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells : a mechanism for transmission of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4 : 760-765.
- Anonymous
1992 Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 : 1019-1029.
- Bélec L., J.C. Bouquety, A.J. Georges *et al.*
1990 Antibodies to human immunodeficiency virus in the breast milk of healthy, seropositive women. *Pediatrics* 85 : 1022-6.
- Bobat R., D. Moodley, A. Coutsooudis *et al.*
1997 Breastfeeding by HIV-1 infected women and outcome in their infants : a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 11 : 1627-1633.
- Bomsel M.
1997 Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 3 : 42-47.
- Bomsel M., M. Heyman, H. Hocini *et al.*
1998 Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein IgA or IgM. *Immunity* 9 : 277-287.
- Bulterys M., A.Chao, A. Dushimimana *et al.*
1995 HIV-1 seroconversion after 20 months of age in a cohort of breastfed children born to HIV-1-infected women in Rwanda.

- Cartoux M., N. Meda, P. Van de Perre *et al.*
1998 Acceptability of voluntary HIV testing by pregnant women in developing countries : an international survey. *AIDS* 12 : 2489-2493
- Clarck S.J., M.S. Saag & W.D. Decker
1991 High titer of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 324 : 954-960.
- Colebunders R., B. Kapita, W. Nekwei *et al.*
1988 Breastfeeding and transmission of HIV. *Lancet* ii : 1487.
- Coutsoudis A., K. Pillay, E. Spooner *et al.*
1999 Influence of infant feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa. *Lancet* 353-354 : 471-476.
- Cunningham A.S. et D.B. Jelliffe
1991 Breast-feeding and health in the 1980s : a global epidemiologic review. *J Pediatr* 118 : 659-666.
- Dabis F., P. Msellati, N. Meda *et al.*
1999 Six months efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine in reducing vertical transmission of HIV in breast-fed children. A double blind placebo controlled multicentre trial, ANRS 049a, Côte d'Ivoire and Burkina Faso. *Lancet* 353 : 786-792.
- Datta P., J.E. Embree, J.K. Kreiss *et al.*
1992 Resumption of breast-feeding in later childhood : a risk factor for mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission. *Pediatr Infect Dis* 11 : 974-976.
- Datta P., J.E. Embree, J.K. Kreiss *et al.*
1994 Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : report from the Nairobi study. *J Infect Dis* 170 : 1134-1140.
- Del Fante P., F. Jenniskens, L. Lush *et al.*
1993 HIV, breastfeeding and under-five mortality : modelling the impact of policy decisions for or against breastfeeding. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 96 : 203-211.
- DITRAME ANRS 049 Study Group
1999 15-month efficacy of maternal oral zidovudine to decrease vertical transmission of HIV-1 in breastfed African children. *Lancet* 354 :

2050-2051.

- Dunn D.T., M.L. Newell, A.E. Ades *et al.*
1992 Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 340 : 585-588.
- Duprat C., Z. Mohammed, P. Datta *et al.*
1994 Human immunodeficiency virus type 1 IgA antibody in breast milk and serum. *Pediatr Infect Dis J* 13 : 603-608.
- Dworsky M., M. Yow, S. Stagno *et al.*
1983 Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 72 : 295-299.
- Eglin R.P., A.R. Wilkinson
1987 HIV infection and pasteurisation of breast milk. *Lancet* 1 : 1093.
- Ekpini E.R., S.Z. Wiktor, G.A. Satten *et al.*
1997 Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte-d'Ivoire. *Lancet* 349 : 1054-1059.
- Feachem R.G., M.A. Koblinsky
1984 Intervention for the control of diarrhoeal diseases among young children : promotion of breastfeeding. *Bull WHO* 62 : 271-291.
- Frankel S.S., B.M. Wenig, A.P. Burke *et al.*
1996 Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 272 : 115-117.
- Frankel S.S., K. Tenner-Racz, P. Racz *et al.*
1997 Active replication of HIV-1 at the lymphoepithelial surface of the tonsil. *Am J Pathol* 151 : 89-96.
- Gray G., J.A. McIntyre, S.F. Lyons
1996 The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa. XI International Conference on AIDS. Vancouver, Abstract ThC415.
- Guay L.A., P. Musoke, T. Fleming *et al.*
1999 Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354 : 795-802.
- Gunnlaugsson G. et J. Einarsdottir
1993 Colostrum and ideas about bad milk : a case study from Guinea-Bissau. *Soc Sci Med* 36 : 283-288.
- Habitch J.P., J. Da Vanzo, W.P. Butz

- Épidémiologie, questions de santé publique ... 25
- 1986 Does breastfeeding really save lives, or are potential benefits due to biases ? *Am J Epidemiol* 123 : 279-290.
- Hancock J., D.S. Nalo, M. Aoko *et al.*
- 1995 The macroeconomic impact of HIV/AIDS. in : *AIDS in Kenya : Socioeconomic impact and policy implications*. Family Health International/AIDSCAP.
- Harmsen M.C., P.J. Swart, M.P. de Bethune *et al.*
- 1995 Antiviral effect of plasma and milk proteins : lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 172 : 380-388.
- Heyman S.J.
- 1990 Modelling the impact of breastfeeding by HIV-infected women on child survival. *American Journal of Public Health* 80 : 1305-1319.
- Hira S., U. Mangrola, C. Mwale *et al.*
- 1990 Apparent vertical transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 by breast-feeding in Zambia. *J Pediatr* 117 : 421-424.
- Hocini H., L. Bélec, S. Iscaki *et al.*
- 1997 High-level ability of secretory IgA to block HIV type 1 transcytosis : contrasting secretory IgA and IgG responses to glycoprotein 160. *AIDS Res Hum Retroviruses* 13 : 1179-1185.
- Hu D.J., W.L. Heyward, R.H. Byers *et al.*
- 1992 HIV infection and breast-feeding : policy implications through a decision analysis model. *AIDS* 6 : 1505-1513.
- Isaacs C.E. et H. Thormar
- 1990 "Human milk lipids inactivate enveloped viruses". In : S.A. Atkinson, L.A. Hanson, R.K. Chandra (éds.), *Breastfeeding, Nutrition, Infection and Infant Growth in Developed and Emerging Countries*. St John's, Newfoundland, Canada, ARTS Biomedical Publishers and Distributors.
- Janoff E.N., K. Eidman, T.B. McNeely *et al.*
- 1997 Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), an HIV-1-inhibitory protein and rates of HIV-1 transmission by mucosal fluids. Conference on HIV-1 and Mucosal Pathogenesis, NIH, Bethesda MD, USA.
- Jelliffe D.B. et E.F.P. Jelliffe
- 1992 Postnatal transmission of HIV infection. *N Engl J Med* 326 : 642-643.
- Kuhn L. et Z. Stein
- 1997 Infant survival, HIV infection and feeding alternatives in less developed countries. *American Journal of Public Health* 87 : 926-

- Lepage P., P. Van de Perre, A. Simonon *et al.*
 1993 Transient seroreversion in children born to HIV-1-infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 11 : 892-894.
- Lepage P., P. Van de Perre, M. Caraël *et al.*
 1987 Postnatal transmission of HIV from mother to child. *Lancet* 2 : 400.
- Leroy V., M.L. Newell, F. Dabis *et al.*
 1998 International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 352 : 597-600.
- Lewis P., R. Nduati, J.K. Kreiss *et al.*
 1998 Cell-free human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *J Infect Dis* 177 : 34-39.
- Lutter C.H.
 1992 *Recommended length of exclusive breast-feeding, age of introduction of complementary foods and the weaning dilemma.* World Health Organization. Diarrhoeal Diseases Control Programme. WHO/CDD/EDP/92.5.
- Maas-Inderwiesen F., A. Albrecht, I. Bause *et al.*
 1978 F.W. Schmidt 1978. Zum Einfluß der Leukosebekämpfung auf die Entwicklung der enzootischen Rinderleukose in Niedersachsen. *Deutsch Tierarztl Wochenschr* 85 : 309-312.
- Miotti P.G., T.E. Taha, N.I. Kumwenda *et al.*
 1999 HIV transmission through breastfeeding : a study in Malawi. *JAMA* 282 : 744-749.
- Mofenson L.M.
 1994 Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Infect Dis* 5 : 252-265.
- Mortimer P.P. et E.M. Cooke
 1988 HIV infection, breastfeeding and human milk banking. *Lancet* 2 : 452-453.
- Nagelkerke N.J.O., S. Moses, J.E. Embree *et al.*
 1995 The duration of breastfeeding of HIV-1 infected mothers in developing countries : balancing benefits and risks. *AIDS* 8 : 176-181.
- Nduati R., G. John, D. Mbori-Ngacha *et al.*
 2000 Effect of Breastfeeding and Formula Feeding on Transmission of HIV-1 : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 283 : 1167-1174.

- Nduati R.W., G.C. John, B.A. Richardson *et al.*
1995 Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 172 : 1461-1468.
- Newburg D.S., R.P. Viscidi, A. Ruff *et al.*
1992 A human milk factor inhibits binding of human immunodeficiency virus to the CD4 receptor. *Pediatr Res* 31 : 22-28.
- Nicoll A., M.L. Newell, E. Van Praag *et al.*
1995 Infant feeding policy and practice in the presence of HIV-1 infection. *AIDS* 9 : 107-119.
- Orloff S.L., J.C. Wallingford, J.S. McDougal
1993 Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 in human milk: effects of intrinsic factors in human milk and of pasteurization. *J Hum Lactation* 9 : 13-17.
- Palasanthiran P., J.B. Ziegler, G.J. Stewart *et al.*
1993 Breast-feeding during primary maternal human immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant. *J Infect Dis* 167 : 441-444.
- Palmer G.
1992 Breastfeeding : the debate. *WorldAIDS* 24 : 9.
- Ryder R.W. et F. Behets
1994 Reasons for the wide variation in reported rates of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 8 : 1495-1497.
- Saba J.
1999 Current status of PETRA study. Second Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mother to Child, Montreal, Canada. Presentation # 010.
- Sellon R.K., H.L. Jordan, S. Kennedy-Stoskopf *et al.*
1994 Feline immunodeficiency virus can be experimentally transmitted via milk during acute maternal infection. *J Virol* 68 : 3380-3385.
- Semba R.D., N. Kumwenda, D.R. Hoover *et al.*
1999 Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 180 : 93-98.
- Semba R.D., P.G. Miotti, J.D. Chipangwi *et al.*
1994 Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 343 : 1593-1597.

Simonon A., P. Lepage, E. Karita *et al.*

- 1994 An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction. *J Acquir Immune Def Syndr* 7 : 952-957.

Stahl-Hennig C., R.M. Steinman, K. Tenner-Racz *et al.*

- 1999 Rapid Infection of Oral Mucosal-Associated Lymphoid Tissue with Simian Immunodeficiency Virus. *Science* 285 : 1261-1265.

Swart P.J., M.E. Kuipers, C. Smit *et al.*

- 1996 Antiviral effects of milk proteins : acylation results in polyanionic compounds with potent activity against human immunodeficiency virus types 1 and 2 in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses* 12 : 769-75.

Temmerman M., J. Ndinya-Achola, J. Ambani *et al.*

- 1995 The right not to know HIV-test results. *Lancet* 345 : 969-970.

The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV

- 1995 Rates of mother-to-child transmission of HIV in Africa, America and Europe : results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Def Syndr* 8 : 506-510.

Thiry L., S. Sprecher-Goldberger, T. Jonckheer *et al.*

- 1985 Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* ii : 891-892.

Tozzi A.E., P. Pezzoti, D. Greco

- 1990 Does breast-feeding delay progression to AIDS in HIV-infected children ? *AIDS* 4 : 1293-1294.

UNAIDS

- 1996 HIV and Infant Feeding : an Interim Statement, Geneva, September 1996.

UNAIDS/UNICEF/WHO

- 1998 *HIV and infant feeding : guidelines for health care managers and supervisors*. Draft. WHO/FRH/NUT/ CHD/98.2.

Van de Perre P.

- 1999 Breast-feeding transmission of HIV-1 : how can it be prevented ? *J Infect Dis* 179 : S405-S407.

Van de Perre P.

- 1999 Mother-to-child transmission of HIV-1 : the "all mucosal" hypothesis as a predominant mechanism of transmission. *AIDS* 13 : 1133-1138.

Van de Perre P., A. Simonon, D.G. Hitimana *et al.*

- 1993 Infective and anti-infective properties of breast milk from HIV-1

Van de Perre P., A. Simonon, P. Msellati *et al.*

1991 Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 325 : 593-598.

Van de Perre P., D.G. Hitimana, A. Simonon *et al.*

1992 Postnatal transmission of HIV-1 associated with breast abscess. *Lancet* 339 : 1490-1491.

Van de Perre P., D.G. Hitimana, P. Lepage

1988 Human immunodeficiency virus antibodies of the IgG, IgA and IgM sub-classes in the milk of seropositive mothers. *J Pediatr* 113 : 1039-1041.

Van de Perre P., N. Meda, M. Cartoux *et al.*

1997 Postnatal transmission of HIV-1 and early weaning. *Lancet* 350 : 221.

Van de Perre P. et N. Meda

1995 Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 9 (suppl A) : S59-S66.

Van de Perre P., P. Lepage, J. Homsy *et al.*

1992 Mother-to-infant transmission of HIV by breast milk : presumed innocent or presumed guilty ? *Clin Infect Dis* 15 : 502-507.

Van de Perre P.

1995 Postnatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 and the breastfeeding dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 173 : 483-487.

Victora C.G., Vaughan J.P., Lombardi C. *et al.*

1987 Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 2 : 319-322.

Wade N.A., G.S. Birkhead, B.L. Warren *et al.*

1998 Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* (19) 339 : 1409-1414.

Wahl S.M., T.B. McNeely, E.N. Janoff *et al.*

1997 Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in mucosal fluids inhibits HIV-1. *Oral Dis* 3 (Suppl. 1) : S64-S69.

WHO/UNICEF/UNAIDS

1998 *Technical Consultation on HIV and Infant Feeding*. Geneva, April 1998.

Wiktor S., E. Ekpini, J. Karon *et al.*

1999 Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire : a randomized trial. *Lancet* 353 : 781-785.

World Health Organization

1992 Global Programme on AIDS. Consensus statement from the WHO/UNICEF consultation on HIV transmission and breast-feeding. *Weekly Epid Rec* 24 : 177-179.

World Health Organization. Special Programme on AIDS

1987 *Statement from the Consultation on Breast-Feeding/ Breast Milk and Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. Geneva 25-25 June 1987, WHO/SPA/INF/87.8.

Ziegler J., D. Cooper, R. Johnson *et al.*

1985 Sydney AID study. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother-to-infant. *Lancet* i : 896-898.