

# Protocole de recherche

## Impact du soutien Nutritionnel Intégré pour les Patients Sous traitement Antirétroviral (INIPSA)

### OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

La **finalité** d'INIPSA est d'**optimiser** le processus de mise sous traitement ARV dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un soutien nutritionnel. L'**objectif principal** est d'évaluer, en comparaison des interventions non-intégrées existantes, l'**impact d'une intervention intégrée et contractuelle sur l'efficacité des ARV et sur le recouvrement de la capacité d'activité** et d'autres indicateurs de succès. L'intervention INIPSA est dite intégrée et contractuelle dans le sens où elle comprend **un volet éducation nutritionnelle** pour tous les patients, **de l'aide alimentaire** de 6 mois aux personnes éligibles sur des critères médicaux, nutritionnels et socio-économiques et à leur famille et **des stratégies de réinsertion économique**.

La **question opérationnelle principale** est de savoir si l'intervention INIPSA de prise en charge intégrée des PVVIH sous ARV, avec un volet de soutien nutritionnel et un volet de soutien au retour à l'autonomie, accélère ou non le recouvrement de la capacité d'activité. Elle est au centre d'une série de **questions opérationnelles secondaires** qui conduisent à savoir si la prise en charge intégrée :

1. améliore l'adhérence aux ARV
2. aide à gérer de meilleure manière les effets secondaires
3. améliore la réponse aux ARV (charge virale et CD4)
4. **accélère le recouvrement de la capacité d'activité (question principale)**
5. accélère le retour à une activité quelle qu'elle soit (domestique ou productrice)
6. accélère le retour effectif à l'activité productrice au sens du BIT (au moins 1h par semaine)
7. accélère le retour effectif à une activité productrice normale (plus de 35h : sortie du sous-emploi)

### SITUATION ACTUELLE DU SUJET DANS LE CONTEXTE INTERNATIONAL ET RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

#### *MALNUTRITION<sup>1</sup>, INFECTION PAR LE VIH ET ARV*

Les relations entre nutrition quantitativement et qualitativement adéquate, état immunitaire et infections sont connues depuis longtemps<sup>2</sup>. La relation entre malnutrition et infection par le VIH a été particulièrement étudiée en raison de la perte de poids parfois impressionnante (*wasting syndrome*<sup>3</sup>) qui accompagne la phase symptomatique de l'infection et les pertes de micronutriments observées. Quantitativement, il est admis que l'infection augmente les besoins énergétiques de l'adulte infecté, de 10% pour les asymptomatiques et de 20-30% pour les symptomatiques. Chez l'enfant, s'il y a perte de poids, ces chiffres s'élèvent respectivement à 50 et 100%<sup>4</sup>. Il a été clairement établi que la dénutrition, chez les personnes atteintes du VIH/SIDA, a une valeur pronostique sur la survie des malades, au-delà de la gravité propre de la maladie<sup>5</sup>.

La mise sous traitement ARV peut inverser, mais pas corriger, la perte de masse corporelle (incluant la masse musculaire) induite par l'infection au VIH, largement du fait de la baisse de réplication virale. Cependant la perte de poids reste encore un problème pour les patients sous ARV et est un facteur pronostique, dans les pays aux ressources limitées, de faible réponse à la thérapie et de mortalité<sup>6 7</sup>. En Afrique de l'Ouest, une

<sup>1</sup> On entend par malnutrition (OMS) : un apport énergétique alimentaire insuffisant (dénutrition) et une carence en micronutriments.

<sup>2</sup> Semba, R., Graham, N., Caiaffa, W., Margolick, J., Clement, L. et Vlahov, D. Interactions of **nutrition and infection**. Am. J. Med. Sci., 237: 367-403. 1993

<sup>3</sup> [www.aidonids.com/glossary.htm](http://www.aidonids.com/glossary.htm)

<sup>4</sup> OMS, Nutrient requirements for people living with HIV/Aids: Report of a technical consultation, 2003.

[Http://www.who.int/nut/documents/hivaids\\_nut\\_require.pdf](http://www.who.int/nut/documents/hivaids_nut_require.pdf)

<sup>5</sup> Dreyfus, M L., Fawzi, W., "Micronutrients and vertical transmission of HIV- 1", The American society for clinical Nutrition, 2002

<sup>6</sup> OMS, Groupe technique et de conseil en nutrition et VIH/Sida, "Nutrition and HIV/Aids, Executive summary", version préliminaire, Avril 2005.

étude réalisée par Sandle *et al.*, a montré que l'indice de masse corporelle (IMC) enregistré dans les 3 mois suivant le diagnostic de l'infection au VIH est un facteur pronostique de mortalité. Les patients avec un IMC < 16 ont 6,4 fois plus de risque de mourir qu'un individu avec un IMC > 22. Ceux avec un IMC < 18 ont 3,4 fois plus de risque de mourir que les individus avec un IMC > 18<sup>8</sup>. De plus, la mise sous traitement ARV a des implications sur le plan de l'alimentation et de la nutrition. Il existe des besoins nutritionnels spécifiques aux différents stades de la maladie, aux symptômes de la personne malade, aux traitements qui lui sont proposés et à leurs effets secondaires. S'ils ne sont pas pris en compte, grâce à une alimentation adaptée, le traitement risque d'être moins efficace, les effets secondaires plus importants donc la non observance plus élevée, et l'état nutritionnel des PVVIH se détériorera.

Qualitativement, de nombreuses études ont exploré (a) l'effet des carences nutritionnelles sur l'évolution de l'infection par le VIH, inversement, (b) l'effet de l'infection au VIH et de ses complications sur l'état nutritionnel et (c) l'effet des ARV sur l'état nutritionnel<sup>9</sup>. Des tentatives ont été faites pour tester l'apport de compléments en micronutriments. Trop d'interrogations subsistent devant les résultats divergents obtenus pour pouvoir en tirer des stratégies d'action<sup>10 11</sup>. Il est donc admis que, comme pour le reste de la population, un régime alimentaire fournissant une quantité satisfaisante des principaux micronutriments est essentiel pour la santé PVVIH<sup>12</sup>. Un grand nombre de conditions associées au VIH/Sida affectent la consommation alimentaire, la digestion et l'absorption des nutriments. Les mécanismes d'action des ARV, leurs effets secondaires et leurs conséquences sur l'alimentation du patient ont été très étudiés<sup>13</sup>. Des informations précises sont disponibles et permettent de conseiller le patient selon la nature des médicaments dont il bénéficie<sup>14,15</sup>.

### *LE SIDA EST UNE MALADIE LIÉE À LA PAUVRETÉ*

La grande majorité des familles africaines vivent dans la pauvreté : 46 % des habitants d'Afrique subsaharienne vivent dans des situations d'extrême pauvreté avec moins de 1\$ par jour<sup>16</sup>. Les ménages africains sont dans une situation tendue vis-à-vis de la satisfaction de leurs besoins alimentaires comme le montre la prévalence de la malnutrition : en Afrique subsaharienne, 204 millions de personnes sont sous alimentées<sup>17</sup> soit 33% de la population globale<sup>18</sup>.

L'infection au VIH accentue l'insécurité alimentaire et les difficultés économiques et sociales des ménages affectés<sup>19</sup>. Elle restreint les capacités humaines, productives et financières du ménage à faire face à ses besoins alimentaires, et ce d'autant plus qu'il s'agira d'un malade symptomatique. Le ménage va faire face à des dépenses supplémentaires (notamment médicales), à une charge de travail domestique accrue (soin du malade et remplacement du malade pour les tâches ménagères et autres), et à une diminution de son revenu (incapacité de travailler du malade, stigma et exclusion du travail, de la communauté...). Cette précarisation des familles affectées va d'une part être responsable d'un accès encore plus limité aux biens alimentaires, d'autre part les

---

<sup>7</sup> Zachariah R., Fitzgerald M., al.: *Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi*; AIDS 2006, 20:2355-2360

<sup>8</sup> Valid international, "A study to identify the appropriate nutritional support strategy for symptomatic HIV/AIDS infected individuals", Mars 2005.

<sup>9</sup> Evidence, lessons and recommendations for action; Durban, South Africa, 10-13 Avril 2005, <http://www.who.int/nutrition/topics/consultation> nutrition and hiv aids

<sup>10</sup> Marston B., De Bock K., Multivitamins, Nutrition, and Antiretroviral Therapy for HIV disease in Africa", The New England Journal of Medicine 351;1, Juillet 2004.

<sup>11</sup> Drain P., Kupka R., Mguni F., Fawzi W. : Micronutrients in HIV-positive persons receiving HAART; Am J Clin Nutrition 2007;85:333-45

<sup>12</sup> OMS, Groupe technique et de conseil en nutrition et VIH/Sida, "Nutrition and HIV/Aids, Executive summary", version préliminaire, Avril 2005.

<sup>13</sup> Castleman T., Seumo-Fosso E., Cogill B., "Les traitements antirétroviraux dans des contextes aux ressources limitées : implications pour l'alimentation et la nutrition", Food and Nutrition Technical Assistance, Technical Note N°7, Mai 2004.

<sup>14</sup> OMS, L'OAA, "Vivre au mieux avec le VIH/Sida, un manuel sur les soins et le soutien nutritionnels à l'usage des personnes vivant avec le VIH", Rome, 2003.

<sup>15</sup> HIV/AIDS: A guide for nutritional care and support 2004. 2nd Edition. FANTA Project. Washington DC, 2004.

<sup>16</sup> Estimation Banque Mondiale 2004

<sup>17</sup> Estimation L'OAA 2004

<sup>18</sup> Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture" (L'OAA), "L'état de l'insécurité alimentaire dans le Monde 2004".

<sup>19</sup> Bonnard, P. "HIV/AIDS Mitigation: Using What We Already Know (Technical Note 5)." Washington, D.C.: Food and Nutrition Technical Assistance Project (FANTA), Academy for Educational Development (AED), 2002.

exposer à des conduites à risque, alimentant le cercle vicieux qui lie pauvreté, nutrition et SIDA. Il est important de souligner la vulnérabilité particulièrement élevée des femmes en Afrique subsaharienne<sup>20-21</sup>.

### *EXPÉRIENCES DE SOUTIEN NUTRITIONNEL*

Les expériences de prise en charge intégrée comportant un soutien nutritionnel se sont imposées aux acteurs associatifs comme solution à l'extrême précarité des patients qu'ils traitaient mais aussi comme servant à « modérer le choc » bien connu des cliniciens de la mise sous ARV. Ce n'est pourtant que très récemment qu'une alimentation suffisante et qualitativement variée a été reconnue au niveau international comme un des éléments de la prise en charge globale dont les ARV constituent le noyau<sup>22</sup>.

Le concept de soutien nutritionnel intégré est apparu parallèlement dans les plans nationaux de lutte contre le Sida dans certains PED. Citons les exemples de Malawi<sup>23</sup>, du Kenya<sup>24 25</sup>, du Rwanda, du Mali et du Bénin. Le contenu de la ration alimentaire, si elle est nécessaire, la durée de l'appui, le mode de distribution et les services d'accompagnement psychosocial et communautaire sont le plus souvent choisis de manière pragmatique et empirique avec les acteurs locaux et on n'a pas encore identifié un moyen durable et localement approprié pour augmenter la consommation alimentaire des patients de façon à répondre aux besoins induits ou aggravés par la maladie<sup>26</sup>.

Depuis deux ans environ, certaines des interventions du PAM<sup>27</sup> ont commencé à faire l'objet d'études d'impact<sup>28</sup> mais il n'existe pas encore de publication scientifique permettant d'en chiffrer le coût consolidé, d'en préciser les modalités et d'en évaluer l'impact médical et socio-économique. Il n'existe donc pas de **modèle évalué** de prise en charge intégrée et il devient indispensable de modéliser une méthodologie d'intervention globale qui appréhende les besoins des PVVIH et prenne en compte les différents déterminants de la vulnérabilité. C'est ce que tentera de faire le projet INIPSA.

### *AIDE AU RETOUR A L'AUTONOMIE*

Ce sont les ONG, pionnières en matière de traitement par les ARV dans les PED, qui ont commencé à associer à une aide alimentaire limitée dans le temps une aide au retour à l'autonomie, dans un souci d'intervention pérenne. Au Mali, le CESAC a ainsi depuis 1996 essayé plusieurs formules avant d'adopter le principe de prêt à taux zéro pour un projet défini avec le patient et accompagné par des professionnels d'Activités Génératrices de Revenus, cautionné par l'ONG. Cette formule a abouti à une autonomisation de 70% des patients sous ARV<sup>29</sup> après remboursement des prêts consentis. Les expériences publiées<sup>30 31 32</sup> sont contrastées mais lorsque le nouveau projet est encadré dans sa définition et suivi au début de sa réalisation par des professionnels, le succès est très fréquent.

### *ANALYSE DE CONTEXTE POUR LE BÉNIN*

Le Bénin fait partie des pays les plus pauvres d'Afrique avec un PNB/hab de 175 US\$ en 2001<sup>33</sup>. Au classement IDH<sup>34</sup>, il était situé au 162e rang sur 177 pays en 2005. Le Bénin fait face à une malnutrition

<sup>20</sup> Kebede D., Retta S., "Gender, HIV/Aids and food security: linkage and integration into development interventions", Drylands Coordination Group (DCG), (2004).

<sup>21</sup> Gillespie, S.; Kadiyala, S., "HIV/Aids and food and nutrition security: from evidence to action", International Food Policy Research Institute (IFPRI) (2005)

<sup>22</sup> UNGASS, Juin 2006, Article 28

<sup>23</sup> L'OAA, Ministère de la Santé, PAM, OMS, Onusida, Unicef, Action contre la Faim, "Integration of Nutrition Support in ART Scale up Plan, Concept paper", 2005.

<sup>24</sup> Programme Alimentaire Mondial, "Getting started: WFP support to the prevention of mother to child transmission of HIV and related Programmes", Octobre 2004.

<sup>25</sup> Programme Alimentaire Mondial, Haut Comité aux Réfugiés, "Integration of HIV/AIDS activities with food and nutrition support in refugee settings: specific programme strategies", Décembre 2004.

<sup>26</sup> OMS, Groupe technique et de conseil en nutrition et VIH/Sida, « Nutrition and HIV/Aids, Exeutive Summary », version préliminaire, Avril 2005

<sup>27</sup> Programme Alimentaire Mondial, cosponsor de l'ONUSIDA

<sup>28</sup> Résultats préliminaires de l'étude Renewal au Kenya (2006) [www.ifpri.org/renewal](http://www.ifpri.org/renewal)

<sup>29</sup> Communication personnelle d'Aliou Syla, directeur du CESAC jusqu'à fin 2005

<sup>30</sup> Gisha Mugisha and All ; Food security, poverty and HIV/AIDS, D47, Toronto Canada, 13-18 Août 2006

<sup>31</sup> Ndayisaba D. And All ; Income generating activities in caring for destitute families affected by HIV/AIDS in Rwanda, WEPDE06, Toronto meeting, 13-18 Août 2006

<sup>32</sup> Thube C., Omuondo D. ; Economic mitigation of HIV/AIDS through microfinancing credit system ; WEPDE2, Toronto conference, 13-18 Août 2006

<sup>33</sup> Estimation Banque Mondiale

<sup>34</sup> Indice de développement humain.

protéino-énergétique endémique<sup>35</sup>. Cette situation a notamment pour causes l'insuffisance des vivres et des ressources ainsi que l'inadéquation des pratiques alimentaires<sup>36</sup>. En milieu urbain, l'alimentation absorbe 45% du revenu moyen annuel et en milieu rural, 68%<sup>37</sup>. Pour apporter des éléments de solution, le gouvernement souhaite que les partenaires au développement, dans leur politique de lutte contre la pauvreté, mettent en place des programmes ayant des objectifs d'ordre nutritionnel en vue d'améliorer la sécurité alimentaire des ménages.

Le premier cas de VIH/SIDA notifié au Bénin a été enregistré en 1985<sup>38</sup>. En 2005, le nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA était estimé à 87.000<sup>39</sup> dont 14.500 avaient besoin d'un traitement par les anti-rétroviraux (ARV). Le traitement par les ARV est gratuit depuis décembre 2004 dans les 48 sites de traitement agréés par le Programme National de lutte contre le Sida (PNLS). Le nombre de patients sous ARV est en constante progression et a atteint 7480 en décembre 2006. Cotonou, capitale économique du pays, héberge 65%<sup>40</sup> des bénéficiaires et les autres 35% des PVVIH sous ARV vivent dans le reste du pays, dans des zones plus déshéritées.

La réponse nationale concertée s'organise aujourd'hui autour d'un Cadre Stratégique National 2006-2010 élaboré par le Comité National de Lutte contre le Sida (CNLS). Le volet 'prise en charge nutritionnelle' figure dans ce cadre stratégique, dans la requête du 5<sup>e</sup> round du Fonds Mondial, ainsi que dans le projet soumis en Janvier 2007 à la Banque Mondiale (MAP 2).

## ACTIVITÉS ANTÉRIEURES DE L'ÉQUIPE DANS LE DOMAINE ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES ÉVENTUELS<sup>41</sup>

L'équipe INIPSA a réalisé une enquête préliminaire au Bénin et dans trois autres pays d'Afrique (Sénégal, Mali et Burundi) en octobre-novembre 2005. Cette enquête<sup>42</sup> avait pour objectif de :

- Recueillir l'information médicale de base au niveau des registres d'accueil des centres de traitement afin de décrire les **flux de nouveaux patients** mis sous ARV ;
- **Évaluer l'état socio-économique, médical et nutritionnel** d'un échantillon de patients sous traitement ARV à l'aide d'une enquête par questionnaire, ainsi que leur perception de la façon dont ils reçoivent les différentes composantes de la prise en charge globale ;
- Connaître par une **approche qualitative** le point de vue du personnel (tant soignant qu'associatif) des sites de traitement sur la **prise en charge globale**, identifier ses composantes locales et observer sa mise en œuvre, en particulier les modes de soutien nutritionnel quand ils existent.

L'Enquête 1-2-3<sup>43</sup> Cotonou menée en 2001 a été choisie comme étude de référence étant donné qu'elle avait utilisé une méthodologie de collecte de données socio-économiques identique. La description de la population sous ARV au Bénin, par comparaison avec la population de référence, a permis de constater que les enquêtés ont des profils démographiques spécifiques (**responsabilités familiales plus importantes**) avec une plus grande vulnérabilité économique, cherchant à travailler malgré un taux de sous-emploi très élevé, avec une faim fréquente et une forte demande d'aide pour l'autonomisation. En comparant les résultats quantitatifs des 4 pays étudiés, on constate que du point de vue tant des caractéristiques socioéconomiques, démographiques, que de santé, c'est au Bénin que la population enquêtée se distingue le plus de la population de référence, avec une instabilité, une marginalité et une souffrance physique et psychologique plus importante. En somme, tous ces constats sont autant d'appels pour mettre en place une intervention intégrée avec un volet nutritionnel pendant une période définie accompagné d'aide au retour à l'activité.

<sup>35</sup> Commission Nationale pour le Développement et la lutte contre la pauvreté (CNDLP), Document de stratégie de réduction de la pauvreté au Bénin 2003-2005, 2002, p 49.

<sup>36</sup> CNDLP, idem.

<sup>37</sup> Etude sur les conditions de vie des ménages ruraux, MAEP, DANIDA, PNUD, 2001.

<sup>38</sup> PNLS, Rapport de surveillance de l'infection à VIH et de la syphilis au Bénin, 2003

<sup>39</sup> ONUSIDA Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 2006.

<sup>40</sup> PNLS.

<sup>41</sup> Strauss A., Bocquier P., Cherabi K., Diasolua Ngudi D., Salomon C.; Socio-economic characteristics and well-being of patients receiving free ARVs in 4 African countries, MOPE0655, Toronto meeting, 13-18 Août 2006

<sup>42</sup> Rapport de l'enquête préliminaire au Bénin, janvier 2006 (disponible sur : [http://www.dial.prd.fr/dial\\_suivievaluation/PDF/benin.pdf](http://www.dial.prd.fr/dial_suivievaluation/PDF/benin.pdf)).

<sup>43</sup> À la demande de l'Union économique monétaire ouest africaine (UEMOA), une série d'enquêtes sur le marché du travail et le secteur informel ont été réalisées en 2001 - 2003, dans sept pays de cette région, par les instituts nationaux de statistique sous la conduite conjointe d'experts d'AFRISTAT et d'économistes de l'IRD/ DIAL. Les premiers résultats offrent des chiffres précis, inédits et homogènes sur le marché de l'emploi et le secteur informel dans la principale ville de chaque pays (Fiche d'actualité scientifique de l'IRD N°218, janvier 2005, disponible sur : <http://www.ird.fr/fr/actualites/fiches/2005/fiche218.htm>).

## PROGRAMME DE RECHERCHE ET MÉTHODOLOGIES UTILISÉES

### *HYPOTHÈSE DE TRAVAIL*

L'intégration des différentes composantes de la prise en charge (médicale, nutritionnelle, psychosociale) et sa nature contractuelle sont plus efficaces pour le retour à une activité normale des PVVIH que la prise en charge à la carte et non-coordonnée, sans échéance précise.

### *PRINCIPES ET MODALITÉS DE L'INTERVENTION ÉVALUÉE*

Les **bénéficiaires** d'INIPSA sont toutes les personnes infectées par le VIH, démarrant un traitement anti-rétroviral dans le cadre du programme de prise en charge globale, dans les centres de traitement sélectionnés, et leurs familles. Les personnes vivant avec le VIH et leur famille déjà prises en charge dans le programme d'appui nutritionnel du PAM ou d'autres partenaires dans les sites de prise en charge **continueront de bénéficier de cet appui**, même s'ils n'appartiennent pas à l'échantillon de l'étude. Enfin, les patients ne faisant pas partie de l'échantillon de l'étude sur les sites d'intervention, mais dont l'état nutritionnel et/ou socio-économique l'exigera bénéficieront également de l'appui nutritionnel.

### **Éducation nutritionnelle et conseil nutritionnel aux PVVIH**

L'éducation nutritionnelle et le counselling seront menés simultanément à l'assistance alimentaire avec une attention particulière sur l'utilisation appropriée du paquet fourni par l'assistance alimentaire, afin d'assurer une utilisation, une préparation et un stockage appropriés des aliments. La formation de tous les formateurs (personnel de santé, travailleurs sociaux, membres d'ONG) à l'éducation nutritionnelle a eu lieu fin 2006, dans le cadre d'un partenariat réunissant le département nutrition du ministère de la santé, le PAM Bénin et le GIP ESTHER. Les formateurs ont pour objectif de former, depuis mars 2007, le personnel de santé 'chargé de nutrition' et les acteurs associatifs dans les sites de prise en charge et de traitement. L'éducation nutritionnelle et le counselling comprennent les sujets suivants : 1) Changement des habitudes alimentaires pour améliorer l'état nutritionnel, le statut immunitaire et le bien-être global, prévenir carences nutritionnelles, perte de poids et de masse maigre, réduire le risque des complications morbides, maximiser l'efficacité des traitements et réduire ses effets secondaires ; 2) Sécurité sanitaire des aliments et de l'eau afin de minimiser les risques d'infection ; 3) Alimentation saine et équilibrée. Les démonstrations alimentaires et culinaires, et les repas communautaires utilisant des aliments locaux disponibles sont organisés au cours des sessions d'éducation nutritionnelle dans les sites de traitement si le contexte le permet.

### **Aide alimentaire aux PVVIH : composition du panier alimentaire et modalités de distribution**

Le rôle de l'assistance alimentaire est de compléter les aliments disponibles localement, en particulier les fruits et les légumes. L'aide sera fonction des besoins nutritionnels du patient, du stade de la maladie et de l'existence éventuelle de maladies ou d'infections intercurrentes. Un apport nutritionnel adéquat peut être assuré avec la prise quotidienne de repas équilibrés et suffisants composés d'un aliment de base (tel que riz, maïs, millet, pommes de terre, cassave, banane plantain ou yam) avec des légumes secs (haricots, pois), des noix et de la pâte d'arachide, de la viande, de la graisse et de l'huile, des fruits et des légumes frais. Il n'existe pas d'argument scientifique, dans l'état actuel des connaissances, pour recommander des doses élevées de micronutriments chez les personnes infectées par le VIH. Une personne infectée par le VIH suivie en ambulatoire recevra une ration journalière de 1300 Kcal/personne/jour, soit 54 % de 2400 Kcal (besoins énergétiques moyens d'un adulte au Bénin), comprenant de la CSB enrichie en micronutriments, du maïs, des haricots, de l'huile végétale fortifiée en vitamine A, selon le protocole local du PAM. L'intervention comporte :

- Approvisionnement des magasins départementaux du PAM desservant les sites concernés en produits alimentaires. Le PAM bénéficiera des mécanismes déjà mis en place avec la Direction de la Nutrition du Ministère d'Etat Chargé de la Planification et du Développement (DN/PAM du MCPPD) chargée de la coordination et de la gestion logistique de la distribution des denrées en étroite collaboration avec le PAM, les structures sanitaires et les associations nationales agissant comme partenaires dans ce projet. Le budget du PAM comprend la participation aux coûts logistiques (stockage, transport, distributions), la fourniture de services de personnels à plein-temps, les déplacements et les autres frais divers dont le suivi-évaluation. La contrepartie financière et logistique du gouvernement béninois est un élément qui concourt à la pérennisation du projet après le retrait du PAM. Les livraisons dans les sites de traitement ARV sont trimestrielle, mais la distribution aux patients est mensuelle.
- Distribution des vivres dans les structures de prise en charge des PVVIH au prorata des bénéficiaires identifiés, à partir d'**au moins 3 critères parmi 6 critères d'éligibilité à l'aide alimentaire opérationnels** : un critère anthropométriques (IMC < 18,5 ; périmètre brachial < 23 cm), un critère

d'insécurité alimentaire (stock de nourriture de base disponible < 3 jours, dépendance alimentaire > 50% des besoins) et un critère socio-économiques (pas d'activité rémunérée, < 30% d'enfants scolarisés parmi les enfants de 6-12 ans à charge).

- une distribution des rations aux familles affectées soit par a) des rations complètes pour le malade hospitalisé et une personne accompagnante ; soit par b) des rations journalières supplémentaires pour les ménages affectés.

**Tous les bénéficiaires identifiés seront informés qu'ils recevront des rations alimentaires durant 6 mois.**

Les patients vivant en famille recevront une ration familiale, selon la taille de la famille, pour un maximum de 5 personnes. Les malades hospitalisés recevront des rations quotidiennes complètes, soit 2470 kcal (homme) et 2370 kcal (femme).

Le **maintien de l'aide alimentaire au-delà de 6 mois** se fera sur la base des mêmes critères cités ci-dessus. Si la PVVIH n'a pas rempli ces critères à l'échéance de 6 mois, cela sera identifié comme un échec et elle continuera de recevoir l'aide alimentaire.

### **Favoriser le retour à une vie productive**

Le but d'INIPSA est de non seulement **pourvoir aux besoins immédiats** mais aussi **d'assister les PVVIH et leurs familles pour leur permettre un retour à la vie productive**. Les associations de PVVIH et les autres associations communautaires joueront un rôle important dans la définition et la mise en œuvre des activités de réhabilitation. Grâce aux différentes mesures et actions dans le cadre du projet, un filet de sécurité doit se mettre en place pour permettre aux individus, aux ménages et aux communautés d'accroître leurs biens et d'améliorer leur sécurité alimentaire.

L'étude préliminaire menée fin 2006 destinée à faire l'inventaire des structures d'AGR et de micro-crédit existant au Bénin a permis de tirer le meilleur parti des succès et échecs répertoriés et d'établir un cahier des charges pour une institution d'aide la création d'activité génératrice de revenu (AGR) et de micro-crédit. Dès l'inclusion dans l'étude, un bilan de la situation économique et sociale des patients et de leur famille sera établi par cette institution afin de définir les solutions envisagées pour un retour à l'autonomie économique et une meilleure sécurité alimentaire. Ensuite un dispositif ad hoc d'aide au retour à l'autonomie sera mis en place comprenant, selon les cas, une formation professionnelle, des micro-crédits pour développer une activité génératrice de revenu (minimum 50 000 FCFA au taux de 0%), une aide à la recherche d'emploi ou à l'octroi d'allocations. Le nombre maximum de bénéficiaires est estimé à 300 dans une douzaine de sites qui feront l'objet de l'intervention et de son suivi. Cependant, les autres patients qui fréquentent cette douzaine de sites de traitement, soit un effectif potentiel de 2000 à 2500 patients, seront également éligibles à un soutien AGR s'ils en expriment le besoin même s'ils ne font pas partie de la cohorte suivie. Le projet prend en charge les coûts de formation et de suivi des PVVIH (un dossier sera tenu pour chaque bénéficiaire, avec des informations dûment datés : entretiens, échéancier, activités, difficultés rencontrées, ajustements opérés, etc.), mais pas les micro-crédits octroyés aux patients, qui feront l'objet d'une convention dans le cadre des programmes internationaux d'aide aux PVVIH (MAP 2 et Fonds Mondial).

### *L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE*

**L'intervention (éducation nutritionnelle, aide alimentaire et activités génératrices de revenu) est définie de manière homogène** selon des principes convenus à l'avance par les différents partenaires et en fonction des contraintes de moyens et de conditions d'accueil par les sites. Le Comité de pilotage veillera à l'harmonisation des différentes composantes de l'intervention et à la coordination avec les chercheurs, les autorités nationales et les financiers.

Sous la **codirection des deux responsables scientifiques**, le **Coordinateur national de la collecte** des données du projet INIPSA au Bénin assurera les activités de coordination de la collecte, de correction et d'analyse de base des données longitudinales auprès de patients dans une vingtaine de centres de traitement dans le pays. Un **bureau d'études** a été sélectionné (le BASP'96) et sera en charge de l'organisation logistique (contrôle et réunion de coordination avec les enquêteurs), de la programmation de la saisie et des contrôles de cohérence (logiciel CS-PRO) et des analyses descriptives. Il participera également aux réunions de coordination avec l'ensemble des partenaires ainsi qu'à la restitution des résultats.

Pour **garantir l'indépendance de la collecte** sur le terrain, une **équipe d'enquêteurs** sera recrutée et formée indépendamment des personnels des sites et sera placée dans les sites avec deux tâches principales : **saisir les données des dossiers médicaux** des patients recueillies par les personnels de santé (médecin, infirmier) à l'aide du logiciel ESOPE (qui a été choisi par les autorités nationales de lutte contre le sida comme norme

pour l'ensemble du Bénin), et **enquêter les patients** sur le site à l'aide d'un questionnaire et saisir ce questionnaire.

Pendant le suivi de cohorte, les visites médicales des patients sous ARV se feront normalement selon les procédures recommandées par le manuel de « Politique, normes et procédures pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Bénin » (2005), à J0 (première prise), J14, M1, M4, M8, M12 et M16. En revanche, le suivi des patients par questionnaire se fera à M0, M1, M2, M3, M5, M7, M9, M12, M15. La distribution de nourriture devra être normalisée (tous les mois de M0 à M6) dans le groupe INIPSA avant même l'intervention pour ne pas introduire de distorsion. L'éducation nutritionnelle se fera dans les premières semaines de traitement. Le soutien économique se fera de manière plus continue et dépendra des besoins exprimés par les patients. Son déroulement fera l'objet de questions spécifiques dans le questionnaire administré aux patients et les informations dossiers de l'institution de micro-crédit seront également saisies. L'ensemble de ces informations sera apparié par un **numéro d'identification unique du patient, dans le respect de l'anonymat.**

Les vérifications de cohérence de données se feront au fur et à mesure de la centralisation des différentes sources de données. Les premières analyses exploratoires pourront avoir lieu 6 mois après le début de la collecte, mais les premières analyses seront publiées 12 mois après le début des opérations de collecte et porteront sur les 9 premiers mois de suivi (il faut en effet tenir compte des trois mois de constitution des cohortes et du temps d'analyse). Les analyses définitives seront publiées 18 mois après le début des opérations dans un rapport de synthèse. Des analyses plus approfondies feront l'objet d'autres publications.

#### *LES MÉTHODES UTILISÉES : PRINCIPES DE L'ÉVALUATION D'IMPACT*

**L'évaluation d'impact diffère de la simple évaluation de la bonne mise en œuvre du protocole.** Elle s'attache à prouver scientifiquement que l'intervention a eu l'effet désiré sur la population cible, à mettre en avant les conséquences (négatives ou positives) non prévues de l'intervention et à en évaluer le coût réel. Seuls ces éléments permettront de savoir si le passage à l'échelle nationale ou internationale est pertinente et possible. Sans évaluation d'impact, le résultat de l'intervention peut être surestimé, contre-productif ou simplement trop coûteux.

Pour prouver de manière scientifique que l'intervention a les effets voulus sur la population cible, il faut **constituer un groupe de comparaison**, avec les mêmes caractéristiques que la population cible mais où l'intervention n'a pas lieu ou selon des modalités différentes. Cela permet de savoir si les effets de l'intervention lui sont attribuables ou dus au choix de la population cible (biais de sélection).

Les patients dans le groupe de comparaison continueront à bénéficier des aides dont ils bénéficiaient avant. Il est évidemment impensable de soustraire les patients de l'aide qu'ils reçoivent ou comme dans les essais cliniques, de la remplacer par un placebo. Ainsi, **le groupe de comparaison n'est pas un groupe sans aide nutritionnelle pour des raisons éthiques, mais un groupe avec des aides hétérogènes et non nécessairement intégrées comme le sera le paquet INIPSA.** Le tirage doit se faire au niveau des centres et non pas au niveau des patients pour des raisons **éthiques** (il est impossible d'expliquer aux patients que pour une étude, ils seront assignés au hasard à un type d'aide plutôt qu'à un autre : certains risquent de se sentir discriminés, surtout s'ils ne bénéficient pas de la 'nouvelle' intervention qui pourrait être perçue, même à tort, comme étant la meilleure), d'**organisation et de gestion** (en supposant que les patients acceptent le protocole dans un même centre, il serait difficile de gérer deux types de prise en charge globale en même temps) et de **risque de 'propagation statistique'** (les patients ne se comportent pas indépendamment les uns des autres et de leur environnement, ils interagissent et peuvent partager les bénéfices de l'intervention avec leur entourage : si deux interventions coexistent dans une même communauté, l'analyste ne pourra pas distinguer l'effet net de la nouvelle prise en charge car la communauté environnante reçoit les effets des deux interventions).

Pour toutes ces raisons, il n'est pas possible de tirer au sort les patients dans un même site mais il est possible de **procéder au tirage au sort des sites** de traitement à partir d'une liste de sites éligibles, sachant qu'après l'intervention, toutes les personnes qui ont participé à l'étude, dans les deux groupes, bénéficieront d'une intervention de meilleure qualité. Il faut en outre rappeler que **l'intervention ne porte pas sur le traitement médical** dont bénéficient tous les patients, avant, pendant et après l'étude. Seuls les centres de traitement qui satisfont aux critères de la prise en charge tels qu'édictees par le PNLS sont éligibles à l'étude. Les conditions de **confidentialité** sont celles qui sont appliquées dans le pays et toutes les données de l'étude sont anonymisées. Les **représentants des sites de traitement et des associations** font partie du comité de pilotage du projet.

Enfin, une **restitution des résultats** de la recherche sera faite aux centres, participants ou non de l'étude, et la version publiée du rapport final sera disponible dans tous les centres.

#### *CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DES CENTRES*

Les sites de prise en charge et de traitement éligibles, c'est à dire, d'une part opérationnels dans la mise en œuvre des protocoles nationaux de prise en charge et de traitement, d'autre part recevant un flux suffisamment important de nouveaux patients (de façon à ce que les patients de l'étude soient recrutés en trois mois au plus), ont été identifiés avec le PNLS. Les critères d'éligibilités retenus sont les suivants :

- Les sites doivent être accrédités par les autorités nationales et doivent suivre les recommandations nationales dans le cadre de la lutte contre le VIH/Sida.
- ARV gratuits et disponibles sur place ou dans une pharmacie à proximité sans rupture d'approvisionnement.
- Médicaments de base pour les infections opportunistes les plus fréquentes disponibles et gratuits.
- Analyses biologiques standard gratuites.
- Avoir au moins un médecin et une infirmière ou un assistant social.
- Avoir au moins une association de PVVIH travaillant avec le centre.
- Accord du centre pour participer au projet INIPSA et sur le protocole d'intervention avant la randomisation (tirage aléatoire des centres) et indépendamment du résultat de cette randomisation.
- Le centre doit être capable d'inclure au moins 20 nouveaux patients éligibles pour les ARV par trimestre, naïfs de tout traitement (voir explication ci-dessous).

En pratique, les sites retenus pour l'étude INIPSA par le PNLS remplissent la plupart des critères. Il faut néanmoins noter que, en dehors du cotrimoxazole, la plupart des autres médicaments pour la prophylaxie des infections opportunistes ne sont que rarement disponibles et que certains examens biologiques ne sont pas toujours disponibles non plus dans certains centres de traitement (voir section « Conditions de mise en place de la recherche et indications précises sur sa faisabilité » plus loin).

#### *DESCRIPTION ET CONDITIONS D'OBTENTION DES MATÉRIAUX BIOLOGIQUES ET CONSTITUTION DE COLLECTION DE MATÉRIAUX BIOLOGIQUES*

Les matériaux biologiques seront recueillis dans le cadre du suivi normal des PVVIH, tel que prévu par la « Politique, Normes... au Bénin » (2005). Cependant, les recueils (notamment en CD4) seront plus fréquents pour les besoins de l'étude. Aucune analyse supplémentaire par rapport aux normes n'est prévue. Aucune collection de matériaux biologiques n'est prévue, hormis dans le cadre du suivi normal des PVVIH.

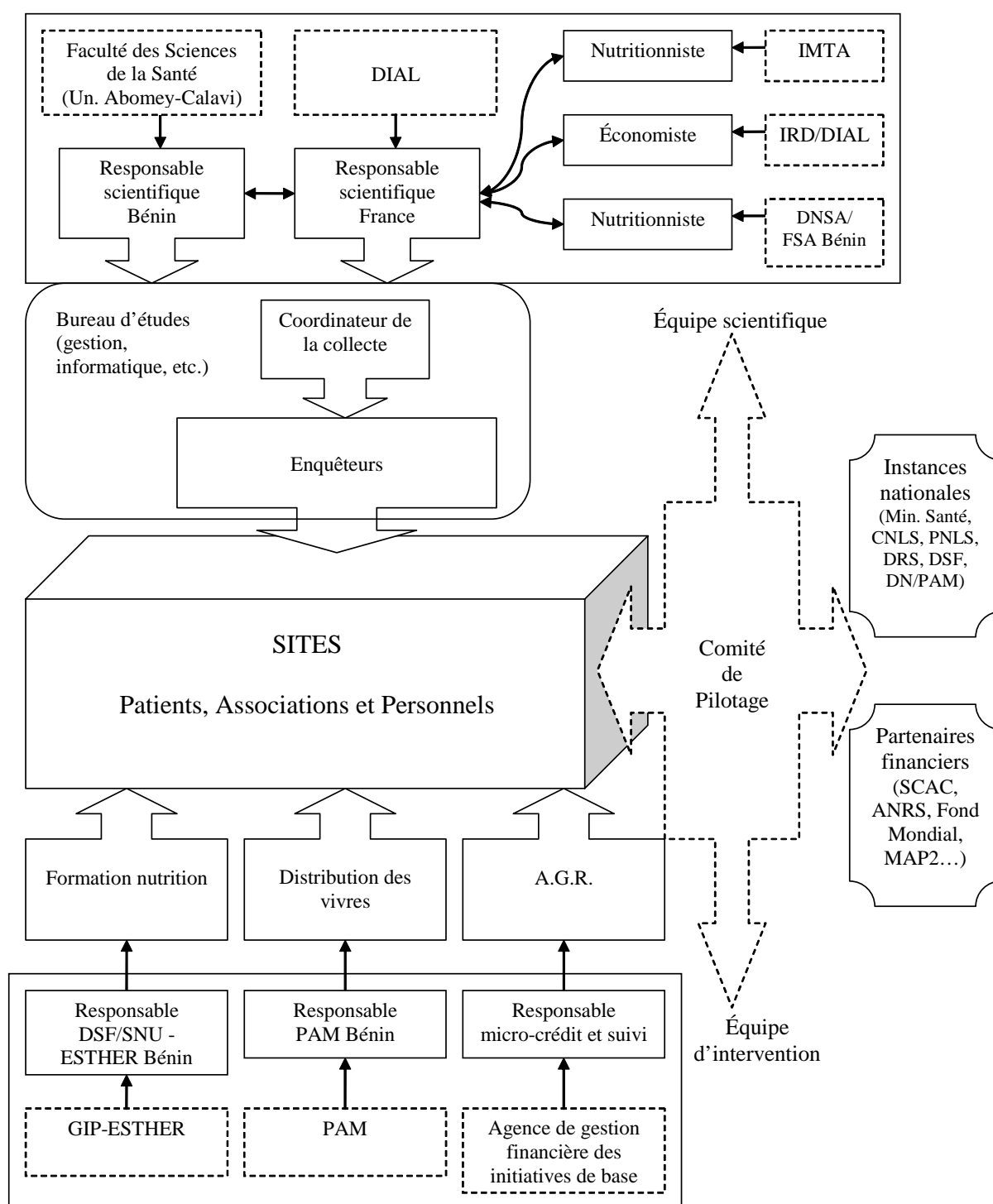
#### *L'IMPLICATION DE CHAQUE PERSONNE DANS LA RECHERCHE*

L'équipe d'intervention est menée par trois responsables nommés par les institutions responsables, l'un pour l'éducation nutritionnelle (ESTHER), l'autre pour la distribution alimentaire (PAM-Bénin) et le dernier pour le soutien économique (agence de gestion financière des initiatives de base pour le suivi des AGR). Cette dernière institution sera choisie sur appel d'offre sur une liste restreinte d'intervenants dans le domaine au Bénin. L'organigramme du projet INIPSA dans ses composantes recherche et intervention figure ci-dessous. L'ensemble des activités des diverses institutions responsables est **coordonné par un comité de pilotage**, présidé par le Prof. Flore Gangbo, Professeur à la FSS, Ministre de la santé, composé des 18 représentants suivants :

* 1 représentant du MF PSS,	* 1 représentant de la DN/PAM,
* 1 représentant du CNLS	* 1 représentant du PNLS
* 1 représentant de la Direction de la Recherche en Santé,	* 1 représentant du Réseau des associations des PVVIH,
* 2 représentants des structures de prise en charge	* 1 représentant du PAM-Bénin,
* 1 représentant du GIP-ESTHER	* 1 représentant de l'institution de soutien aux AGR (institution de micro-crédit),
* 1 représentant du SCAC	* 1 représentant de l'ANRS
* 1 représentant de la Faculté des Sciences de la Santé (Université d'Abomey-Calavi)	* 1 représentant de la Faculté des Sciences Agronomique (Université d'Abomey-Calavi)
* les 2 responsables scientifiques du projet, ou leurs représentants	* le coordinateur du projet ou son représentant



## Organigramme du projet INIPSA (recherche et intervention)



Ce comité se réunira deux fois par an et aura pour rôle de faciliter la circulation de l'information entre les parties prenantes. Il permettra d'évaluer l'efficacité du projet et recommandera éventuellement les réorientations nécessaires. Le secrétaire du Comité de pilotage a été désigné pour faire coordonner les échanges entre les membres du Comité.

L'équipe scientifique est menée par un responsable scientifique Bénin et par un responsable scientifique France, chacun sous la tutelle de leur organisme de recherche (respectivement la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi et l'Unité de recherche DIAL de l'Institut de recherche pour le développement - IRD). Ils sont épaulés par des partenaires scientifiques sur des thématiques particulières. Les responsabilités thématiques sont déclinées au tableau suivant :

Nom du Responsable	Titre et appartenance	Laboratoire ou service	Responsabilité	Répartition thématique
Labo A : BOCQUIER P.	CR, Docteur en démographie	IRD / DIAL	Responsable scientifique France	Socio-démographique
Labo B : ZANNOU M.	Maître-assistant, médecin interniste	Fac Sc. de la Santé (Univ Abomey-Calavi)	Responsable scientifique Bénin	Médicale
Labo C: post-doc supervisé par P. KOLSTEREN	Post-doctorant en nutrition	IMTA	Co-responsable enquête nutritionnelle	Nutritionnelle
Labo A: NORDMAN Ch.	CR, Docteur en économie	IRD / DIAL	Responsable analyse économique	Économique
Labo D: doctorant sous la super-vision de R. DOSSA	Doctorant en nutrition	Fac des Sc. Agronomiques	Co-responsable enquête nutritionnelle	Nutritionnelle
Labo E : STRAUSS A.	Prof., Docteur en médecine	Unité VIH-Sida PAM, Rome	Co-Responsable analyse médicale	Médicale
Lab F : RAGUIN G.	Docteur, Responsable médical	ESTHER	Co-Responsable analyse médicale	Médicale

### LA NATURE ET LES CONDITIONS D'OBTENTION DES DONNÉES

La collecte des données commencera par une enquête de référence, au moment de la mise sous ARV. Le personnel des sites examineront leurs patients avant la mise sous ARV (M0), mais pour le programme, il sera nécessaire que cet examen se fasse selon un protocole commun dans tous les sites participant au projet (INIPSA et comparaison). Les patients seront suivis aux dates suivantes : M0, M1, M2, M3, M5, M7, M9, M12, M15. L'enquêteur travaillera sur le site pour pouvoir rencontrer les patients à chaque fois qu'ils s'y rendent pour prendre leurs ARV ou pour d'autres raisons. La collecte des données n'est pas un travail à temps plein, l'enquêteur devra aussi saisir les données des dossiers patients sous le logiciel ESOPE.

Nous rappelons que **l'intervention n'est pas un essai clinique**. Les questionnaires et les dossiers seront anonymes. Une demande de **consentement éclairé** sera présentée au patient pour donner son accord. Le patient ne signera pas cette demande car cela viendrait en contradiction avec la condition d'anonymat. Cette demande est signée par l'enquêteur après qu'il en ait lu et expliqué le contenu (voir procédure de consentement en fin de document).

En plus de l'examen médical, un **questionnaire individuel** recueillera les caractéristiques démographiques (sexe, date de naissance, statut matrimonial, nombre d'enfants à charge), sociales (lieu de naissance, lieu de résidence, religion, nationalité, ethnie) et d'éducation (au moment de la mise sous traitement ARV) des patients éligibles. Ce questionnaire comprend également un module retraçant la vie génésique des enquêtées.

Un **questionnaire de suivi** recueillera les évènements démographiques, sociaux et économiques ainsi que des données sur les problèmes de santé physique ou psychologique survenus entre deux passages, les habitudes alimentaires et l'aide alimentaire, la participation à une AGR et d'autres informations pertinentes à chaque étape du suivi. Le bilan nutritionnel est nécessaire pour évaluer les apports énergétiques (rappel sur une semaine), les habitudes alimentaires, la connaissance et les croyances en matière de nutrition, les sources d'approvisionnement, les problèmes de santé, etc. Le retour à l'autonomie étant un processus progressif, il sera mesuré à l'aide de techniques de mesure de l'utilisation du temps (questionnaire 4 derniers jours) et du statut d'activité productive et non-productive (questionnaire activité, emploi et chômage).

Les **analyses biologiques** de laboratoire seront effectuées indépendamment de l'entretien et les résultats seront enregistrés dans le dossier personnel médical du patient. Les tests biologiques seront faits selon les prescriptions du médecin en charge du suivi médical (CD4, et, dans certains centres, charge virale, dosage de l'hémoglobine).

Pour le **bilan anthropométrique** nous utiliserons les indicateurs les plus communément utilisés pour l'évaluation nutritionnelle, l'**Indice de Masse Corporelle**<sup>44</sup> ainsi que le **pli cutané**<sup>45</sup>. Ces deux mesures sont peu coûteuses (ne nécessitant qu'une toise, une balance et un ruban millimétré disponibles dans tous les sites de prise en charge et de traitement) et participent de l'identification des personnes ayant besoin d'une aide alimentaire ainsi que du suivi de leur évolution.

<sup>44</sup> IMC = poids (kg) / taille (m)<sup>2</sup>, IMC normal : 18,5 ≤ BMI ≤ 25, sous-nutrition définie par l'OMS pour un IMC < 18,5

<sup>45</sup> mesure de la circonférence de l'avant bras, risque nutritionnel à < 23 cm

## ÉCHÉANCIER DE LA RECHERCHE, RÉSULTATS ET RETOMBÉES ATTENDUS

### ÉCHÉANCIER

La mise en place de l'éducation nutritionnelle a débuté fin 2006, et prend fin avec les formations sur sites en mars 2007. La distribution alimentaire, en pratique depuis plusieurs années, nécessite que les critères d'inclusion à l'aide alimentaire soient harmonisés dans les sites INIPSA (la moitié des sites éligibles tirés au sort) avant le début de la collecte. L'institution de mise en place des AGR et des micro-crédits opérera aussi dans ces sites environ au même moment. La formation des enquêteurs et la collecte débutera en juin 2007. Les cohortes seront constituées de juin à septembre 2007 et le suivi se poursuivra jusqu'en décembre 2008. Un premier rapport d'analyse sera publié après 9 mois de suivi en juillet 2008, et le rapport final, synthétisant les résultats et donnant les principales recommandations et stratégies préconisées, début 2009, à l'occasion d'un séminaire international.

### ANALYSE

Les techniques classiquement utilisées en épidémiologie, en démographie et en économie seront utilisées pour les données de type quantitatif. Un premier travail descriptif sera mené pour mesurer l'impact brut du programme INIPSA sur l'état physique et psychologique des patients, ainsi que sur leur autonomie sociale et économique après 9 mois de suivi. Il s'agira en particulier de comparer à l'aide des analyses de durée (*survival / duration time analysis : Kaplan-Meier estimates*)<sup>46</sup> le temps de retour à une capacité normale d'activité (principal critère de jugement du succès de l'intervention), et le pourcentage des patients capables de travailler à l'issue de la prise en charge nutritionnelle (6 mois). Cet effet brut peut être attribué aux changements observés depuis la mise en place du programme pris dans leur ensemble (effets du programme, effets extérieurs, effets du protocole).

Le tirage aléatoire des centres de traitement où sera menée l'intervention INIPSA permet en principe d'éviter un biais de sélection dans l'évaluation de cet effet brut. Une différence significative sera une première indication de l'efficacité du paquet INIPSA. Cependant, pour mesurer les effets nets des composantes du paquet (c'est-à-dire toutes choses égales par ailleurs) et pour contrôler les biais d'un tirage des centres forcément moins satisfaisant qu'un tirage auprès des individus, il est nécessaire de recourir aux analyses statistiques de régression paramétrique ou semi-paramétrique (*event history analysis : semi-parametric / parametric proportional hazard models*)<sup>47</sup>. Le recours à de nombreuses variables explicatives dépendantes du temps permet le contrôle de nombreux facteurs confondants et de confirmer les résultats bruts. Ainsi, nous pourrions déterminer, toutes choses égales par ailleurs, quelle composante, ou combinaison de composantes, des paquets proposés aux patients sont les plus efficaces pour un retour à l'activité et à l'autonomie. Nous pourrions également mesurer les effets respectifs des facteurs exogènes (type de centre, environnement socioculturel...) et des facteurs endogènes au traitement (composantes et type de prise en charge) sur ce retour à l'activité et à l'autonomie. Pour consolider les résultats des modèles de durée classiques, d'autres techniques telles que l'appariement par les scores de propensité (*propensity score matching*)<sup>48</sup> ou les modèles de sélection pourront aider à vérifier la robustesse des analyses des différences de traitement entre les patients et des effets des caractéristiques propres à ces patients. Pour toutes ces analyses, le logiciel Stata sera utilisé.

### RÉSULTATS ATTENDUS ET MESURÉS

Les principes de l'analyse (descriptive et modélisatrice) seront appliqués à quatre types d'indicateurs qui permettront de répondre à chacune des 7 questions citées plus haut (voir section 'Objectifs du projet de recherche') :

**Indicateurs d'interaction entre la composante nutritionnelle d'INIPSA et les résultats du traitement ARV :** mesures anthropométriques (IMC, périmètre brachial), dosages biologiques (CD4, charge virale VIH, hémoglobine), historiques alimentaires (fréquence des repas, historique des dernières 24 heures ou des trois derniers jours, score de perception de faim), co-morbidités ou infections opportunistes. Ces mesures permettront de mesurer l'amélioration éventuelle qu'apporte le paquet INIPSA au : Maintien, prise ou perte de poids ; Maintien, augmentation ou diminution de l'IMC (seuil de 18,5) ou du périmètre brachial<sup>49</sup> (seuil de 23 cm) ; Maintien, augmentation ou diminution de la médiane du nombre de CD4 ; Apparition de nouvelles

<sup>46</sup> Kalbfleisch J.D. & L. R. Prentice (1980), *The statistical analysis of failure time data* ; Courgeau D. & E. Lelièvre (1989), *Analyse démographique des biographies*.

<sup>47</sup> *idem*

<sup>48</sup> Becker S.O. & A. Ichino (2002), Estimation of average treatment effects based on propensity scores, *The Stata Journal*

<sup>49</sup> Mesure de la circonférence du bras

maladies secondaires ou infections opportunistes ; Amélioration, stagnation ou aggravation des effets secondaires du traitement ; Maintien, augmentation ou diminution de la quantité de nourriture obtenue ; Amélioration ou détérioration des régimes alimentaires.

Les **indicateurs de processus** comprendront : Maintien ou abandon du traitement ; Maintien, augmentation ou diminution de l'adhérence au traitement ; L'accès aux suppléments nutritionnels, leur utilisation ; Le nombre de contacts avec les personnes fournissant de l'aide et de l'éducation nutritionnelle ; L'hygiène alimentaire ; Les dépenses alimentaires.

1. **Recouvrement de la capacité d'activité** : La capacité physique sera mesurée et appréciée en combinant deux indicateurs quantitatifs simples, l'index de Karnofsky et l'Indice de Masse Corporelle (IMC), et un indicateur plus complexe de la qualité de vie utilisé pour évaluer l'état de santé physique et mental des PVVIH (WHOQOL-HIV)<sup>50</sup>. Une version simplifiée des HRQOL-14 du CDC<sup>51</sup> avait été utilisée avec succès lors de l'enquête préliminaire.
2. **Retour à la vie productive** : Il sera évalué à l'aide d'indicateurs comportementaux et économiques validés mesurant l'activité et l'emploi : personnes ayant repris, commencé ou abandonné un emploi ou une activité ; nombre d'heures travaillées et revenus gagnés ; personnes ayant commencé, arrêté ou terminé une formation (scolaire ou professionnelle).

## CONDITIONS DE MISE EN PLACE DE LA RECHERCHE ET FAISABILITÉ

### *DESCRIPTION DES EXAMENS RÉALISÉS SUR LES PARTICIPANTS*

Dans le paquet minimum gratuit pour le traitement ARV, il est prévu la numération des CD4 à raison de 1 examen initial et un tous les 4 mois. Puisque pendant la durée de la recherche, l'ANRS prend à sa charge le suivi médical des personnes infectées par le VIH incluses dans un projet de recherche biomédicale dont elle est le promoteur (voir Annexe de la charte éthique pour les projets dans les PVD), le projet prévoit demander à l'ANRS la prise en charge de l'énumération des lymphocytes CD4, le diagnostic et traitement de toutes les pathologies intercurrentes (voir conditions dans l'Annexe sus-mentionnée) et les hospitalisations prescrites et encadrées par un médecin de l'étude quelle qu'en soit la cause. Les traitements prophylactiques (tels que la cotrimoxazole) sont en principe fournis dans les sites de traitement au Bénin (« Politique, Normes et procédures pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Bénin », 2005, pp 32-37), tout comme les antirétroviraux, dont l'accès gratuit est inscrit dans le programme national de lutte contre le sida. Le PNLS, qui a la charge d'approvisionner les sites, devrait pouvoir aussi y remédier sur son budget. La prévision d'une ligne budgétaire spécifique sur ce poste, pour pallier aux éventuelles ruptures de stocks, sera discutée avec l'ANRS.

### *RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS : CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRE ET SITES AYANT ACCEPTÉ DE PARTICIPER À L'ÉTUDE*

#### **Calcul de puissance de test**

L'enquête préliminaire nous a permis de déterminer que les patients sous traitement sont en forte proportion actifs (selon la définition du BIT) bien qu'aussi fréquemment en sous-emploi. Selon les résultats de l'enquête préliminaire au Bénin, menée en octobre 2005, le taux d'activité est de 93% (95% chez les hommes contre 91% chez les femmes). Néanmoins, ces taux ne sont pas représentatifs du taux d'activité des PVVIH dans les premiers mois après leur mise sous traitement. Par ailleurs, l'enquête n'a pas permis d'estimer la 'capacité' de travail.

Néanmoins, nous estimons qu'au bout de 9 mois, le taux d'activité (au sens du BIT) peut atteindre 80%, ce qui suppose qu'une majorité de patients recouvrent leur capacité d'activité à l'issue des 6 premiers mois de traitement. Pour calculer un échantillon optimal, nous avons considéré qu'il fallait observer une différence d'au moins 10 points de pourcentage entre les taux de capacité à l'activité des deux groupes, INIPSA et de comparaison, pour pouvoir rejeter l'hypothèse nulle, à savoir que l'intervention INIPSA n'a pas d'effet sur le retour à une capacité d'activité normale. Si la capacité d'activité sans intervention est de 50% au bout de 4 mois de traitement, il faudrait donc observer un taux d'activité de 60% dans le groupe INIPSA pour rejeter l'hypothèse nulle avec un degré de significativité de 5%. Toute différence supérieure à 10 points de pourcentage (ou à 1 mois de différence dans la durée médiane avant le retour de la capacité d'activité) sera

<sup>50</sup> WHO (2002), *WHOQOL-HIV Instrument – The 120 questions with response scales & 38 importance items*

<sup>51</sup> [http://www.cdc.gov/hrqol/hrqol14\\_measure.htm](http://www.cdc.gov/hrqol/hrqol14_measure.htm)

mesurée avec encore plus de précision. En termes de rapport de chance (*hazard ratio*), cela correspond à des chances 1.35 fois supérieures dans le groupe INIPSA par rapport au groupe de comparaison.

Avec ces hypothèses, la taille de l'échantillon initial permettant d'observer une telle différence est de 250 pour chaque groupe pour une puissance de 85%. Étant donné que nous voudrions mesurer des indicateurs de succès principalement dans les 9 premiers mois de traitement (notamment le retour aux activités productrices et au plein-emploi), nous devons augmenter les effectifs pour tenir compte de la mortalité parmi les PVVIH et des perdus de vue. Nous faisons l'hypothèse haute que nous allons perdre 30% des effectifs de départ (mortalité de 20% essentiellement dans les premiers mois du suivi + perdus de vue d'environ 10% au cours des premiers 9 mois). En considérant que nous avons besoin, au bout de 9 mois, de 250 personnes dans chaque cohorte, il faut prendre deux cohortes initiales d'au moins 350 personnes (donc 700 personnes suivies au total dans le pays). Ce calcul est fait avec une durée du recrutement des cohortes de 3 mois en moyenne. Cela nécessite un minimum de 20 nouveaux patients entrants par site et par trimestre et c'est un des critères d'éligibilité des sites que nous avons utilisé. Une période plus longue de recrutement retarderait l'analyse et rendrait la collecte de données plus coûteuse.

Avec une période de 3 mois de recrutement de cohorte de patients naïfs de tout traitement ARV, nous obtenons un nombre estimé de 958 patients sur l'ensemble des 21 sites de traitement éligibles en extrapolant les chiffres recueillis au cours des trois premiers trimestres de l'année 2006, qui a vu une forte progression de la prise en charge ARV. Avec ce chiffre extrapolé, qui représente plus de 90% de la moyenne des nouveaux patients par trimestre en 2006, nous obtenons une puissance de 96,3% en tenant compte de la mortalité et des pertes de vue (-30% d'attrition) ce qui est excellent selon les standards de puissance de test habituels. Cette puissance calculée ne tient pas compte de l'effet de grappe (tirage au niveau des sites et non des individus) mais le surcroît d'effectif devrait largement couvrir cet effet.

### **Stratification de l'échantillon**

Stratifier l'échantillon permet d'améliorer la qualité du tirage aléatoire nécessaire à l'évaluation d'impact. Les critères de stratification doivent être définis avec attention pour que l'échantillon INIPSA et l'échantillon de comparaison se ressemblent le plus possible. Avant la stratification, il a été nécessaire de regrouper certains sites situés dans des localités voisines. Ce regroupement est en effet nécessaire si un site INIPSA et un site de comparaison sont à proximité l'un de l'autre. Dans ce cas, il est possible que les patients migrent d'un site à l'autre ou qu'ils essaient de bénéficier des deux types d'aide. Il est donc préférable de grouper les sites d'une même localité, pour les villes de taille moyennes. Cependant, dans la capitale, Cotonou, il n'est pas possible de grouper les sites car cela risque d'aller à l'encontre des critères de stratification décrits ci-dessous : c'est une limite à notre méthode d'échantillonnage. Quoi qu'il en soit, une collecte des données rigoureuse sur les migrations entre sites et sur le partage des bénéfices de plusieurs sites permettra de contrôler leurs au niveau de l'analyse.

Dans chacun des groupes, les sites doivent être diversifiés et représenter tous les types de Centres existants dans le pays. Nous avons choisi de faire une stratification selon le statut public ou privé. En mai 2007, la situation des sites de traitement au Bénin a permis d'identifier une vingtaine de centres éligibles. Au sein des strates, la taille des centres est utilisée pour affiner le tirage aléatoire, sachant que la taille est très corrélée avec la situation géographique et avec le niveau dans le système sanitaire (les plus petits centres publics étant le plus souvent des hôpitaux de zone, souvent situés en province).

### **SÉLECTION DES PARTICIPANTS : CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION**

Les PVVIH participants à l'étude seront constitués de tous les PVVIH qui débutent un traitement ARV pendant la période d'inclusion (juin-septembre 2007) sur les sites éligibles. L'éligibilité à l'étude dépend donc entièrement de l'éligibilité au traitement ARV, telle que décidée par les médecins des sites de traitement sur la base du manuel de « Politique, normes et procédures pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Bénin » (2005). Toutefois, parmi les patients naïfs de traitement ARV, les enfants de moins de 18 ans et les femmes enceintes seront exclus de l'étude.

### **SYNTHÈSE SUR LES QUESTIONS ÉTHIQUES**

#### **Description de l'impact potentiel de la recherche pour la collectivité en terme de santé publique**

Les bénéficiaires d'INIPSA sont toutes les personnes infectées par le VIH, démarrant un traitement anti-rétroviral dans le cadre du programme de prise en charge globale, dans les centres de traitement sélectionnés, et leurs familles. Les personnes vivant avec le VIH et leur famille déjà prises en charge dans le programme

d'appui nutritionnel du PAM ou d'autres partenaires dans les sites de prise en charge continueront de bénéficier de cet appui, même s'ils n'appartiennent pas à l'échantillon de l'étude qui se limite aux personnes de 18 ans et plus à l'exclusion des femmes-enceintes. Enfin, les patients ne faisant pas partie de l'échantillon de l'étude sur les sites d'intervention, mais dont l'état nutritionnel et/ou socio-économique l'exigera bénéficieront également de l'appui nutritionnel.

### **Évaluation du rapport bénéfice-risque pour la personne participante**

Aux plans mental et physique, nous n'avons pas pu identifier pour la PVVIH de risques liés à l'intervention.

### **Description des moyens pris pour assurer la confidentialité (confidentialité liée à la séropositivité, aux données personnelles...)**

En ce qui concerne le consentement, voici la procédure adoptée conformément aux suggestions faites par le comité ad hoc :

1. l'enquêteur signe un engagement de respect du secret professionnel, stipulant qu'il sera sujet à poursuite judiciaire dans le cas où il divulguerait des informations concernant les PVVIH hors de l'équipe de collecte ;
2. l'enquêteur se concerta avec le médecin-chef du Centre pour identifier les PVVIH qui débutent un traitement ARV ;
3. l'enquêteur établit une liste de numéros de dossiers PVVIH avec leurs noms, et une colonne mentionnant le consentement ; cette liste sera utile à l'enquêteur pour retrouver les questionnaires des PVVIH et pour le suivi longitudinal ;
4. une copie de cette liste sera remise à la coordinatrice de la collecte et gardée au secret ;
5. l'enquêteur reporte le numéro de dossier sur le questionnaire et demande le consentement à l'enquêté qui signe (sans reporter son nom) la fiche de consentement (voir copie en annexe) ; l'enquêteur signe également cette fiche ce qui vaut pour engagement de confidentialité ; dans le cas où la PVVIH serait illettrée, l'enquêteur lui demandera d'apposer son empreinte du pouce au lieu de sa signature ;
6. l'enquêteur procède à l'entretien ; à l'issue de celui-ci l'enquêteur reporte la date du rendez-vous pour le prochain entretien sur un agenda ainsi que sur une fiche qu'il remet à la PVVIH ;
7. une fois la collecte terminée, les listes seront détruites.

### **Désignation d'un médecin référent pour chaque participant**

Le médecin référent est le médecin du Centre que fréquente la PVVIH. L'étude ne porte que sur les PVVIH fréquentant des Centres de traitement et les entretiens avec ces PVVIH ont lieu dans ces Centres.

### **Description des moyens mis en œuvre pour éviter les conséquences discriminatoires ou stigmatisantes de la recherche**

Il est possible que l'aide alimentaire soit négativement perçue par les membres de la famille ou de la communauté, ce qui pourrait entraîner une stigmatisation pour les PVVIH concernées. Cependant cela n'est pas propre au projet INIPSA (la distribution alimentaire a débuté bien avant ce projet et ne sera pas modifiée dans ses principes) et des dispositions sont prises dans les Centres pour éviter la stigmatisation liée à la distribution de l'aide alimentaire (emballage neutre ; distribution élargie à l'ensemble des démunis d'une localité, PVVIH ou non). Il reste que des comportements que le projet ne peut maîtriser peuvent apparaître, tel que le refus des maris de voir leur femme bénéficier de l'aide alimentaire.

### **Description des modalités du dépistage et les counselling pré- et post-test adaptés**

L'étude ne modifie pas les procédures de prise en charge médicales et psychosociales recommandées par les autorités nationales et appliquées par les Centres.

### **Description des modalités de la prise en charge médicale pendant la recherche (par le projet, par le système de santé du pays...)**

Les modalités de la prise en charge médicale sont décrites dans le manuel de « Politique, normes et procédures pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Bénin » (2005). L'étude ne modifie en rien les recommandations contenues dans ce document. L'intervention ne porte pas sur le traitement médical dont bénéficient tous les patients, avant, pendant et après l'étude. Seuls les centres de traitement qui satisfont aux critères de la prise en charge tels qu'édictés par le PNLS sont éligibles à l'étude.

### **Définition des conditions de prise en charge post-recherche**

Après l'étude, il est possible que, contre la volonté de généraliser les résultats du projet à l'ensemble des sites et des PVVIH, le soutien de type INIPSA s'interrompe. Cependant, l'étude est motivée justement par les autorités nationales qui ont inscrit le soutien nutritionnel dans la politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA et par les partenaires techniques et financiers qui attendent les preuves scientifiques apportées par les résultats pour s'engager davantage dans le soutien nutritionnel. En outre, il n'est pas prouvé (et c'est le but de l'étude de le déterminer) que le soutien INIPSA soit efficace ou même positif.

### **Communication des résultats et accès aux bénéficiaires de la recherche pour la personne participante**

Les **représentants des sites de traitement et des associations** font partie du comité de pilotage du projet. La **restitution des résultats** de la recherche sera faite aux centres, participants ou non de l'étude, et la version publiée du rapport final sera disponible dans tous les centres.

### **Consultation des représentants qualifiés de la communauté ou des associations de personnes vivant avec le VIH ou une hépatite virale lors de la préparation, de la mise en place et du déroulement du projet de recherche**

Ces représentants ont été informés lors de l'atelier de lancement du projet INIPSA, organisé sur invitation des autorités nationales compétentes. Des réunions régulières seront organisées dans les Centres pour la restitution des principaux indicateurs produits par le logiciel ESOPE. Une restitution des résultats intermédiaires sera également organisée après 9 mois de suivi des PVVIH.

### **Constitution d'un comité indépendant**

Dans le cadre de l'examen du dossier de demande d'autorisation de recherche formulée par Dr Djimon Marcel ZANNOU, un comité ad hoc a été mis en place par la note de service n°71/MS/DC/SGM/DRS/SROA/SA du 14 mai 2007. La réunion de ce comité le 21 mai 2007 a été consacrée à l'examen du protocole de ladite étude. Les principales observations formulées pour l'amélioration dudit protocole ont été prises en compte dans le présent document.

## Formulaire de consentement

### CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DU PATIENT

« Je m'appelle \_\_\_\_\_ et je travaille pour le \_\_\_\_\_. Je mène une enquête en accord avec le Programme National de Lutte Contre le Sida du Bénin. Le but de cette enquête est d'améliorer dans l'avenir le soutien nutritionnel aux personnes sous ARV. Nous interrogeons des patients de plusieurs centres de traitement, dont celui de \_\_\_\_\_ afin de connaître leurs besoins. Quel âge avez-vous ?

*(Si moins de 18 ans, arrêtez l'entretien. Si plus de 18 ans, continuez :)*

*(s'il s'agit d'une femme de plus de 18 ans) : Êtes-vous actuellement enceinte ?*

*(Si plus de 18 ans et pas enceinte, continuez :)*

Je vais vous poser des questions personnelles sur votre vie. Vos réponses sont entièrement confidentielles, ce qui veut dire que je ne vais parler à personne de ce que vous me dites. Votre nom ne figurera pas sur le questionnaire d'enquête et ne sera jamais utilisé en rapport avec les informations que vous me donnerez. Vous n'êtes pas obligé de participer à l'étude. Vous n'avez pas à répondre aux questions auxquelles vous ne voulez pas répondre. Vous pouvez mettre fin à cette interview quand vous le voulez, sans conséquence sur votre traitement ou sur vos relations avec le personnel de ce Centre. L'étude n'a également aucun inconvénient sur le traitement de votre maladie ni non plus sur le soutien que le Centre pourra vous apporter.

Vos réponses honnêtes à ces questions nous permettront de mieux comprendre ce que les gens pensent, disent ou font quand ils sont sous traitement ARV, et quels sont leurs besoins en terme de prise en charge, notamment nutritionnelle. Pour cela, je vais aussi demander à votre médecin des informations sur votre traitement et vos examens. Nous vous serions très reconnaissants de nous aider en répondant aux questions de l'étude, aujourd'hui et lors de mes prochains passages dans le Centre de traitement. J'aurai besoin de vous voir 9 fois au cours des 15 prochains mois. Chaque entretien prendra environ une heure, sans que vous perdiez votre place dans la file d'attente pour la pharmacie ou pour un autre service.

Que vous décidiez ou non de répondre, voici une carte avec les personnes à contacter si vous voulez avoir plus de renseignements sur cette étude. Les résultats de l'enquête seront disponibles dans votre Centre de traitement et vous pourrez les consulter. Voulez-vous plus de précisions sur ce que je vous ai dit ? Êtes-vous disposé à participer ?

« Je suis disposé(e) à participer à l'étude INIPSA et je connais mes droits : »

|  | OUI |  | NON | *(mettre une croix dans la case)*

Signature de l'enquêté \_\_\_\_\_  
*(certifiant que le consentement informé a été donné)*

Je vous remercie de votre collaboration ».

\_\_/\_\_/\_\_//\_\_/\_\_/200\_\_//  
Date de l'enquête

\_\_\_\_\_  
Signature de l'enquêteur