



HAL
open science

Prévention de la transmission du VIH par l'allaitement maternel à Abidjan en Côte d'Ivoire. Le projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus

Renaud Becquet

► **To cite this version:**

Renaud Becquet. Prévention de la transmission du VIH par l'allaitement maternel à Abidjan en Côte d'Ivoire. Le projet ANRS 1201/1202 Ditrane Plus. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Victor Segalen - Bordeaux II, 2005. Français. NNT: . tel-00189926

HAL Id: tel-00189926

<https://theses.hal.science/tel-00189926>

Submitted on 22 Nov 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

3. POPULATION ET METHODES

Le programme ANRS 1201/1202 Ditrame Plus,
Abidjan, Côte d'Ivoire (2001-2005)

Les résultats de l'essai Ditrane avaient montré qu'un régime court de zidovudine administré à des femmes enceintes dès le troisième trimestre de grossesse permettait de réduire le risque de transmission mère-enfant autour de l'accouchement (*Dabis 1999*). Néanmoins, l'efficacité de ce régime dépendait du niveau d'immunodépression de la mère, et aucune efficacité ne fut mise en évidence chez les femmes qui avaient moins de 500 CD4/mm³ à leur inclusion dans l'étude (*Leroy 2002*). L'efficacité de ce régime simplifié de zidovudine était maintenue à long terme, mais l'existence d'une transmission postnatale non négligeable avait réduit cette efficacité (*Leroy 2002; Leroy 2003*).

Ces constats ont pleinement justifié la création en 2000 à Abidjan en Côte d'Ivoire du programme de recherche Ditrane Plus qui a évalué des régimes simplifiés d'antirétroviraux zidovudine, lamivudine et névirapine pour réduire plus efficacement la transmission mère-enfant du VIH, mais aussi des interventions conduites dans le post-partum pour prévenir la transmission postnatale du VIH et améliorer la prise en charge de l'enfant infecté.

Le programme Ditrane Plus a été financé par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) avec le soutien du ministère français des affaires étrangères et la coordination méthodologique de l'unité INSERM 593 de l'université Bordeaux 2 (U593). Ce projet a débuté en 2000 et comportait deux axes principaux de recherche :

- L'étude ANRS 1201 dont les investigateurs principaux étaient les Professeurs François Dabis (U593, Bordeaux) et Christiane Welffens-Ekra (Service de gynécologie obstétrique, CHU de Yopougon, Abidjan). L'objectif était d'évaluer des interventions antirétrovirales en peri-partum destinées à prévenir la transmission mère-enfant du VIH.
- L'étude ANRS 1202 dont les investigateurs principaux étaient le Docteur Valériane Leroy (U593, Bordeaux) et le Professeur Marguerite Timite-Konan (Service de pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan). L'objectif était d'évaluer des interventions destinées à prévenir la transmission postnatale du VIH et à prendre en charge l'enfant infecté par le VIH.

Puis par la suite, d'autres axes de recherche ont été étudiés et rattachés à ce programme de recherche entre 2002 et 2004 :

- L'étude ANRS 1253 dont les investigateurs principaux étaient Annabel Desgrées du Loû (IRD - CEPED, Paris) et Benjamin Zanou (ENSEA, Abidjan). L'objectif était d'évaluer l'impact de la connaissance du statut VIH sur les comportements sexuels, de procréation et en matière d'alimentation.
- L'étude ANRS 1209 dont l'investigateur principal était le Professeur François Dabis. L'objectif était d'étudier la tolérance des antirétroviraux chez des enfants exposés à ces molécules in utero et en période néonatale immédiate.
- L'étude ANRS 1263 dont les investigateurs principaux étaient le Professeur Christine Rouzioux (Hôpital Necker, Paris) et le Docteur François Rouet (CeDReS, Abidjan). L'objectif était de développer et évaluer la validité de la technique de PCR en temps réel pour le dépistage précoce de l'infection pédiatrique par le VIH et d'étudier le développement des mutations de résistance consécutives à l'administration de régimes courts d'antirétroviraux visant à prévenir la transmission mère-enfant.

L'ensemble du programme de recherche Ditrame Plus a été approuvé en France par le comité d'éthique de l'ANRS et en Côte d'Ivoire par le Ministère Ivoirien de la Santé Publique sur proposition du comité d'éthique du Programme National de Lutte contre le Sida.

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent principalement dans le cadre de l'étude ANRS 1201/1202 Ditrame Plus visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH.

3.1. Caractéristiques démographiques et situation épidémiologique du VIH à Abidjan en Côte d'Ivoire

L'étude Ditrame Plus s'est déroulée à Abidjan, la capitale économique de Côte d'Ivoire, qui comptait environ 3.500.000 habitants en 2004. Selon l'enquête démographique de santé réalisée en Côte d'Ivoire en 1999 (*Institut National de la Statistique (Côte d'Ivoire) 2001*), à Abidjan, 75% des femmes étaient d'un niveau d'instruction primaire ou inférieur et 35% rapportaient ne pas avoir travaillé au cours des douze derniers mois, 91% des logements étaient équipés d'électricité, 98% d'un robinet au moins dans la cour et 33% d'un réfrigérateur.

A Abidjan en 1999, l'âge médian des femmes à la première naissance était de 19 ans, et 12% des adolescentes de 15 à 19 ans avaient déjà commencé leur vie féconde. L'indice synthétique de fécondité y était de 3,5 enfants par femme, avec un intervalle inter-génésique médian de 41 mois parmi les femmes ayant au moins eu une grossesse. Parmi les enfants nés au cours des cinq dernières années à Abidjan, 96% avaient été allaités, la durée médiane d'allaitement étant de 16 mois. Le quotient de mortalité infantile à Abidjan était de 80‰ et celui de mortalité juvénile de 42‰.

Il a été estimé à la fin de l'année 2003 (*UNAIDS 2004*) que 570.000 personnes (IC 95% : 390.000-820.000) étaient infectées par le VIH en Côte d'Ivoire, dont 300.000 femmes en âge de procréer (210.000-420.000). Selon les données de surveillance sentinelle récoltées dans des services de consultation prénatale, la prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes en 2002 était de 10,3% dans les sites urbains et de 7,4% à Abidjan (*UNAIDS 2004*).

3.2. Organisation de l'étude Ditrame Plus

3.2.1. Le programme PAC-CI

Depuis 1995, plusieurs projets de recherche sur le VIH/SIDA ont été réalisés en Côte d'Ivoire et financés par l'ANRS et le Ministère français des Affaires Etrangères, réunis au sein de "L'Action Coordonnée N°12" (AC-12). Depuis 1996, une convention signée entre le Ministre Ivoirien de la Santé Publique, le Ministre Ivoirien de l'Economie et des Finances, le Directeur de l'ANRS, et le Ministre Français des Affaires Etrangères a fondé le programme PAC-CI, qui réunit tous les partenaires français et ivoiriens participant aux recherches financées par l'AC-12 en Côte d'Ivoire. L'objectif global du programme PAC-CI était de développer la recherche clinique sur le VIH/SIDA sur le site d'Abidjan en Côte d'Ivoire.

Ces projets de recherche sont orientés sur des aspects de recherche opérationnelle clinique, biologique, et épidémiologique qui répondent aux besoins du PNLS/MST/TUB ivoirien (Programme National de Lutte contre le VIH/SIDA, les Maladies Sexuellement Transmissibles et la TUBerculose). Parallèlement à ces activités de recherche, le programme PAC-CI a pour vocation la formation à la recherche de professionnels ivoiriens dans le domaine du VIH/SIDA.

La plupart des travaux scientifiques menés dans le cadre du programme PAC-CI sont réalisés avec l'appui de l'unité INSERM 593 de Bordeaux et placés sous la coordination des Professeurs Thérèse N'Dri-Yoman (Université de Cocody, Abidjan) et Roger Salamon (Unité INSERM 593, Bordeaux).

Le projet de recherche Ditrane Plus s'inscrit donc de fait dans le cadre du programme PAC-CI.

3.2.2. *Sites servant au recrutement de femmes enceintes infectées par le VIH*

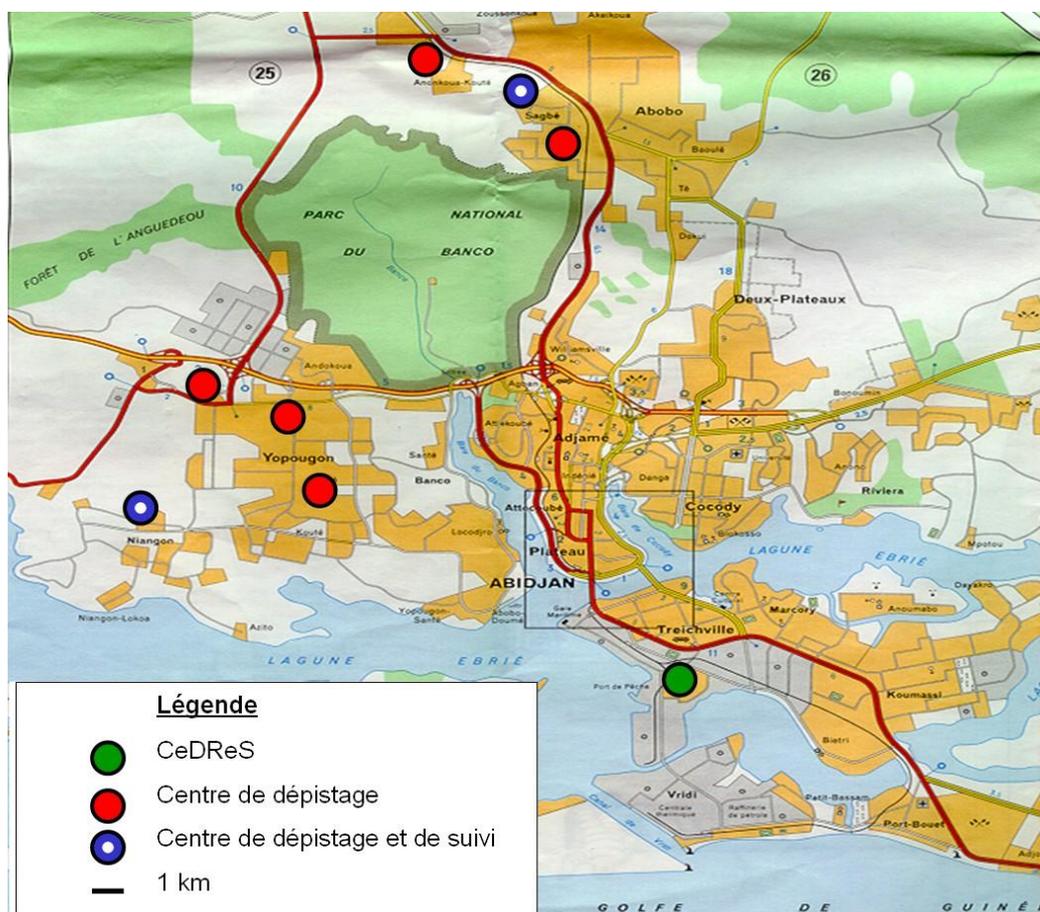
Afin de recruter des femmes enceintes infectées par le VIH, des services de dépistage du VIH ont été spécifiquement mis en place et intégrés au sein de services de consultation prénatale dans des formations de santé existantes. L'objectif était de recruter une population de femmes tout venant, représentative de la population générale des femmes enceintes à Abidjan.

Les services de dépistage furent donc implantés dans six Formations de Santé Urbaine à base communautaire (FSUcom), largement utilisées par la population générale à Abidjan. Les FSUcom sont des structures privées à but non lucratif, gérées par des associations, et liées à l'Etat ivoirien par une convention de service public. La principale originalité de ces structures réside dans leur conseil d'administration composé de personnes n'appartenant pas au milieu médical et vivant dans le quartier où se situe la FSUcom.

Abidjan est constitué de dix communes, le projet Ditrane Plus a été implanté dans les deux plus peuplées qui sont aussi les plus économiquement défavorisées : Abobo et Yopougon. Les FSUcom suivantes furent choisies pour servir de sites de recrutement à cette étude : Anonkouakouté, Sagbé et Avocatier à Abobo, Niangon Sud, Toit Rouge et Ouassakara à Yopougon. Par ailleurs, un centre de dépistage fut également implanté dans le service de gynécologie obstétrique dirigé par le Professeur Wellfens-Ekra au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Yopougon afin de participer au recrutement de femmes pour l'étude

Ditrime Plus. La localisation géographique de ces sites de dépistage est détaillée ci-dessous sur la figure 1.

Figure 1. Localisation des sites de dépistage, de suivi et du laboratoire de biologie (CeDReS) du projet Ditrime Plus à Abidjan en Côte d'Ivoire, 2000-2005.



Source : R. Becquet adapté de Michelin[®], 2005

3.2.3. Sites servant au suivi des patientes incluses dans le projet

Deux des FSUcom servant de sites de recrutement ont été aménagées pour servir également de centres de suivi des patientes incluses dans l'étude Ditrime Plus : Avocatier et Niangon Sud (figure 1). Sur ces sites, de nouveaux bâtiments ont ainsi été spécifiquement conçus, construits et aménagés pour le projet Ditrime Plus. L'architecture de ces bâtiments était similaire de ceux déjà préexistants afin de minimiser le risque de stigmatisation des femmes qui seraient suivies dans notre étude.

Chacun de ces deux sites était organisé autour d'un patio utilisé comme un lieu de vie et servant de salle d'attente. Chaque site de suivi était constitué de plusieurs bureaux servant de

salles de consultation, un hôpital de jour, une pharmacie, un laboratoire où étaient effectués les prélèvements biologiques, une cuisine, une salle de saisie informatisée des données, une salle d'archivage des données et une salle de réunion. Les photographies présentées en page 58 illustrent l'organisation de ces sites.

3.2.4. *Laboratoire de référence pour les examens biologiques*

Le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDReS) implanté au CHU de Treichville (figure 1) était le laboratoire de référence pour les examens biologiques réalisés dans le cadre de l'étude Ditrane Plus, comme c'est le cas pour l'ensemble des projets réalisés au sein du programme PAC-CI. Ce laboratoire a été dirigé jusque fin 2004 par Docteur François Rouet, puis par Professeur Hervé Ménan.

Ce laboratoire de référence a contribué à la formation des laborantins des FSUcom sélectionnées comme sites de recrutement pour l'étude et y a régulièrement effectué des contrôles de qualité. L'ensemble des examens biologiques prévus dans le cadre de l'étude Ditrane Plus a été réalisé au CeDReS, plusieurs coursiers assurant quotidiennement le transport des prélèvements entre les différents sites de l'étude et ce laboratoire. Ces prélèvements y ont également été préparés en vue de constituer la bibliothèque de l'étude Ditrane Plus.

3.2.5. *Equipe du projet de recherche Ditrane Plus*

Le projet de recherche Ditrane Plus était coordonné à Abidjan par le Docteur Laurence Béquet, assistante technique du Ministère français des Affaires Etrangères, avec l'appui des Docteurs Ida Viho et Didier Ekouevi. Ils ont assuré la supervision de l'équipe pluridisciplinaire d'une soixantaine de personnes spécifiquement employées par l'étude Ditrane Plus : médecins, pédiatres, sages-femmes, infirmiers, puéricultrices, psychologues, travailleurs sociaux, nutritionnistes, biologistes, pharmaciens et bénévoles des associations de patientes infectées par le VIH. Nombre de ces personnels de santé avaient précédemment été employés et formés dans le cadre de l'essai Ditrane. Des ateliers de travail sur les thèmes suivants ont été mis en œuvre afin de parfaire cette formation : dépistage de l'infection par le VIH, prise en charge psychosociale des patients, pratiques d'alimentation infantile, planification familiale, soins obstétricaux, prise en charge clinique de l'adulte et de l'enfant.

La composition du groupe de travail de l'étude Ditrane Plus est détaillée en Annexe (page 223).

Quelques photographies du centre de suivi d'Avocatier - Projet Ditrime Plus

Source : R. Becquet, 2003



Entrée de la FSUcom d'Avocatier



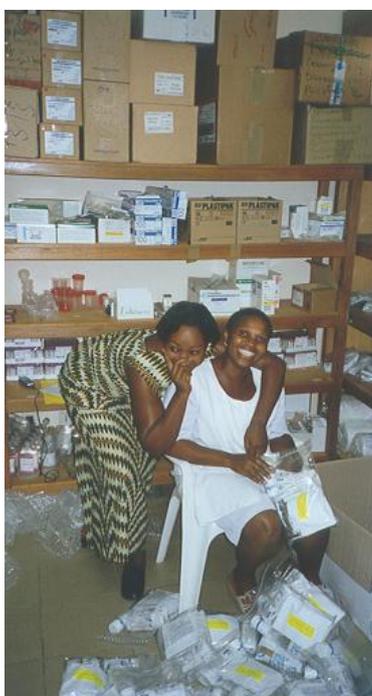
Entrée du centre de suivi



Patio



Salle de saisie



Pharmacie



Salle de prélèvements

3.3. Critères d'inclusion dans l'étude Ditrème Plus

Le dépistage vis-à-vis de l'infection par le VIH a été proposé à toutes les femmes enceintes se présentant en consultation prénatale dans les sites de recrutement précédemment décrits. L'algorithme de dépistage reposait sur l'utilisation de tests rapides de détection des anticorps dirigés contre le VIH, facilement utilisables sur les sites et permettant un rendu rapide du résultat. Les prélèvements furent techniqués par le test rapide Determine[®]. Un diagnostic de non infection reposait sur ce seul test lorsque le résultat était négatif. En cas de test positif, un deuxième test rapide de confirmation permettant de distinguer le VIH-1 du VIH-2 était utilisé (Genie II[®]). En cas de discordance entre les deux résultats des tests, le prélèvement était envoyé au CeDReS afin de poser un diagnostic définitif. Enfin, les diagnostics positifs étaient confirmés sur un deuxième prélèvement lorsque les femmes revenaient. Cet algorithme de dépistage a été validé par une étude qui mit en évidence des degrés de sensibilité et spécificité comparables à la méthode de diagnostic ELISA ainsi qu'une bonne capacité à différencier une infection par le VIH de type 1 d'une infection de type 2 (Rouet 2004).

Suite à ce test de dépistage, les femmes pouvaient être incluses dans l'étude Ditrème Plus lorsqu'elles présentaient les critères suivants :

- femme enceinte dépistée vis-à-vis de l'infection par le VIH sur un des sites sélectionnés, ayant bénéficié d'un conseil pré et post test et ayant pris connaissance de son statut sérologique ;
- infectée par le VIH de type 1 ou coinfectée par les VIH de type 1 et 2 ;
- âgée d'au moins 18 ans ;
- dont l'âge gestationnel, estimé selon la meilleure méthode disponible, est de au moins 32 semaines révolues d'aménorrhées ;
- ayant un taux d'hémoglobine au moins égal à 7g/dL ;
- dont la résidence permanente se situe dans les limites d'Abidjan de telle sorte que le suivi soit envisageable selon le protocole de l'étude ;
- et ayant signé ou paraphé le formulaire de consentement de l'étude après avoir reçu une information éclairée.

Les critères d'exclusion ont concerné les femmes mineures et celles pour lesquelles la barrière du langage ne permettait pas une information et un suivi dans l'étude.

3.4. Interventions visant à réduire la transmission mère-enfant du VIH évaluées dans le cadre de l'étude Ditrame Plus

3.4.1. Régimes courts d'antirétroviraux administrés en peri-partum

Deux régimes thérapeutiques d'antirétroviraux furent successivement évalués dans le cadre de l'étude Ditrame Plus.

Le premier régime, évalué de mars 2001 à septembre 2002, consistait en un traitement pre-partum de zidovudine débuté dès la 36^{ème} semaine d'aménorrhée (2 comprimés par jour de 300mg per os). Une dose de charge de 600mg de zidovudine était prise au début du travail, en plus de la dose du jour. En même temps que cette dose de charge, la mère prenait un traitement minute d'un comprimé de névirapine (200mg per os). Le nouveau-né recevait dès sa naissance un traitement d'une semaine de zidovudine sous forme de sirop administré par la mère (2mg/kg toutes les six heures). Au deuxième jour de vie, le nouveau-né prenait également un traitement minute de névirapine, administré par l'équipe de suivi lors de la première visite de suivi (2mg/kg).

Le second régime, évalué de septembre 2002 à août 2003, consistait en un traitement pre-partum de zidovudine et de lamivudine donné sous forme combinée (Combivir[®]) débuté dès la 32^{ème} semaine d'aménorrhées (2 comprimés de Combivir[®] par jour administrés per os : 300mg de zidovudine, 150mg de lamivudine). Ce traitement était poursuivi chez la mère pendant trois jours après l'accouchement. Une dose de charge de 600mg de zidovudine et de 300mg de lamivudine était prise au début du travail, en plus de la dose du jour. En même temps que cette dose de charge, la mère prenait un traitement minute d'un comprimé de névirapine (200mg per os). Le nouveau-né recevait dès sa naissance un traitement d'une semaine de zidovudine sous forme de sirop (2mg/kg toutes les six heures). Au deuxième jour de vie, le nouveau-né prenait également un traitement minute de névirapine dans les mêmes conditions que précédemment (2mg/kg).

En pratique, la mère recevait lors de son inclusion un paquet renfermant une semaine de traitement pre-partum, ainsi que les composantes intra partum du régime à prendre au début du travail. Une deuxième dose de névirapine était donnée en cas de faux travail. Puis le traitement était distribué aux mères au fur et à mesure de l'avancement de sa grossesse, à chaque fois pour une durée de quinze jours. Immédiatement après l'accouchement, les bouteilles de sirop de zidovudine et de nevirapine pour l'enfant étaient données à la mère.

3.4.2. *Alternatives à l'allaitement maternel prolongé*

Des interventions nutritionnelles visant à réduire la transmission mère enfant du VIH par l'allaitement maternel étaient systématiquement proposées aux femmes incluses dans l'étude Ditrane Plus, dès la période prénatale et de la façon suivante.

Dès l'inclusion dans l'étude, un premier tête-à-tête était organisé avec la mère afin de discuter de l'alimentation future de son enfant. Il lui était expliqué que le VIH se transmettait par l'allaitement maternel, et que des alternatives à l'allaitement maternel prolongé existait. Cet entretien était l'occasion de détailler les avantages (réduction du risque de transmission du VIH en postnatal) et les inconvénients (la possible stigmatisation et les répercussions potentiellement néfastes de ces pratiques sur la santé infantile) de ces interventions nutritionnelles. Deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé étaient hiérarchiquement présentées. La première option mise en avant consistait à promouvoir la pratique d'une alimentation artificielle depuis la naissance. La seconde option reposait sur la pratique d'un allaitement maternel exclusif, c'est-à-dire sans introduction d'autres fluides ou aliments semi solides ou solides que le lait maternel, avec la mise en place d'un sevrage précoce au cours du quatrième mois postnatal.

A l'issue de cette visite d'inclusion, il était demandé à la mère si a priori elle avait décidé de mettre en œuvre l'une de ces deux options, et si oui de préciser laquelle. Puis la femme était revue lors des consultations pre-partum bimensuelles, de façon différenciée en fonction du choix formulé. Chacune de ces visites était l'occasion de rediscuter avec elle de son choix en matière d'alimentation infantile. Elle avait ainsi à chaque visite l'opportunité de formuler son choix, ou de confirmer ou infirmer le choix qu'elle avait formulé auparavant.

Dans tous les cas, la mère était soutenue dans son propre choix par le personnel de santé du projet. Elle recevait une formation où il lui était appris à pratiquer l'alimentation de son choix. A celles ayant choisi de ne pas allaiter, cette formation consistait en un apprentissage de la dilution du lait maternisé, du nettoyage des biberons et tétines, et de l'utilisation de l'eau bouillie. Il était expliqué aux femmes ayant choisi d'allaiter les principes de l'allaitement maternel exclusif et d'expression du lait maternel. Des sels de réhydratation orale ont également été distribués à toutes les femmes.

Il était par ailleurs gratuitement fourni à chaque femme le matériel et le lait maternisé nécessaires à la mise en œuvre de l'intervention nutritionnelle choisie. Aux femmes ayant choisi de ne pas allaiter, il fut distribué les ustensiles nécessaires à la pratique d'une alimentation artificielle dans de bonnes conditions d'hygiène (casserolles, thermos, biberons, tétines, goupillon, tasses). Il leur fut également proposé de prendre un comprimé d'un

inhibiteur de la montée laiteuse, la Cabergoline (*European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition 1991*). Les quantités de lait maternisé nécessaires leurs étaient distribuées tout au long du suivi, jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de neuf mois. Aux femmes ayant choisi d'allaiter et de mettre en œuvre un sevrage précoce, la quantité nécessaire de lait maternisé leur était fournie du début du sevrage jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de neuf mois.

3.5. Interventions associées

3.5.1. Supplémentation en vitamines et minéraux

Une dose quotidienne de multivitamines était fournie à chaque femme de son inclusion dans l'étude jusqu'à une semaine post partum. La composition de ces multivitamines correspondait à celle dont l'efficacité dans la réduction des risques de mortalité, petit poids de naissance et prématurité avait été démontrée au cours d'un essai clinique randomisé en Tanzanie (*Fawzi 1998*).

Conformément aux recommandations de l'OMS (*WHO 1999*), chaque femme a reçu une dose de 200.000 unités internationales de vitamine A quatre semaines après son accouchement afin de couvrir les besoins des premiers mois post-partum.

Conformément aux recommandations nationales ivoiriennes, chaque femme a également reçu quotidiennement une prophylaxie de l'anémie constituée de 120mg de fer élémentaire et de 0,50mg d'acide folique, et ce de son inclusion dans l'étude à une semaine post-partum.

3.5.2. Vaccinations

Les enfants inclus dans l'étude Ditrane Plus ont été vaccinés suivant le calendrier prévu par le Programme Elargi de Vaccination en Côte d'Ivoire et contre l'*Hemophilus Influenzae B* dont les doses furent gracieusement offertes par Sanofi Pasteur MSD.

3.5.3. Prophylaxie des infections opportunistes chez les enfants infectés par le VIH

Tous les enfants infectés par le VIH ont reçu une prophylaxie des infections opportunistes par Cotrimoxazole à raison de 25mg/kg/jour, dès leur diagnostic d'infection par

le VIH et jusqu'à leur premier anniversaire. L'objectif de cette prophylaxie était d'éviter la mortalité précoce liée à des maladies infectieuses évitables. Cette prophylaxie était également en conformité avec les recommandations formulées par l'OMS en 2000 (*WHO 2000*).

