

UNOFFICIAL TRANSLATION

This document has been translated from its original language using DeepL Pro (AI translation technology) in order to make more content available to HIV Justice Academy users. We acknowledge the limitations of machine translation and do not guarantee the accuracy of the translated version.

No copyright infringement is intended. If you are the copyright holder of this document and have any concerns, please contact academy@hivjustice.net.

TRADUCTION NON OFFICIELLE

Ce document a été traduit de sa langue d'origine à l'aide de DeepL Pro (une technologie de traduction en ligne basée sur l'intelligence artificielle) pour offrir aux utilisateurs de HIV Justice Academy une plus grande sélection de ressources. Nous sommes conscients des limites de la traduction automatique et ne garantissons donc pas l'exactitude de la traduction.

Aucune violation des droits d'auteur n'est intentionnelle. Si vous êtes le détenteur des droits d'auteur associés à ce document et que sa traduction vous préoccupe, veuillez contacter academy@hivjustice.net.

TRADUCCIÓN NO OFICIAL

Este documento fue traducido de su idioma original usando DeepL Pro (una aplicación web basada en inteligencia artificial) a fin de facilitar la lectura del contenido para los usuarios de la HIV Justice Academy. Reconocemos las limitaciones de las traducciones realizadas a través de este tipo de tecnología y no podemos garantizar la precisión de la versión traducida.

No se pretende infringir los derechos de autor. Si usted es el titular de los derechos de autor de este documento y tiene alguna duda, pónganse en contacto con academy@hivjustice.net.

НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД

Этот документ был переведен с языка оригинала с помощью DeepL Pro (технологии перевода на основе искусственного интеллекта), чтобы обеспечить доступ пользователей Академии правосудия по ВИЧ к большему объему контента. Мы отдаем себе отчет в ограниченных возможностях машинного перевода и не гарантируем точности переведенной версии документа

Мы не имели намерения нарушить чьи-либо авторские права. Если вам принадлежат авторские права на этот документ, и у вас имеются возражения, пожалуйста, напишите нам на адрес academy@hivjustice.net



U=U pour les mères et les nourrissons qui allaitent ? L'allaitement maternel chez les mères sous traitement efficace contre l'infection par le VIH dans les pays à revenu élevé

Catriona Waitt, Nicola Low, Philippe Van de Perre, Fiona Lyons, Mona Loutfy, Karoline Aebi-Popp

Lancet HIV 2018 ; 5 : e531-36.

Publié en ligne

27 juin 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30098-5)

S2352-3018(18)30098-5

Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, UK (C Waitt PhD) ; Infectious Diseases Institute, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda (C Waitt) ; Royal

La campagne Undetectable=Untransmittable (U=U), établie pour la transmission sexuelle du VIH, peut-elle être appliquée à la transmission du VIH par l'allaitement ? Les directives de l'European AIDS Clinical Society et, dans une certaine mesure, celles des États-Unis, stipulent désormais que les mères séropositives qui souhaitent allaiter doivent être soutenues et faire l'objet d'une surveillance clinique et virologique accrue. Ce Point de vue résume les données existantes sur la transmission du VIH par l'allaitement, les différences de dynamique du VIH et de charge virale entre le lait maternel et le plasma, et les effets de la thérapie antirétrovirale sur les nourrissons. À l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour formuler des recommandations claires sur la fréquence requise de la surveillance clinique et virologique de la mère et du nourrisson dans le cadre d'une relation d'allaitement ou sur les mesures à prendre en cas de rebond viral. Nous proposons une feuille de route pour la recherche collaborative afin de fournir les preuves manquantes nécessaires pour permettre aux mères qui souhaitent allaiter de faire un choix pleinement informé.

Contexte

En octobre 2017, l'European AIDS Clinical Society (EACS) a déclaré que si "une femme insiste pour allaiter, nous recommandons un suivi avec une surveillance clinique et virologique accrue de la mère et du nourrisson", dans une directive actualisée.¹ Les directives américaines ont été mises à jour en mars 2018 pour décrire comment conseiller et soutenir les femmes qui font ce choix, tout en recommandant clairement de ne pas allaiter en général.² Ces recommandations reconnaissent à la fois le nombre croissant de femmes séropositives qui sont virologiquement supprimées sous traitement antirétroviral combiné (TAR) et qui souhaitent allaiter leur enfant, et le cadre du respect des droits de l'homme.

À l'échelle mondiale, un traitement antirétroviral efficace pendant la grossesse et le post-partum a permis de réduire considérablement les taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME), à tel point que l'élimination de la TME est désormais considérée comme un objectif réaliste.³ Depuis 2015, les lignes directrices mondiales recommandent aux femmes enceintes séropositives de commencer un traitement antirétroviral combiné dès que possible et de le poursuivre à vie.⁴ Des taux de TME inférieurs à 1 % ont régulièrement été signalés dans les pays à revenu élevé où la plupart des mères séropositives n'allaitent pas.⁵⁻⁷

La directive américaine actualisée stipule que les femmes "qui désirent allaiter doivent recevoir des conseils axés sur le patient et fondés sur des données probantes concernant les options d'alimentation du nourrisson".² Mais en savons-nous assez pour fournir ces conseils fondés sur des données probantes ? Les personnes séropositives qui bénéficient d'une suppression virologique sous traitement antirétroviral ne peuvent pas transmettre le virus à d'autres personnes par voie sexuelle. La campagne Undetectable=Untransmittable (U=U), lancée début 2016⁸,
www.thelancet.com/hiv Vol 5 Septembre 2018

a conduit à des changements dans les conseils de prévention du VIH donnés aux partenaires sexuels sérodifférents. Le succès de U=U pour la transmission sexuelle soulève la question de son applicabilité à d'autres contextes, comme celui de l'allaitement.

Dans ce Point de vue, nous abordons les principales questions auxquelles il faut répondre pour produire des données probantes sur la santé publique.

recommandations pour l'allaitement au VIH dans les pays à revenu élevé.

Les directives en matière d'allaitement maternel diffèrent entre les régions à revenu élevé et à faible revenu

Les directives cliniques des pays à revenu élevé recommandent toutes de ne pas allaiter les personnes séropositives, même si des mises à jour récentes reconnaissent que les femmes qui choisissent d'allaiter doivent être soutenues.^{2,9,10} Dans les pays à faible revenu, l'OMS recommande d'allaiter pendant au moins 6 mois et de poursuivre

l'allaitement jusqu'à 12 mois ou jusqu'à 10 ans. 24 mois.¹¹ Les recommandations sont fondées sur les mêmes sources de données, mais l'équilibre entre les avantages et les inconvénients de l'allaitement maternel diffère. Dans les milieux à faible revenu, la morbidité et la mortalité dues à l'infection chez les nourrissons recevant du lait maternelisé l'emportent sur les risques de transmission du VIH par le lait maternel, en raison de l'eau souillée et de la perte de protection des anticorps maternels dans le lait maternel.¹¹

Le risque de transmission du VIH par l'allaitement

Le risque de transmission du VIH par l'allaitement dans les pays à revenu élevé reste inconnu, car les essais randomisés et contrôlés de prévention de la TME (PTME) utilisant un traitement antirétroviral combiné ne sont pas réalisables. Une méta-analyse de 2017 portant sur six études menées dans des contextes à faible revenu et dans lesquelles les mères ont commencé un traitement antirétroviral avant ou pendant leur grossesse la plus récente, a estimé un taux de transmission postnatale du VIH de 1-08% (IC 95% 0-32-1-85) à 6 mois, avec des taux plus élevés chez les mères qui ont commencé un traitement antirétroviral dans les derniers stades de la grossesse.¹² L'essai PROMISE (Promoting Maternal Infant Survival Everywhere) en Afrique australe,¹³ comparant l'association de traitements antirétroviraux pour la mère et la névirapine prolongée pour le nourrisson (jusqu'à 18 mois après l'accouchement ou l'arrêt de l'allaitement) a fait état d'un taux de TME de 0-3% (IC 95% 0-1-0-8) à 6 mois et de 0-7% (0-3-1-4) à 12 mois dans le groupe de traitement antirétroviral pour la mère.¹³

Liverpool University Hospital, Liverpool, UK (C Waitt) ; Institut de médecine sociale et préventive, Université de Berne, Berne, Suisse (Prof N Low MD) ; Pathogenèse et contrôle des infections chroniques, INSERM, Université de Montpellier, Etablissement Français du Sang, CHU Montpellier, Montpellier, France (Prof. P Van de Perre MD) ; Department of Genitourinary Medicine and Infectious Diseases, St James's Hospital, Dublin, Irlande (F Lyons MD) ; Women's College Research Institute, Women's College Hospital, Toronto, ON, Canada (Prof. M Loutfy MD) ; Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada (Prof. M Loutfy) ; et Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital, University of Bern, Berne, Suisse (K Aebi-Popp MD)

Correspondance avec :

Dr Catriona Waitt, Département de pharmacologie moléculaire et clinique, 70 Pembroke Place, Université de Liverpool, Liverpool L69 3GF, Royaume-Uni
cwaitt@liverpool.ac.uk

Les estimations des pays à faible et moyen revenu sont susceptibles de surestimer le risque de transmission du VIH dans les milieux à revenu élevé. Tout d'abord, les premiers essais incluaient des femmes qui commençaient un traitement antirétroviral combiné à n'importe quel moment, jusqu'au troisième trimestre inclus, et qui l'arrêtaient à 6 mois après la naissance.¹⁴⁻¹⁸ Compte tenu du temps nécessaire pour atteindre la suppression virologique, le risque accru de transmission postnatale par des mères ayant commencé le traitement au troisième trimestre n'est pas surprenant.^{14,16,17,19} Deuxièmement, la plupart des études ont fait état d'événements de transmission après l'arrêt du traitement antirétroviral maternel et ont signalé l'arrêt de l'allaitement, de sorte que les résultats pourraient ne pas être généralisables aux mères qui restent sous traitement à vie.

Association entre la transmission et la charge virale du VIH dans le plasma maternel et le lait maternel

Un taux élevé d'ARN du VIH dans le plasma maternel et le lait maternel est associé à un risque accru de transmission aux nourrissons, mais un seuil sûr n'a pas été défini. Des études antérieures utilisant des tests avec des seuils de détectabilité de 1000 copies par mL^{15,17} ou 40016 copies par mL ont pu passer à côté de virémies cliniquement importantes.

Dans l'étude malawienne Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition (BAN), parmi les mères recevant un traitement antirétroviral combiné post-partum pendant 28 semaines, la présence d'ARN du VIH détectable dans le lait maternel a été associée à une transmission accrue (rapport de risque 3·8, IC à 95 % 1-2-12-1) dans une analyse secondaire.²⁰ Toutes les mères ayant transmis le virus avaient au moins un échantillon d'ARN VIH plasmatique supérieur à 100 copies par mL, 73 % avaient un ARN VIH détectable dans le lait maternel à un moment donné, et 53 % l'avaient au moment le plus proche de la transmission.²⁰ Deux mères avaient un ARN du VIH détectable dans le lait maternel avec un ARN du VIH indétectable dans le plasma. Dans une vaste étude cas-témoins emboîtée dans l'étude sur la transmission verticale au KwaZulu Natal, en Afrique du Sud, l'exposition totale estimée à l'ARN du VIH dans le lait maternel était fortement associée à la transmission postnatale.²¹ La transmission du VIH pendant l'allaitement s'est produite malgré un ARN du VIH indétectable dans le lait maternel^{20,22} et la transmission postnatale du VIH a été documentée chez une femme dont l'ARN du VIH dans le plasma et le lait maternel était inférieur à 37 copies par mL au moment le plus proche de la transmission.¹⁸ Bien que ces cas de transmission puissent représenter des élévations de l'ARN du VIH entre les intervalles d'échantillonnage ou des limites du test, la présence d'ADN du VIH associé aux cellules est également une explication possible.

La question des cellules du lait maternel en relation avec la TME

L'ADN associé aux cellules et l'ARN acellulaire du lait maternel ont été associés à la transmission du VIH de la mère à l'enfant.^{23,24} Une étude comparant le virus infectant (chez le nourrisson) avec des virus caractérisés par leurs séquences de fragments *env* C2 à C5 dans les parties cellulaires et acellulaires du lait maternel a montré que, avant 9 mois post-partum, le VIH-1 est principalement transmis par des cellules contenant

Le provirus du VIH-1, alors que le virus acellulaire est fréquemment impliqué plus tard.²⁵ Le tissu mammaire pourrait être ensemencé d'une lignée de cellules T au repos infectées de façon latente et de longue durée.²⁶ Une diminution de l'ARN du VIH, mais pas de l'ADN du VIH dans le lait maternel a été observée avec l'association de traitements antirétroviraux, bien que les mères aient été sous traitement pendant une durée médiane de 98 jours ;²⁷ cela pourrait ne pas être directement utile dans le cas d'une femme sous traitement suppressif à long terme.

Point de vue

Van de Perre et ses collègues suggèrent que la transmission postnatale d'une mère recevant un traitement combiné suppressif peut résulter d'une transmission virale associée aux cellules, en raison de plusieurs différences entre les cellules du sang et celles du lait maternel.²⁸ Les cellules immunitaires du lait maternel sont fréquemment activées et expriment des marqueurs d'orientation signalant leur origine muqueuse (intestin maternel, muqueuses respiratoires).²⁹ Les lymphocytes T CD4-positifs au repos, infectés par le VIH de façon latente, hébergent l'ADN proviral du VIH-1. Ces cellules ont une demi-vie d'environ 44 mois,³⁰ ne sont pas affectées par les régimes de traitement actuels,³⁰ et constituent un réservoir inductible de cellules productrices de VIH, qui peuvent transcrire l'ADN du VIH en générant des particules virales infectieuses.³¹ Les cellules CD4 activées qui sécrètent spontanément l'antigène du VIH-1 détecté par un test immunoenzymatique (ELISPOT) sont présentes à la fois dans le lait maternel et dans le sang, indépendamment du traitement.³² Même lorsque les niveaux d'ADN du VIH sont similaires dans le sang et dans le lait maternel, l'activation polyclonale a entraîné la présence de dix fois plus de cellules sécrétant des antigènes du VIH dans le lait maternel que dans le sang, ce qui rend les cellules CD4 du lait maternel 17 fois plus efficaces que leurs homologues du sang pour produire des antigènes du VIH.³³

En outre, le lait maternel contient d'autres types de cellules sensibles à l'infection par le VIH, comme les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules T progénitrices CD4-positives, qui pourraient également être impliquées dans la transmission.²⁸ Le transfert et l'imbrication persistante de cellules maternelles dans les tissus du nourrisson (microchimérisme maternel) impliquant des cellules du lait maternel sont signalés chez de nombreuses espèces de mammifères, et ont été suggérés chez l'homme.³⁴

Le rôle de la mastite est incertain. L'activation des cellules du lait maternel et la fuite du VIH du plasma vers le sein pourraient favoriser l'excrétion du VIH³⁵, et les données de l'ère pré-traitement indiquent un risque accru de TME dans cette situation.³⁶ La réactivation d'infections virales latentes telles que le cytomégalovirus ou le virus d'Epstein-Barr dans le lait maternel pourrait de la même manière et en synergie favoriser l'excrétion du VIH.³⁷ Il n'existe pas de données sur les effets de la mastite sur l'ARN du VIH dans le lait maternel ou l'ADN du VIH associé aux cellules chez les femmes sous traitement d'association qui ont supprimé l'ARN du VIH dans le plasma.

Qu'en est-il de l'exposition aux médicaments des nourrissons allaités ? Les deux principales inquiétudes concernant l'exposition mammaire au TAR maternel sont le développement d'une résistance au VIH chez les nourrissons en cas de transmission, et les effets toxiques d'une exposition prolongée à de faibles doses de médicaments. Presque toutes les données sur l'exposition aux médicaments des nourrissons allaités au sein proviennent de populations de pays à revenu faible ou intermédiaire.

pays. Les nourrissons exclusivement allaités reçoivent jusqu'à 10 % de la dose pour nourrisson ajustée au poids des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, alors que le transfert des inhibiteurs de la protéase au nourrisson est faible.³⁸ Les différences génétiques, comme les polymorphismes du CYP2B6 dans le cas de l'éfavirenz, entraînent une exposition plus élevée du nourrisson aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.³⁹ Les données individuelles des patients indiquent un transfert de dolutégravir au nourrisson allaité,⁴⁰ et des études en cours explorent cette question (DolPHIN-1, NCT02245022). La clairance réduite du dolutégravir chez le nourrisson est probablement liée à l'immaturation du métabolisme des nouveau-nés.⁴¹ Il n'existe pas encore de données pharmacocinétiques sur le lait maternel pour des médicaments comme le ténofovir alafenamide, qui sont de plus en plus utilisés dans les pays à revenu élevé. L'ingestion par le nourrisson de faibles concentrations de TAR par le lait maternel peut favoriser l'émergence de mutants résistants aux médicaments chez le nourrisson. Deux grandes études sur la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ont montré que les nourrissons qui ont contracté le VIH pendant l'allaitement malgré l'association de traitements antirétroviraux de la mère présentaient des taux élevés de résistance à plusieurs classes de médicaments, avec des profils de résistance différents de ceux observés chez leur mère.^{42,43}

La pharmacovigilance de l'exposition du nourrisson aux médicaments par le biais de l'allaitement est médiocre, avec une sous-déclaration des effets indésirables des médicaments et une tendance probable à privilégier les événements les plus graves.⁴⁴ Bien que le registre des grossesses antirétrovirales soit bien établi, il n'existe pas de système parallèle pour recueillir les données relatives aux résultats cliniques, à la croissance et au développement des nourrissons allaités. En outre, les méthodes cliniques nécessaires pour enregistrer les effets toxiques subtils parallèlement aux soins cliniques n'ont pas été établies. Peu de grands essais de PTME dans les pays à faible revenu ont fait état de données sur la sécurité des nourrissons. L'étude PROMISE a décrit des taux similaires d'événements indésirables de grade 3 ou plus chez les nourrissons ayant reçu un traitement prolongé à la névirapine (18 mois ou jusqu'à l'arrêt de l'allaitement) par rapport à ceux ayant reçu une exposition transmaternelle à l'ART combiné maternel.

13

prophylaxie du nourrisson.¹ Conformément à la plupart des directives européennes,⁴⁵ les directives de la British HIV Association recommandent la névirapine en monothérapie pendant 4 semaines chez les nourrissons dont la mère a un ARN VIH plasmatique inférieur à 50 copies par mL ; on considère que l'ART combiné maternel fournit une prophylaxie suffisante pour les nourrissons allaités de mères virologiquement supprimées.¹⁰ Les directives nationales suisses ne recommandent pas la prophylaxie post-exposition pour les nourrissons dont la mère a un ARN VIH indétectable à l'accouchement.⁴⁶ Les directives américaines recommandent au moins 6 semaines de zidovudine ou de névirapine, ou les deux, pour les nourrissons.² Un examen systématique des données probantes à l'appui de la recommandation de la zidovudine ou de la névirapine a été effectué.

Quelle est la prophylaxie optimale pour les nourrissons ?

Compte tenu de l'incertitude concernant le risque absolu de transmission du VIH aux nourrissons allaités, la prophylaxie pourrait être une option, notamment comme stratégie de secours en cas de rebond viral de la mère. Les directives de l'EACS ne font pas référence à la

Le régime prophylactique optimal d'ART pour les nourrissons à haut risque comprenait des données européennes.⁴⁷ Cependant, le risque élevé incluait les situations dans lesquelles une femme enceinte n'avait jamais

Point de vue

reçu de TAR, avait reçu un TAR insuffisant ou avait une charge virale détectable au moment de l'accouchement, mais ne mentionnait pas l'allaitement comme facteur de risque.⁴⁸ D'après ces données, les mères virologiquement supprimées qui choisissent d'allaiter ne seraient pas considérées comme étant à haut risque.

Adhésion au TAR après l'accouchement et suppression virologique

L'observance du traitement antirétroviral combiné pendant la période post-partum peut s'avérer plus difficile que ne le prévoient la mère ou le prestataire de soins de santé. Dans un examen systématique de 51 études portant sur 20 153 femmes enceintes séropositives du Kenya, d'Afrique du Sud, des États-Unis et de Zambie, 76 % d'entre elles avaient une adhésion adéquate (définie comme >80 %) avant l'accouchement, mais seulement 53 % après l'accouchement.⁴⁹ Plusieurs études menées dans des pays à revenu élevé indiquent que l'observance chez les femmes en post-partum est difficile. La UK Collaborative HIV Cohort a comparé les données de 623 femmes parturientes avec celles de 1225 femmes qui n'ont pas accouché entre 2006 et 2011. 10 à 7 % des femmes en post-partum ont présenté un rebond viral (ARN du VIH >200 copies par mL), contre 7 à 4 % des témoins.⁵⁰ Parmi les 363 femmes chez qui le VIH a été diagnostiqué et qui ont commencé un traitement antirétroviral pendant la grossesse récente, 27 % avaient des résultats suggérant un rebond viral dans les six mois suivant l'accouchement.⁵⁰ L'étude de cohorte suisse sur le VIH a révélé que 12 % des 695 femmes ont été perdues de vue au cours de la première

année post-partum.⁵¹ Aux États-Unis, une cohorte rétrospective a révélé que seulement 39 % des 695 mères ont été maintenues dans les soins et que 31 % étaient virologiquement supprimées un an après l'accouchement.⁵²

Quel suivi virologique les femmes allaitantes sous traitement combiné doivent-elles recevoir ?

Il n'existe pas de données spécifiques pour guider la fréquence requise de la surveillance virologique ^{accrue}, la question de savoir si la charge virale doit être surveillée dans le plasma uniquement ou également dans le lait maternel, ou la mesure à prendre en cas de résultat inattendu. La British HIV Association recommande un test mensuel de la mère et du nourrisson en cas d'allaitement, avec un classement de 1C (une recommandation forte, mais où certaines des preuves à l'appui sont de faible qualité).¹⁰ Les directives suisses suggèrent de tester la mère tous les mois (pendant 6 mois) et l'enfant après 1 mois et après 6 mois selon la durée de l'allaitement, jusqu'au sevrage.⁴⁶ Les directives américaines recommandent de tester la charge virale de la mère 1 à 2 fois par mois, et de consulter un expert en cas de virémie détectable.²

Les futures lignes directrices devraient se demander si un contact accru avec les prestataires de soins de santé pour le suivi pourrait améliorer les relations entre le patient et le médecin et l'adhésion au traitement, ou pourrait surcharger la femme en post-partum. Des recherches qualitatives pourraient permettre de déterminer les meilleurs modèles de soins.

	Ce que l'on sait recherche	Priorités de
Quelle est la signification de virus associé à une cellule ?	Peut être associé à chez les femmes avec ou sans suppression du VL	Cela vaut-il toujours pour les femmes sur ART à long terme ? Les médicaments les plus récents ont-ils une influence sur le virus associé aux cellules ?
Quel est le véritable taux de transmission ? Est-il vraiment nul ?	Des taux très faibles sont signalés dans le contexte d'un traitement antirétroviral suppressif, et la plupart des transmissions peuvent être expliquées par la présence d'un virus détectable ou une mauvaise observance.	Mise en place d'un registre des paires mère-enfant afin de saisir toute transmission.
Quelle est la pharmacocinétique des nouveaux antirétroviraux chez les couples mère-enfant ?	Il existe des données sur les INNTI, les INNTI et les anciens IP, ainsi que des données émergentes sur le dolutégravir.	Échantillonnage pharmacocinétique épars de paires mère-enfant en Europe où la mère a choisi d'allaiter.
Comment surveiller les toxicités chez les nourrissons ?	Il existe peu de données sur l'exposition de l'allaitement aux nouveaux TAR.	Mise en place d'un registre lié aux soins cliniques pour un suivi à plus long terme des nourrissons exposés.
Existe-t-il des régimes mieux adaptés à l'allaitement ?	Presque toutes les données existent pour des régimes composés d'un INNTI + 2 INTI dans les pays à faibles ressources.	Surveillance clinique et pharmacocinétique chez les couples mère-enfant sous traitement individualisé
Quelle est la fréquence optimale du suivi virologique ?	Pas de base factuelle sur laquelle fonder une ligne directrice	Mise en place d'une cohorte pour décrire l'expérience
Quelles sont les mesures à prendre en cas de virémie détectable ?	Pas de base factuelle sur laquelle fonder une ligne directrice	Données de cohorte établissant une corrélation entre les rebonds viraux et les événements indésirables. Recherche qualitative sur les attitudes et les pratiques maternelles en cas de sevrage brutal conseillé
Quelle est la signification d'une mastite clinique ou subclinique ?	Avant la mise en place du traitement antirétroviral, la mastite était associée à une augmentation de l'ARN du VIH dans le lait maternel et au risque de TME.	Évaluation de la mastite subclinique et du VL du VIH dans le lait maternel chez les mères allaitantes sous TAR.
La prophylaxie infantile doit-elle être administrée pendant l'allaitement ? Si oui, quel est le régime optimal et la durée ?	Les données existantes proviennent essentiellement de l'Afrique sub-saharienne.	Définition d'une prophylaxie optimale pour le nourrisson allaité au sein dont la mère a un VL VIH plasmique de <50 copies par mL. Définir la prophylaxie optimale à administrer au nourrisson en cas d'ARN VIH maternel détectable.
Quel soutien clinique ou psychosocial serait utile à ces mères ?	Les travaux qualitatifs existants sur la prise et l'observance du traitement antirétroviral post-natal proviennent des PRFM.	Existe-t-il différentes sous-populations de femmes qui souhaitent allaiter et qui nécessitent des modèles de soins différents ? Recherche qualitative parmi les mères qui choisissent d'allaiter dans des contextes bien dotés en ressources.

l'allaitement pour d'autres raisons médicales est nécessaire.⁵⁴ Comme l'adhésion à l'ART combiné est cruciale, les personnes séropositives au les femmes ont besoin d'un soutien émotionnel et social continu. Des preuves anecdotiques suggèrent que les femmes peuvent se sentir poussées à informer les cliniciens qu'elles n'allaitent plus, alors que ce n'est pas le cas. La plupart des études indiquent que la TME s'est produite chez des femmes qui ont déclaré que l'allaitement avait cessé¹², ce qui suggère qu'il s'agit d'un phénomène réel.

Priorités de recherche

Notre synthèse des points saillants montre qu'il existe d'importantes lacunes dans la base de données probantes nécessaire pour définir le suivi clinique et virologique optimal d'une femme séropositive qui allaite et de son nourrisson dans un environnement disposant de ressources suffisantes. Ces principes pourraient être pertinents pour les milieux à faible revenu, à mesure que l'accès aux ressources s'améliore.

Si les femmes séropositives souhaitent allaiter, tant les cliniciens que les patientes ont besoin d'informations précises et actualisées sur les risques et les avantages pour pouvoir prendre une décision en connaissance de cause. Des informations détaillées sur les tests supplémentaires nécessaires et leur fréquence pour les couples mère-enfant qui allaitent sont nécessaires. En cas de rebond viral, les déclarations sur la nécessité d'arrêter l'allaitement, ainsi que les conseils sur la manière de soutenir la mère dans ce processus, ou sur la manière de choisir la prophylaxie pré-exposition ou post-exposition optimale pour le nourrisson doivent être claires. De nouvelles recherches pourraient aider à comprendre les motivations de l'allaitement et les questions liées à l'observance du traitement antirétroviral combiné, ce qui pourrait apporter un soutien aux diverses populations de femmes infectées par le VIH. Il s'agit notamment des femmes qui ont émigré de pays à faible revenu et pour lesquelles l'allaitement est le premier choix, et de celles nées dans des pays à revenu élevé qui souhaitent allaiter et sont très motivées pour adhérer au traitement.

Les preuves sont insuffisantes pour affirmer avec certitude que U=U dans le contexte de l'allaitement. Pour combler les lacunes

plasma ou le lait maternel. Le jugement clinique pourrait suggérer l'arrêt immédiat de l'exposition au lait maternel et la prophylaxie antirétrovirale du nourrisson, que ce soit en prophylaxie pré-exposition ou post-exposition.⁵³ Cependant, l'arrêt brutal de l'allaitement est difficile et le tissu mammaire reste partiellement fonctionnel pendant

VL=charge virale. ART=thérapie antirétrovirale. INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. IP = inhibiteur de protéase. MTCT=transmission de la mère à l'enfant. PRFM = pays à faible revenu et à revenu intermédiaire.

Tableau : Questions sans réponse et priorités de recherche

Quand et comment arrêter l'allaitement en cas de rebond virologique ?

Il n'existe pas de données solides définissant une stratégie de sauvetage dans les situations où une mère qui allaite présente un ARN du VIH détectable dans le

Point de vue

une longue période, ce qui pourrait conduire à un allaitement intermittent contre l'avis médical. Le soutien professionnel d'un expert en lactation est recommandé lors de l'arrêt de l'allaitement.

dans les preuves spécifiques applicables à l'orientation clinique dans les pays à revenu élevé, nous proposons un groupe de mise en réseau d'experts pour échanger des connaissances basées sur des cas en temps réel. Des preuves anecdotiques suggèrent que chaque centre clinique est susceptible de n'avoir que quelques patientes qui choisissent d'allaiter pendant un traitement antirétroviral combiné suppressif. Par conséquent, une collaboration multicentrique et des protocoles de recherche partagés seront nécessaires pour maximiser les connaissances acquises.

Les réseaux existants, notamment le réseau pédiatrique européen pour le traitement du sida et les femmes contre les virus en Europe au sein de l'EACS, et le réseau nord-américain de cliniciens spécialisés dans le VIH périnatal, qui est relié par le HIVE55 ReproID HIV Listserv, pourraient fournir le soutien logistique nécessaire à une collaboration qui devrait impliquer des groupes de patients. Au premier niveau, il s'agirait d'une simple documentation des données sur les paires mère-enfant, y compris le pays d'origine, le moment et le type d'infection.

Stratégie de recherche et critères de sélection

Nous avons recherché dans PubMed (US National Library of Medicine) les articles publiés entre octobre 2017 et avril 2018. Nous avons utilisé les termes de recherche "transmission du VIH OU transmission de la mère à l'enfant ET allaitement ", et " antirétroviral ET lait maternel ". Nous avons sélectionné les publications qui semblaient pertinentes et les avons complétées avec les références citées dans les articles identifiés. Tous les articles identifiés étaient en anglais.

- 6 Jimenez de Ory S, Gonzalez-Tome MI, Fortuny C, et al. Nouveaux diagnostics d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine dans la cohorte pédiatrique espagnole sur le VIH (CoRISpe) de 2004 à 2013. *Médecine (Baltimore)* 2017 ; **96** : e7858.
- 7 Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Début plus précoce du traitement antirétroviral et poursuite du déclin des taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant, 2000-2011. *AIDS* 2014 ; **28** : 1049-57.

le traitement antirétroviral combiné de la mère, la charge virale à l'accouchement et les points de repère ultérieurs (éventuellement mensuels), ainsi que le statut VIH final du nourrisson après l'arrêt de l'allaitement.

Il existe des questions clés sans réponse et des priorités de recherche (tableau). Parallèlement à ces efforts, les collaborateurs devraient élaborer des protocoles pour les études pharmacocinétiques, virologiques et de pharmacovigilance, ainsi que des recherches en sciences sociales incluant l'évaluation de la qualité de vie des mères. Par-dessus tout, une coalition de chercheurs et de mères séropositives générerait la recherche permettant un consensus sur les meilleures informations disponibles pour les cliniciens et les mères concernant la prévention de la transmission du VIH par l'allaitement.

Contributeurs

CW et KA-P ont été responsables du concept initial de l'article, de la recherche documentaire, de l'interprétation des données et de la rédaction. NL, FL et ML ont apporté une contribution essentielle à la sélection et à l'interprétation des documents examinés et à la synthèse des conclusions présentées.

PVdP a apporté une contribution majeure aux sections relatives aux virus associés aux cellules, ainsi qu'un apport critique tout au long du projet.

Déclaration d'intérêts

ML a reçu des fonds pour la recherche, les voyages et les présentations de Gilead Science, ViiV Healthcare et Merck Frosst Canada. Tous les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Remerciements

CW est financé par une bourse de formation postdoctorale Wellcome pour les cliniciens WT104422MA. Nous remercions Claire Thorne pour sa révision critique du manuscrit.

Références

- 1 EACS. Lignes directrices version 9.0. Londres : European AIDS Clinical Society (EACS), 2017.
- 2 AIDSinfo. Panel sur le traitement des femmes enceintes infectées par le VIH et la prévention de la transmission périnatale. Recommandations pour l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans la transmission aux États-Unis. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (consulté le 12 avril 2018).
- 3 OMS. Guide mondial des critères et processus de validation : élimination de la transmission mère-enfant (PTME) du VIH et de la syphilis. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2014.
- 4 OMS. Directives consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH : quoi de neuf ? Note d'orientation. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2015.
- 5 Grignolo S, Agnello R, Gerbaldo D, et al. Pregnancy and neonatal outcomes among a cohort of HIV-infected women in a large Italian teaching hospital : a 30-year retrospective study. *Epidemiol Infect* 2017 ; **145** : 1658-69.

- 8 The Lancet HIV. U=U décolle en 2017. *Lancet HIV* 2017 ; **4** : e475.
- 9 EACS. Directives cliniques de l'EACS Version 8.2. Londres : Point de vue éditoriale de l'association de cliniciens du sida, 2017.
- 10 UNAIDS. Lignes directrices de la British HIV Association pour la prise en charge de l'infection à VIH chez les femmes enceintes 2018 : Consultation draft, 2018. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2018/BHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf> (consulté le 6 juin 2018).
- 11 OMS. Lignes directrices. Mises à jour sur le VIH et l'alimentation du nourrisson : la durée de l'allaitement et le soutien des services de santé pour améliorer les pratiques d'alimentation chez les mères vivant avec le VIH. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2016.
- 12 Bispo S, Chikungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Transmission postnatale du VIH chez les nourrissons allaités par des femmes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral : examen systématique et méta-analyse. *J Int AIDS Soc* 2017 ; **20** : 21251.
- 13 Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, et al. Prévention de la transmission du VIH-1 par l'allaitement : efficacité et sécurité de la thérapie antirétrovirale maternelle par rapport à la prophylaxie par névirapine pour nourrisson pour la durée de l'allaitement chez les femmes infectées par le VIH-1 avec un nombre élevé de cellules CD4 (IMPAACT PROMISE) : un essai clinique randomisé, ouvert. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018 ; **77** : 383-92.
- 14 Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. Prévention de l'infection par le virus de l'hépatite C. Transmission mère-enfant du VIH-1 par l'allaitement en traitant les mères avec une trithérapie antirétrovirale à Dar es Salaam, Tanzanie : l'étude Mitra Plus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; **52** : 406-16.
- 15 Ngoma MS, Misir A, Mutale W, et al. Efficacité de la recommandation de l'OMS pour la poursuite de l'allaitement maternel et du cART maternel pour la prévention de la transmission périnatale et postnatale du VIH en Zambie. *J Int AIDS Soc* 2015 ; **18** : 19352.
- 16 Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, et al. Triple prophylaxie antirétrovirale pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant par l'allaitement - l'étude sur l'allaitement de Kisumu, Kenya : un essai clinique. *PLoS Med* 2011 ; **8** : e1001015.
- 17 Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Bachu L, Naik PK. Effet de l'alimentation au lait maternisé et de l'allaitement maternel sur la croissance de l'enfant, la mortalité infantile et la transmission du VIH chez les enfants nés de femmes enceintes infectées par le VIH ayant reçu une trithérapie antirétrovirale dans un contexte de ressources limitées : données d'une étude de cohorte sur le VIH en Inde. *ISRN Pediatr* 2012 ; **2012** : 763591.
- 18 Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, et al. Thérapie antirétrovirale maternelle pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant au Malawi : résultats maternels et infantiles deux ans après l'accouchement. *PLoS One* 2013 ; **8** : e68950.
- 19 Sagay AS, Ebonyi AO, Meloni ST, et al. Résultats de la transmission de la mère à l'enfant chez les nourrissons exposés au VIH suivis à Jos, dans le centre-nord du Nigeria. *Curr HIV Res* 2015 ; **13** : 193-200.
- 20 Davis NL, Miller WC, Hudgens MG, et al. Maternal and breastmilk viral load : impacts of adherence on peripartum HIV infections averted-the breastfeeding, antiretrovirals, and nutrition study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 ; **73** : 572-80.
- 21 Neveu D, Viljoen J, Bland RM, et al. L'exposition cumulée au VIH cellulaire dans le lait maternel, plutôt que le mode d'alimentation en soi, permet d'identifier les nourrissons infectés après la naissance. *Clin Infect Dis* 2011 ; **52** : 819-25.
- 22 Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 2282-94.
- 23 Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, et al. Cell-free (RNA) and Le VIH-1 associé aux cellules (ADN) et la transmission postnatale par l'allaitement. *PLoS One* 2012 ; **7** : e51493.
- 24 Van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, et al. Infective and propriétés anti-infectieuses du lait maternel de femmes infectées par le VIH-1. *Lancet* 1993 ; **341** : 914-18.
- 25 Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, et al. Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; **41** : 93-99.
- 26 Danaviah S, de Oliveira T, Bland R, et al. Preuve de la présence d'un virus fondateur à longue durée de vie dans la transmission du VIH de la mère à l'enfant. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0120389.
- 27 Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, et al. Un traitement antirétroviral hautement actif commencé pendant la grossesse ou le post-partum supprime l'ARN du VIH-1, mais pas l'ADN, dans le lait maternel. *J Infect Dis* 2005 ; **192** : 713-19.

- 28 Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, et al. Réservoirs de VIH-1 dans le lait maternel et défis pour l'élimination de la transmission du VIH-1 par l'allaitement. *Sci Transl Med* 2012 ; **4** : 143sr3.
- 29 Kourtis AP, Ibegbu CC, Theiler R, et al. *J Infect Dis* 2007 ; **195** : 965-72.
- 30 Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. L'infection latente des cellules T CD4+ fournit un mécanisme pour la persistance à vie du VIH-1, même chez les patients sous traitement combiné efficace. *Nat Med* 1999 ; **5** : 512-17.
- 31 Rong L, Perelson AS. Asymmetric division of activated latently infected cells may explain the decay kinetics of the HIV-1 latent reservoir and intermittent viral blips. *Math Biosci* 2009 ; **217** : 77-87.
- 32 Valea D, Tuailon E, Al Tabaa Y, et al. Cellules T CD4+ produisant spontanément le virus de l'immunodéficience humaine de type I dans le lait maternel de femmes avec ou sans médicaments antirétroviraux. *Retrovirology* 2011 ; **8** : 34.
- 33 Becquart P, Petitjean G, Tabaa YA, et al. Detection of a large T-cell reservoir able to replicate HIV-1 actively in breast milk. *AIDS* 2006 ; **20** : 1453-55.
- 34 Moles JP, Tuailon E, Kankasa C, et al. Breastfeeding-related maternal microchimerism. *Nat Rev Immunol* 2017 ; **17** : 729-31.
- 35 Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, et al. Dynamique de l'ARN du VIH-1 dans le lait maternel en cas de mastite ou d'abcès unilatéral. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; **62** : 348-55.
- 36 Lunney KM, Iliff P, Mutasa K, et al. Associations entre la charge virale du lait maternel, la mastite, l'allaitement exclusif et la transmission postnatale du VIH. *Clin Infect Dis* 2010 ; **50** : 762-69.
- 37 Viljoen J, Tuailon E, Nagot N, et al. L'excrétion de cytomégalovirus, et peut-être du virus d'Epstein-Barr, dans le lait maternel est associée à la transmission du VIH-1 par l'allaitement maternel. *AIDS* 2015 ; **29** : 145-53.
- 38 Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. L'exposition du nourrisson aux médicaments antirétroviraux pendant l'allaitement est-elle quantitativement importante ? Une revue systématique et une méta-analyse des études pharmacocinétiques. *J Antimicrob Chemother* 2015 ; **70** : 1928-41.
- 39 Olagunju A, Bolaji O, Amara A, et al. Breast milk pharmacokinetics of efavirenz and breastfed infants' exposure in genetically defined subgroups of mother-infant pairs : an observational study. *Clin Infect Dis* 2015 ; **61** : 453-63.
- 40 Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, et al. Le dolutégravir dans le lait maternel et le plasma maternel et infantile pendant l'allaitement. *AIDS* 2016 ; **30** : 2731-33.
- 41 Mulligan N, Best BM, Wang J, et al. Pharmacocinétique du dolutégravir chez les femmes enceintes et post-partum vivant avec le VIH. *AIDS* 2018 ; **32** : 729-37.
- 42 Fogel JM, Mwatha A, Richardson P, et al. Impact des régimes de médicaments antirétroviraux de la mère et du nourrisson sur la résistance aux médicaments dans les pays en développement. Les nourrissons infectés par le VIH qui sont allaités. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; **32** : e164-69.
- 43 Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, et al. Emergence de la résistance aux médicaments du VIH-1 chez les nourrissons allaités nés de mères infectées par le VIH au cours d'un essai à bras unique de prophylaxie triple antirétrovirale pour la prévention de la transmission mère-enfant : une analyse secondaire. *PLoS Med* 2011 ; **8** : e1000430.
- 44 Hawcutt DB, Russell NJ, Maqsood H, et al. Rapports de réactions indésirables spontanées aux médicaments pour les nouveau-nés et les nourrissons au Royaume-Uni 2001-2010 : analyse du contenu et de l'utilité. *Br J Clin Pharmacol* 2016 ; **82** : 1601-12.
- 45 Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. Lignes directrices nationales pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant en Europe- comment les pays différent-ils ? *Eur J Public Health* 2013 ; **23** : 1053-58.
- 46 Bundesamt für Gesundheit BAG. Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur Prävention der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind. *Bulletin BAG* (Berne), 25 janvier 2016 ; **4** : 80-81.
- 47 Beste S, Essajee S, Siberry G, et al. Optimal anti-retroviral prophylaxis in infants at high-risk of acquiring human immunodeficiency virus : a systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; publié en ligne le 18 juillet. DOI:10.1097/INF.0000000000001700.
- 48 Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, et al. Utilisation de la prophylaxie néonatale combinée pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'infection par le VIH chez les nourrissons européens à haut risque. *AIDS* 2013 ; **27** : 991-1000.
- 49 Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, et al. Adhésion au traitement antirétroviral pendant et après la grossesse dans les pays à faible revenu, à revenu intermédiaire et à revenu élevé : examen systématique et méta-analyse. *AIDS* 2012 ; **26** : 2039-52.
- 50 Huntington S, Thorne C, Newell ML, et al. Le risque de rebond viral dans l'année qui suit l'accouchement chez les femmes restant sous traitement antirétroviral. *AIDS* 2015 ; **29** : 2269-78.
- 51 Aebi-Popp K, Kouyou R, Bertisch B, et al. Perte de suivi des femmes infectées par le VIH après l'accouchement : l'étude suisse de cohorte VIH et l'étude suisse de cohorte VIH mère-enfant. *J Int AIDS Soc* 2014 ; **17** (suppl 3) : 19535.
- 52 Adams JW, Brady KA, Michael YL, Yehia BR, Momplaisir FM. L'engagement du post-partum dans les soins du VIH : un prédicteur important de la rétention à long terme dans les soins et de la suppression virale. *Clin Infect Dis* 2015 ; **61** : 1880-87.
- 53 Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, et al. Prophylaxie pré-exposition prolongée avec lopinavir-ritonavir versus lamivudine pour prévenir la transmission du VIH-1 par l'allaitement jusqu'à 50 semaines chez les nourrissons en Afrique (ANRS 12174) : un essai contrôlé randomisé. *Lancet* 2016 ; **387** : 566-73.
- 54 EUNUTNET. Alimentation des nourrissons et des jeunes enfants : recommandations standard pour l'Union européenne, 2006. https://www.richtigessenvonanfangen.at/fileadmin/Redakteure_REVAN/user_upload/EUNUTNET_Infant_and_young_child_feeding.pdf (consulté le 6 juin 2018).
- 55 UCSF. Ressources pour les prestataires périnataux. 2018. <https://hiveonline.org/perinatal-providers/> (consulté le 25 avril 2018).

2018 Elsevier Ltd. Tous droits réservés.