

3.6. Modalités de suivi des couples mère-enfant dans le cadre de l'étude Ditrane Plus

3.6.1. Calendrier de suivi

Vingt visites étaient prévues pour chaque couple mère-enfant dans le cadre du protocole Ditrane Plus. Il était demandé aux mères de se rendre sur les sites de suivi au deuxième jour de vie de l'enfant, puis toutes les semaines au cours des six premières semaines de vie, puis tous les mois du deuxième au neuvième mois de vie, et enfin tous les trois mois du neuvième au vingt-quatrième mois de vie. Afin de ne pas stigmatiser les mères incluses dans l'étude sur leur lieu d'accouchement, les données concernant la naissance de l'enfant étaient recueillies rétrospectivement lors de la visite effectuée au deuxième jour de vie de l'enfant.

En cas de maladie de la mère ou de l'enfant, les services dispensés dans le cadre de l'étude Ditrane Plus étaient disponibles entre les visites prévues par le protocole.

Le suivi des couples mère-enfant était monitoré en ligne. Une procédure de recherche active des perdus de vue était mise en œuvre si une visite prévue par le protocole était manquée. Dans ce cas, une des conseillères du projet se rendait discrètement au domicile de la mère afin de lui demander si elle souhaitait poursuivre sa participation dans l'étude.

Les frais de transport des mères de leur domicile aux sites du projet étaient pris en charge sur une base forfaitaire pour chacune des visites prévues par le protocole.

3.6.2. Suivi clinique des couples mère-enfant

Lors de chacune des visites prévues par le protocole, les constantes anthropométriques de l'enfant étaient mesurées par une infirmière dès son arrivée au centre de suivi. Une attention toute particulière a été portée à la formation des personnes chargées du recueil de ces données anthropométriques afin d'harmoniser la prise de ces mesures selon les recommandations en vigueur (*Cogill 2003*). Puis, l'enfant était vu en consultation par un médecin afin de réaliser un examen clinique et de notifier l'ensemble des événements intercurrents survenus depuis la visite précédente. Un examen clinique de la mère était effectué tous les trois mois. Des lits d'hospitalisation de jour étaient disponibles sur chacun des sites de suivi pour les patients nécessitant une mise en observation ou l'administration d'un traitement par voie parentérale. En cas de survenue de pathologie grave, les patients étaient adressés à un service hospitalier, de préférence au CHU de Yopougon. La totalité des frais

médicaux de la mère et de l'enfant étaient pris en charge par le projet pendant toute la durée de l'étude.

Un comité de validation des événements cliniques survenus chez l'enfant fut mis en place sur la base de l'algorithme utilisé dans le cadre de l'essai Cotrimo-CI qui avait précédemment été conduit à Abidjan (*Anglaret 1999*). L'objectif de ce comité était de valider rétrospectivement les événements morbides suivants survenus chez les enfants tout au long de leur suivi : diarrhée, infection respiratoire, malnutrition. Les médecins du comité de validation utilisaient collégialement toutes les sources d'information disponibles pour valider ces événements en basant leur jugement sur les trois définitions détaillées ci-après. Ce processus de validation a été réalisé a posteriori, en insu des pratiques effectives d'alimentation infantile. Une diarrhée était définie par au moins trois selles par jour pendant au moins deux jours, ou une diarrhée sans plus de précision mais étant soit associée à au moins un signe clinique de déshydratation, soit nécessitant une seconde consultation dans les 72 heures pour le même motif. Une infection respiratoire était définie par un tableau clinique compatible c'est-à-dire au moins une toux, une fièvre (température axillaire supérieure à 37°C) et un foyer auscultatoire. Une malnutrition était définie par une cassure ou une stagnation de la courbe de croissance staturo-pondérale ayant nécessité une réhabilitation nutritionnelle sur les sites de l'étude.

En cas de décès de l'enfant, une autopsie verbale était effectuée par un psychologue afin de connaître le plus précisément possible les circonstances de ce décès (*Kalter 1990*). Les dossiers clinique et hospitalier de l'enfant ainsi que cette autopsie verbale étaient indépendamment étudiés par deux pédiatres afin de formuler une cause probable de décès. En cas de discordance entre les causes évoquées par ces deux médecins, l'avis d'un troisième était sollicité.

3.6.3. *Suivi nutritionnel des enfants*

Tout au long du suivi, des conseils en matières d'alimentation infantile étaient prodigués à toutes les femmes incluses dans l'étude. Ces conseils visaient à aider les mères à positionner correctement leur bébé au sein, à réitérer les bénéfices d'un allaitement maternel exclusif, à les aider à correctement réaliser le sevrage ou encore à préparer correctement des biberons ou insistaient sur la façon de préparer et de cuisiner des aliments de complément nutritionnellement adéquats et disponibles sur les marchés. Ces conseils étaient donnés individuellement lors de tête-à-tête avec une diététicienne, ou lors de séances collectives.

Le couple mère-enfant était vu en consultation par une diététicienne lors de chaque visite prévue par le protocole afin de faire le point sur l'alimentation présente de l'enfant, aborder les difficultés rencontrées par la mère, vérifier que les pratiques d'alimentation infantile étaient correctement mises en œuvre (position adéquate pour allaiter, dilution appropriée des biberons, préparation correcte des aliments de sevrage) et planifier les changements futurs en matière d'alimentation infantile (sevrage, diversification alimentaire).

Les pratiques d'alimentation infantile ont été recueillies à chaque visite prévue par le protocole, par une conseillère qui n'avait pas personnellement conseillé la mère en matière d'alimentation infantile. Le questionnaire utilisé lors des visites post-natales est présenté en Annexe (page 224).

Il fut ainsi demandé à chaque visite si la mère avait donné depuis la dernière visite à son enfant du lait maternel et/ou du lait artificiel. Si la mère allaitait, des questions permettaient de recueillir si la mère pratiquait un allaitement à la demande et de comprendre les raisons pour laquelle l'enfant n'aurait par exemple pas été allaité tous les jours. En cas de pratique d'une alimentation artificielle, d'autres détails furent recueillis afin de mieux comprendre comment les mères la mettaient en œuvre : nombre de biberons, volume des biberons, méthode de préparation des biberons (type d'eau utilisée, utilisation du thermos, durée de stockage de l'eau).

Cet entretien était systématiquement complété par un rappel alimentaire des dernières 24 heures ainsi qu'un fréquentiel sur les six derniers jours. La personne interrogeant la mère passait systématiquement en revue à chaque visite une liste de liquides et d'aliments communément utilisés à Abidjan pour alimenter les jeunes enfants : eau (du robinet, stockée, bouillie ou minérale), jus de fruits, tisanes ou décoctions, bouillies de tubercules ou de céréales, légumes, fruits, produits laitiers, viande, œuf, poisson, féculents ou tubercules. Pour chacun de ces items, il était demandé à la mère s'il avait été donné la veille à l'enfant, et si oui le nombre de fois et en quelles quantités, puis s'il avait été donné au cours des six derniers jours, et si oui pendant combien de jours au cours de cette période. Ces informations ont été recueillies conformément aux recommandations formulées par l'OMS (*Gaillard 2001*).

Grâce à la collecte de ces informations, les modalités d'alimentation infantiles étaient détaillées avec une quasi-exhaustivité au cours des six premières semaines de vie (les visites étant hebdomadaire et l'interrogatoire alimentaire couvrant les aliments et liquides consommés au cours de la semaine précédente), puis avec une très grande précision jusqu'à la fin du suivi.

Grâce à l'ensemble des données alimentaires ainsi recueillies, les enfants furent à chaque visite classés en différentes catégories d'alimentation infantile. Pour ce faire, nous avons utilisé les définitions de l'OMS suivantes.

- Allaitement maternel exclusif : aucun aliment ou liquide, pas même de l'eau, n'avait été donné à l'enfant en supplément du lait maternel, à l'exception des médicaments pharmaceutiques ou des suppléments en vitamines ou minéraux (*WHO 1991*).
- Allaitement maternel prédominant : l'enfant était allaité mais recevait également des liquides à base d'eau (eaux, jus de fruit, tisanes) mais ne recevait ni lait maternisé, lait d'origine animale, aliment semi-solide (bouillies) ou solide (*WHO 1991*).
- Alimentation artificielle : l'enfant ne recevait pas du tout de lait maternel mais du lait artificiel (lait maternisé, lait d'origine animale) (*WHO 1993*).
- Alimentation mixte : l'enfant était allaité et recevait concomitamment du lait artificiel et/ou des aliments semi-solides ou solides (*WHO 1998*).

3.6.4. Dépistage pédiatrique de l'infection par le VIH

Un prélèvement sanguin était systématiquement effectué chez l'enfant à deux jours de vie (J2), quatre et six semaines de vie (S4 et S6, respectivement), puis tous les trois mois de l'âge de trois mois jusqu'au deuxième anniversaire. Ces prélèvements constituèrent une bibliothèque gérée au CeDReS sous la supervision du Docteur François Rouet puis du Professeur Hervé Menan.

Le diagnostic d'infection par le VIH autour de l'accouchement a été systématiquement posé en utilisant la méthode de PCR en temps réel (*Rouet 2005*). Le prélèvement collecté à S4 était systématiquement analysé en ligne, et confirmé à S6 s'il était positif ou indéterminé. Si le prélèvement à S4 était positif, le prélèvement collecté à J2 était analysé. Ce diagnostic précoce permettait d'adapter la prise en charge pédiatrique avec le cotrimoxazole.

Afin de poser un diagnostic définitif d'infection par le VIH, le prélèvement collecté deux mois après l'arrêt de l'allaitement maternel fut systématiquement techniqué par PCR en temps réel chez les enfants exposés au moins une fois au lait maternel. Par ailleurs, une sérologie fut effectuée chez tous les enfants sur le prélèvement collecté à 18 mois de vie, ou sur celui collecté à deux ans si l'enfant était toujours allaité.

Le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH fut posé de la façon suivante dans Ditrane Plus. Un enfant était considéré comme infecté par le VIH in utero si la PCR réalisée à J2 était positive. Un enfant était considéré comme infecté en intra partum ou en postnatal précoce, s'il avait une séquence PCR négative à J2, puis positive à S4. Un enfant était considéré comme infecté en postnatal si la PCR réalisée à S4 était négative, et si au moins l'un des prélèvements collectés au-delà était positif (PCR positive avant 15 mois ou sérologie positive à partir de 18 mois).

Au cas où l'enfant était décédé ou perdu de vue, le dernier prélèvement disponible fut systématiquement techniqué par PCR en temps réel. Lorsqu'un enfant était diagnostiqué comme infecté par le VIH par cet algorithme, une analyse rétrograde des prélèvements disponibles entre ce test positif et le dernier test négatif disponible fut réalisée afin de réduire la fenêtre de temps pendant laquelle l'enfant avait été infecté en postnatal.

3.6.5. *La planification familiale proposée dans le cadre de l'étude*

Une des originalités du projet Ditrane Plus résidait dans son volet axé sur la planification familiale. En effet, dès les suites de l'accouchement, des moyens de contraception adaptés à leur pratique d'alimentation infantile furent systématiquement proposés et gratuitement fournis aux mères avec un suivi de leur situation contraceptive tout au long de l'étude au cours d'entretiens portant sur leurs désirs d'enfants ou de contraception et leurs choix et pratiques contraceptives. A la fin de l'étude, les femmes étaient orientées vers les services de planification familiale disponibles à Abidjan.

Chez les mères ayant choisi de pratiquer un allaitement maternel, l'accent fut mis sur une méthode contraceptive comportementale qui tire parti de l'infertilité naturelle temporaire que provoque l'allaitement : la Méthode Allaitement Maternel Aménorrhée ou méthode MAMA (*Linkages project 2002*). Pour utiliser la méthode MAMA, les trois conditions suivantes devaient être réunies : les règles n'ont pas repris chez la mère ; le bébé est nourri exclusivement ou quasi exclusivement au sein ; et le bébé est âgé de moins de six mois. Si l'une de ces conditions n'était plus remplie, la femme sortait de la méthode MAMA et un autre moyen de contraception lui était proposé. En seconde intention, les injectables (Depoprovera[®] ou Noristerat[®]) ou la pilule progestative ou oestro-progestative étaient proposés aux mères allaitantes.

Chez les mères pratiquant une alimentation artificielle, les moyens de contraception conseillés étaient les injectables ou la pilule oestro-progestative ou progestative.

Dans ce contexte, nous avons donc défini comme méthodes contraceptives modernes les moyens de contraception suivants : la méthode MAMA, les pilules progestative ou oestro-progestative et les injectables.

Quelle que soit la pratique d'alimentation infantile, des préservatifs étaient gratuitement disponibles tout au long de l'étude et leur utilisation était conseillée. Compte tenu du risque infectieux chez la femme infectée par le VIH, le dispositif intra-utérin ne fut proposé à aucune des femmes incluses dans cette étude. Par ailleurs, après l'accouchement et tout au long du suivi, une contraception d'urgence était systématiquement remise aux mères avec une explication des circonstances d'utilisation et du mode d'emploi. En cas de survenue de grossesse ultérieure, le désir de cette grossesse était abordé avec la mère et une interruption médicale de grossesse était proposée par l'équipe du projet en cas de grossesse non désirée.

3.7. Critères de jugement du volet postnatal de l'étude Ditrane Plus

L'objectif principal du volet postnatal de l'étude Ditrane Plus était d'évaluer les alternatives à l'allaitement maternel prolongé proposées dans le cadre de ce projet de recherche.

Nous avons choisi d'évaluer hiérarchiquement les critères de jugements suivants à deux ans en fonction des pratiques d'alimentation infantile. Le premier critère de jugement concernait l'acceptabilité sociale des interventions nutritionnelles : quel était le choix des mères en matière d'alimentation infantile et comment s'y tenaient-elles ? Les répercussions des alternatives à l'allaitement maternel prolongé sur la santé infantile ont constitué deux critères de jugement : d'une part la survenue chez l'enfant d'un évènement morbide (diarrhée, infection respiratoire, malnutrition), d'une hospitalisation ou du décès, et d'autre part la croissance des enfants. Le quatrième critère de jugement reposait sur l'étude de l'efficacité des alternatives à l'allaitement maternel prolongé et consistait à déterminer le risque de transmission postnatale du VIH en fonction des pratiques d'alimentation infantile. Enfin, les répercussions de ces pratiques d'alimentation infantile sur la santé reproductive ont constitué un cinquième critère de jugement et consistaient à évaluer l'acceptabilité d'une contraception postnatale ainsi que l'incidence des nouvelles grossesses.

Nous avons par ailleurs approfondi cette évaluation en étudiant la relation entre pratiques de sevrage et survenue de malnutrition chez les enfants dont la mère pratiquait un

allaitement maternel : nous avons évalué l'adéquation nutritionnelle des aliments de sevrage en relation avec le statut nutritionnel des enfants. Cette évaluation ne constituait pas un critère de jugement à part entière, mais répondait à deux questions : comment les mères allaitantes s'y sont-elles pris en pratique pour mettre en œuvre le sevrage précoce, et quelles ont été les répercussions sur la santé infantile de ces pratiques de sevrage ?

3.8. Calendrier de l'étude Ditrane Plus

L'étude Ditrane Plus débuta par la réalisation en mars 2000 de deux enquêtes transversales visant à décrire le contexte de base dans lequel le projet de recherche allait être mis en place. La première enquête fut réalisée auprès du personnel des FSUcom qui allaient être impliquées dans l'étude Ditrane Plus afin de décrire leurs connaissances et attitudes vis-à-vis de l'infection par le VIH en général, et de la transmission mère-enfant du VIH en particulier. La deuxième enquête fut conduite cette fois auprès des mères se rendant en consultation dans ces FSUcom pour la pesée ou la vaccination de leur enfant. L'objectif était de décrire le suivi prénatal dont elles avaient fait l'objet, les conditions de leur accouchement, leur accès aux services de planification et leurs pratiques contraceptives, ainsi que leurs pratiques d'alimentation infantile. Ces deux enquêtes de base ont ainsi aidé à la mise en œuvre de l'étude Ditrane Plus et constituaient un référentiel décrivant les caractéristiques et pratiques de la population source de cette étude.

Les sites de recrutement de l'étude Ditrane Plus ont été progressivement mis en place, entre mai 2000 et mars 2001 sur la commune d'Abobo, puis entre avril et septembre 2002 sur la commune de Yopougon. Le protocole de cette étude a bénéficié dans sa mise en place en 1999 d'un soutien politique local à Abidjan et d'un accord de principe à la mise en œuvre opérationnelle des résultats de l'étude.

Les recrutements dans l'étude Ditrane Plus ont eu lieu entre mars 2001 et août 2003. Le suivi des couples mère-enfant s'est poursuivi jusqu'en novembre 2005.

La Côte d'Ivoire a été traversée dès fin 1999 par une grave crise politique tout au long du suivi de cette étude. Mais l'étude Ditrane Plus a été poursuivie de manière ininterrompue, malgré les difficultés quotidiennes des acteurs de terrain. Une période particulièrement difficile, à partir d'avril 2003, nous a fait craindre que nous pourrions faire face à des ruptures de stock en lait maternisé. Dans ces conditions, il nous a semblé que la proposition des alternatives à l'allaitement maternel prolongé telle que nous la faisons (c'est-à-dire en faisant

la promotion d'une alimentation de substitution) n'était plus éthique, puisque nous n'étions plus certains d'être en mesure de fournir ce lait maternisé à toutes les femmes selon les conditions prévues par le protocole. Cela nous a donc conduit à modifier notre façon de proposer ces alternatives à l'allaitement maternel prolongé aux femmes nouvellement incluses. Afin de ne pas biaiser nos résultats, nous avons décidé de constituer une sous-cohorte, appelée cohorte scientifique, et regroupant l'ensemble des couples mère-enfant inclus de mars 2001 à mars 2003, c'est-à-dire avant cette période transitoire. Les alternatives à l'allaitement maternel prolongé ont donc été évaluées sur la base de cette cohorte scientifique.

Les sites de suivi de l'étude Ditrane Plus ont été retenus pour participer dès août 2003 à l'initiative MTCT-Plus sous la coordination de Docteur Besigin Tonwe-Gold. Le programme MTCT-Plus permet une prise en charge à vie, incluant les antirétroviraux lorsque c'est nécessaire, de personnes infectées par le VIH centré autour de la femme enceinte ou des jeunes mères (*Mitka 2002*). Les mères incluses dans l'étude Ditrane Plus ont ainsi pu être progressivement incluses dans ce programme si elles le souhaitaient afin d'être prises en charge pour leur propre santé. De même, l'ensemble des enfants infectés par le VIH dans Ditrane Plus a également pu être pris en charge par MTCT-Plus.

3.9. Mon implication personnelle dans l'étude Ditrane Plus

J'ai intégré l'équipe du projet de recherche Ditrane Plus à partir de janvier 2002 en tant que responsable du suivi, de l'analyse et de la valorisation des données nutritionnelles de cette étude. J'étais également co-responsable avec le Docteur Laurence Bequet de la gestion des évènements indésirables graves survenus chez les patients inclus dans l'étude. L'étude avait donc déjà été mise en place lors de mon implication dans le projet. J'ai néanmoins participé à la rédaction de la version révisée des questionnaires permettant un recueil plus précis de certaines données alimentaires. Mon rôle a essentiellement consisté dans un premier temps à veiller à la standardisation du recueil des données alimentaires et des constantes anthropométriques, au cours de plusieurs missions de terrain à Abidjan. Puis je me suis consacré avec le reste de l'équipe à la mise en œuvre du comité de validation des évènements cliniques au cours d'autres missions. Ma tâche consistait à réfléchir à la façon la plus juste, méthodologiquement appropriée et cliniquement valide de recueillir les évènements morbides survenus chez l'enfant dans le contexte particulier de notre projet de recherche. Tout au long

du suivi j'ai depuis Bordeaux co-assuré le relais avec Abidjan en ce qui concernait la gestion et le traitement des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Plus spécifiquement, je me suis impliqué de la façon suivante dans les études suivantes présentées dans cette thèse :

- co-réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'enquête de base présentant les pratiques d'alimentation infantile à Abidjan avant la mise en œuvre de notre étude (chapitre 4.1) ;
- réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude présentant l'acceptabilité de l'allaitement maternel exclusif suivi d'un sevrage précoce (chapitre 4.7) ;
- participation à la création des questionnaires, réalisation des interviews à Abidjan et des analyses statistiques, et rédaction du manuscrit de l'étude conduite auprès du personnel de santé (chapitre 4.8) ;
- idée originale, réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude évaluant l'adéquation nutritionnelle des aliments de complément et la mettant en relation avec la statut nutritionnel des enfants (chapitre 4.9) ;
- réalisation de la version préliminaire des analyses statistiques de l'étude évaluant l'incidence de la transmission postnatale (chapitre 4.11) ;
- réalisation des analyses statistiques et rédaction du manuscrit de l'étude présentant l'acceptabilité des pratiques contraceptives (chapitre 4.12).

Toutes ces tâches ont été effectuées sous la coordination méthodologique de Valériane Leroy et en collaboration avec l'ensemble des acteurs de l'étude Ditrane Plus, tout particulièrement avec Didier Ekouevi, Ida Viho et Laurence Bequet, cliniciens à Abidjan, et Charlotte Sakarovitch, biostatisticienne à Bordeaux.

Enfin j'ai participé aux autres études mentionnées dans cette thèse en apportant un support méthodologique ou statistique et en contribuant aux versions révisées des différents manuscrits.