HAL
open science

Prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine en zone décentralisée au Cameroun

Charlotte Boullé

To cite this version:

Charlotte Boullé. Prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine en zone décentralisée au Cameroun. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier I, 2014. Français. NNT : 2014MON1T027 . tel-01537905

HAL Id: tel-01537905

https://theses.hal.science/tel-01537905

Submitted on 13 Jun 2017

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

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

UNIVERSITÉ MONTPELLIER 1
UFR MÉDECINE

THÈSE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ MONTPELLIER 1

Spécialité Épidémiologie
École Doctorale 168 Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2014 par :
Charlotte BOULLÉ

Titre :

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE EN ZONE DECENTRALISEE AU CAMEROUN

Thèse dirigée par le Pr. Éric DELAPORTE et le Dr. Christian LAURENT
Préparée au sein de l'Unité Mixte Internationale 233 TransVIHMI,
Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier

JURY

Pr. Jacques REYNES, IRD/Université Montpellier 1	Président du Jury
Dr. Xavier ANGLARET, INSERM/Université Bordeaux Segalen	Rapporteur
Pr. Pierre-Marie GIRARD, Université Pierre et Marie Curie, Paris	Rapporteur
Dr. Charles KOUANFACK, Hôpital Central de Yaoundé	Examinateur
Pr. Éric DELAPORTE, IRD/Université Montpellier 1	Directeur de thèse
Dr. Christian LAURENT, IRD/Université Montpellier 1	Co-Directeur de thèse

À Angèle, Maxime et Marcel

Remerciements

Un immense merci à tous ceux qui ont participé à cette aventure, de près ou de loin, à l'avant ou à l'après, au travail et au reste.

Merci de tout cœur à Éric Delaporte, mon directeur de thèse, pour m'avoir fait confiance pour cette thèse, et pour avoir toujours eu son bureau ouvert quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir soutenue pour intégrer le cursus de médecine et m'avoir permis de le faire en parallèle de cette dernière année. Merci aussi pour votre humilité et votre compréhension du terrain. J'espère avoir l'occasion de continuer cette route, entre la recherche et la clinique, peut être un jour dans les couloirs de Gui de Chauliac.

Merci à Christian Laurent, mon co-directeur de thèse d'avoir vu mon intérêt pour des thématiques qu'il partageait et de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec lui. Merci pour tous tes conseils, et pour ton apprentissage de la rigueur.

Merci à tous les membres du jury : à Xavier Anglaret et à Pierre-Marie Girard de me faire l'honneur d'être rapporteurs pour cette thèse, je vous souhaite une bonne lecture. Merci à Jacques Reynes d'avoir accepté de présider ce jury et à Charles Kouanfack d'avoir accepté d'être examinateur, je suis fière que le Cameroun soit représenté.

Merci à tous les collègues du Cameroun, à l'IMPM Avelin et Émilande, et à l'hôpital en particulier à Bertille, Arlette, Étienne, Kathy, et Théophile, et à tous les patients qui ont accepté de participer à ces travaux.

Merci à tous mes collègues de travail de l'UMI 233, en particulier à Coralie, sans qui tout serait tellement plus compliqué et moins sympa. Merci plus particulièrement à mes compagnons du bas, en particulier aux filles Amandine, Sabrina, Mylène et Suzanne, et puis aux hommes aussi (cf. chapitre 5) en particulier à Alain, Seb, Bruno, Emmanuel et Philippe. Une dédicace particulière à Michel, mon ex voisin de bureau et d'en face, pour toutes nos discussions,

Merci à tous ceux qui ont contribuer à rendre agréable ce séjour à l'IRD, ceux qu'on a croisé et avec qui on a rigolé, bu des cafés, admiré les poissons : Alice, Daniel, Manon, Fabien et à ceux de la case qui fermera ses portes à la fin du mois : Charlotte, Vaness, Cyrielle, Andrès, Pierre, et à la marthe-mobile et à sa conductrice qui savait nous ammener au Safari,

Merci à tous mes amis, et en particulier :

A Buchette, bon courage dans ta nouvelle aventure berlinoise. N'oublie pas que la Suisse c'est bien, et surtout pas très loin, même si je comprendrais que tu cèdes à l'océan Pacifique. Dans tous les cas, il sera bientôt temps que tu écoutes la piste 8, qui m'a accompagnée avec titine, quand je descendais une dernière fois la rue Monge. A Caro d'avoir été la pionnière ici à Montpellier, et d'avoir toujours été mon pilier ici, malgré tout ce qu'elle avait à faire. Merci à DE – l'ami des dauphins – parce que tu es une super découverte, et aussi pour le bien que tu fais à notre cannoise préférée. Merci à Nono, d'être toujours présente, pour nos conversations superficielles ou pas, j'espère que tu vas enfin prendre un peu de temps pour toi et souffler un peu. Merci à Nima, tu me manques. Merci à Catherine, d'avoir vu que c'était l'épidémiologie des maladies infectieuses dans les pays du Sud et rien d'autre.

A la team pasteurienne, Juliette pour nos fou rires, Camille pour nos délires et pour son accent inimitable, et aux pendulaires rencontrés en haut des marches de l'institut Pasteur qui s'établiront sans doute bientôt définitivement au soleil, Jordi et Clotilde.
A la promo gamma, en particulier à Sarah, Élodie, Laura, Adeline, aux papis Hugues, Antoine et JB.
A ceux de Cachan, vous me manquez, Flo, Théa en particulier
A tous ceux qui m'ont adoptée ici, en particulier Nath et Yann (bon anniversaire), et presque Chris
A Loïc cuicui,
A mes co-passeréliens Marina, Murielle, et Lionel, et à ceux qu'on a récupérés au passage Élodie, Julie, et Christophe, pour cette super année achevée, il y a urgence à rétablir un déjeuner au restaurant d'altitude le mercredi !

Merci à Arnaud Fontanet, d'avoir répondu si vite à mon premier mail, et pour avoir été le commencement de mon aventure dans la santé publique, c'est un cadeau merveilleux que tu m'as fait ce jour là.

Merci à ceux du département de l'ENS, qui se reconnaîtront, d'avoir vu qu'il était temps pour moi voler de mes petites ailes vers la santé publique et pour m'avoir permis cette aventure formidable qui me permet une migration annuelle à la capitale.

Merci à toi, Cédric, pour tout,

Et enfin, un immense merci à mes parents, d'être aussi géniaux, de toujours me soutenir dans tous mes choix, aussi incongrus puissent ils sembler parfois, et de toujours être si fiers, je ne sais pas ce que je ferai sans vous,

Résumé

L'infection par le VIH représente toujours un problème de santé publique majeur, en particulier en Afrique subsaharienne. Le passage à l'échelle des traitements antirétroviraux est un enjeu majeur, et implique une véritable cascade de soins, c'est à dire un continuum entre l'infection, son dépistage, sa prise en charge, son suivi clinique et biologique au long cours et l'obtention d'une charge virale indétectable – marqueur du contrôle de l'infection –. Seule la décentralisation des programmes de prise en charge permet d'élargir l'accès à ce continuum de soins. Dans cette thèse, nous explorerons certains des écueils rencontrés dans le cadre de la décentralisation de l'accès aux antirétroviraux, en nous appuyant sur des études menées de 2006 à 2013 dans la région du Centre du Cameroun.

Dans un premier article, l'impact de la délégation des tâches des médecins vers les infirmiers est évalué au travers de la cohorte de patients suivis dans les 9 hôpitaux de District ruraux de l'essai clinique Stratall. Notre analyse montre que cette solution pour pallier le déficit de médecins préserve les résultats cliniques et biologiques des patients sur les deux premières années de traitement. Dans un deuxième article, la pertinence de différents critères définissant l'échec thérapeutique est évaluée pour prédire l'apparition de résistance du VIH aux antirétroviraux. Nonobstant les difficultés de déploiement des outils du suivi biologique, nos résultats soulignent l'importance de l'évaluation de la charge virale pour prédire l'apparition de cette résistance, et en particulier d'une deuxième mesure rapide après la première notion de détectabilité pour effectuer un changement pour une seconde ligne de traitement dans les meilleurs délais. Le troisième volet de la thèse s'intéresse aux difficultés liées aux individus, en particulier liées au sexe. Nos résultats montrent que les hommes sont plus vulnérables à l'échec thérapeutique que les femmes malgré une observance similaire. Enfin le quatrième volet fait le bilan d'une prise en charge de routine, à l'hôpital de District de Mfou au Cameroun.

Nos résultats s'ajoutent à ceux déjà publiés pour permettre de formuler des recommandations de santé publique sur la délégation des tâches et la définition de l'échec. Ils soulèvent également des perspectives de recherche en mettant à mal le paradigme de l'observance pour expliquer une différence d'efficacité thérapeutique entre hommes et femmes en zone décentralisée.

Mots-clefs : VIH ; traitement antirétroviral ; Afrique subsaharienne ; décentralisation ; délégation des tâches ; résistance ; genre ; observance.

Abstract

Title: *Care of people living with human immunodeficiency virus in decentralized areas in Cameroon*

HIV infection remains a major public health concern, especially in sub-Saharan Africa. Scaling up antiretroviral treatment is a major challenge, and requires a genuine cascade of care, i.e. a continuum between infection, diagnosis, care, clinical and laboratory follow-up and achievement of an undetectable viral load – the proxy for infection control -. Decentralization of programs is a prerequisite to widen access to this continuum of care. In this thesis, we will explore some of the pitfalls encountered in the context of decentralization of antiretroviral treatment, through the analysis of data retrieved from 2006 to 2013 in studies performed in the Center Region of Cameroon.

In a first article, the impact of task shifting from doctors to nurses is assessed using data from the cohort of patients followed in the nine rural district hospitals of the Stratall trial. Our analysis shows that this solution to address the shortage of physicians preserves the clinical and biological outcomes of patients in the first two years of antiretroviral treatment. In a second article, the accuracy of several criteria for identifying treatment failure is assessed for predicting the onset of HIV drug resistance. Notwithstanding the difficulties of deploying biological monitoring tools, our results highlight the importance of evaluating viral load to predict the emergence of resistance, and particularly rapid re-testing after the first notion of detectability to switch patients to second line in a timely manner. The third part of the thesis handles individual issues, and more specifically the gender issue. Our results show that men and women followed in decentralized areas reach similar levels of adherence, but that men's vulnerability under treatment - especially through higher failure rate- is independent of adherence. Finally, the fourth part focuses on routine care provided in the District Hospital of Mfou, Cameroon.

Our results add to the growing body of evidence to enable the formulation of public health recommendations on task shifting and definition of treatment failure. They also raise research perspectives as they impair the paradigm of adherence to explain a difference in treatment efficiency between men and women.

Keywords: HIV; antiretroviral treatment; sub-Saharan Africa; decentralization; task-shifting; gender; resistance; adherence.

Liste des publications

Publications et communications associées à la thèse

Articles publiés

- **Boullé C**, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Carrieri MP, Dontsop M, Boyer S, Aghokeng AF, Spire B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Laurent C, **2013**. Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2013; 62(5):569-576 **(Article I)**
- **Boullé C**, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng A, Boyer S, Carrieri MP, Kazé S, Mben JM, Dontsop M, Spire B, Peeters M, Mpoudi-Ngolé E, Delaporte E, Laurent C, **2013**. Prediction of HIV drug-resistance based on virologic, immunologic, clinical and/or adherence criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(4):604-7 **(Article II)**

Article soumis

- **Boullé C,** Kouanfack C, Laborde-Balen G, Boyer S, Aghokeng AF, Carrieri MP, Kazé S, Dontsop M, Mben JM, Koulla-Shiro S, Peytavin G, Spire B, Delaporte E, Laurent C, **2014** Gender differences in adherence and response to antiretroviral treatment in the Stratall trial in rural disctrict hospitals in Cameroon. Under review in *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* **(Article III)**

Communication orale

- **Boullé C**, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Boyer S, Fobang Aghokeng A, Carrieri MP, et al, for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group. Inégalité de genre face à l'échec du traitement antirétroviral chez des patients naïfs infectés par le VIH-1 dans des hôpitaux de district ruraux au Cameroun (Stratall ANRS 12110/ESTHER). [French] *7ème Conférence Internationale Francophone VIH/hépatites (AFRAVIH 2014).* 27-30 avril 2014, Montpellier, France.

Posters

- **Boullé C**, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Boyer S, Carrieri MP, Kazé S, Mben JM, Dontsop M, Spire B, Peeters M, Mpoudi-Ngolé E, Delaporte E, Laurent C, and the ANRS 12110/ESTHER Study Group Assessment of virologic, immunologic, clinical and/or adherence criteria for detection of HIV drug-resistance in rural Cameroon: data from the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial. Poster WEPE612. 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2013), June 30 – July 3, 2013, Kuala-Lumpur (Malaysia)
- **Boullé C**, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Boyer S, Aghokeng AF, Carrieri MP, et al, for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group. Gender Differences In Biological And Clinical Outcomes Among Patients Receiving Antiretroviral Therapy In Rural District Hospitals In Cameroon: Data From The Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial. Poster PB426. 17th International Conference on AIDS & STIs in Africa (ICASA 2013), December 7-11, 2013, Cape Town (South Africa)

Autres publications hors sujet de thèse

- Epelboin L, Chesnais C, **Boullé C**, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, Mahamat A, **2012**. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clinical Infectious Diseases*; 55(1):67–74.
- De Beaudrap P, **Boullé C**, Lewden C, Gabillard D, Nacro B, Diagbouga S, Fassinou P, Hien H, Laurent C, Msellati P, **2013**. Morbidity After Antiretroviral Therapy Initiation in HIV-1 Infected Children in West Africa: Temporal Trends and Relation to CD4 Count. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 32(4):354-60.
- Epelboin L, **Boullé C**, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, Nacher M, Carme B, **2013**. Discriminate Malaria from Dengue fever in endemic areas : clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein. A retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(9):e2420
- **Boullé C**, Rouet F, Fassinou P, Msellati P, Debeaudrap P, Chaix ML,. Rouzioux C, Avettand-Fenoel V, **2014**. HIV-1 DNA levels and evolution among African HIV-1-infected children under antiretroviral treatment (ANRS 1244/1278) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* ePub ahead of print : dku274

Abréviations

ABC	Abacavir
ADN / DNA	Acide Désoxyribonucléique / Deoxyribonucleic Acid
AFRAVIH	Alliance Francophone des Acteurs de santé contre le VIH/SIDA
Ag	Antigène
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALAT/ASAT	Alanine Amino Transférase / Aspartate Amino Transférase
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales
ARN / RNA	Acide Ribonucléique / Ribonucleic Acid
ARV	Antirétroviraux
ATZ/r	Atazanavir boosté par le ritonavir
AZT	Zidovudine
BMI	Body Mass Index
CCR5	C-C chemokine receptor type 5
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CENAME	Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels
CFA	Franc des Communautés Financières d'Afrique
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CMA	Centre Médical d'Arrondissement
CNLS	Comité National de Lutte contre le SIDA
CRP	C-reactive protein
CSI	Centre de Santé Intégré
CTA	Centre de Traitement Agréé
CV	Charge Virale
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
d4T	Stavudine
DALY	Disability Adjusted Life Years
DBS	Dried Blood Spot
ddI	Didanosine
DRV/r	Darunavir boosté par le ritonavir
DS	District Sanitaire
EDS/MICS	Enquête Démographique de Santé / Multiple Indicator Cluster Survey
EFV	Efavirenz

EIQ	Ecart Interquartile
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESOPE	Évaluation et Suivi Opérationnel des Programmes ESTHER
ESTHER	Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique En Réseau
FMI	Fonds Monétaire International
FS	Formation Sanitaire
FTC	Emtricitabine
GEE	Generalized Estimating Equations
GIP	Groupement d'Intérêt Publique
GRID	Gay Related Immune Deficiency
HD	Hôpital de District
HG	Hôpital Général
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HIVResNet	Global HIV drug resistance network
HLA	Human Leukocyte Antigen
IAS	International AIDS Society
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
ICASA	International Conference on AIDS and STIs in Africa
IgG/M	Immunoglobuline de type G/M
IMPM/CREMER	Institut de recherches Médicales et d'études des Plantes Médicinales / Centre de Recherche sur les maladies Émergentes et Réémergentes
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique ou Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
IO	Infections Opportunistes
IP / IPr	Inhibiteur de Protéase / Inhibiteur de Protéase boosté par le ritonavir
IQR	Interquartile Range
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
ISAARV	Initiative Sénégalaise d'Accès aux ARV
LPV/r	Lopinovir boosté par le ritonavir
MINSANTE	Ministère de la Santé Publique
MSF	Médecins Sans Frontières
NFS	Numération Formule Sanguine
NVP	Névirapine
OMD	Objectif du Millénaire pour le Développement

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
ONU	Organisation des Nations Unies
ONUSIDA	Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
OR	Odds Ratio
PCP	Pneumonie à Pneumocystis jirovecci
PEPFAR	President's Emergency Plan For AIDS Relief
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH
QASI	Quality Assessment and Standardization for Immunological measures relevant to HIV/AIDS
RGPH	Recensement Général de la Population Humaine
RPV	Rilpivirine
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
TAM	Thymidine Analog Mutation
TARV	Traitement antirétroviral
TAW	Treatment Access Watch
TDF	Ténofovir
TR	Time Ratio
TTR	Treat, Train, Retain
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UPEC	Unité de Prise En Charge
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization
WHO	World Health Organization
3TC	Lamivudine
95 % CI	95 % Confidence Interval

Table des matières

Remerciements **5**

Résumé **9**

Abstract **10**

Liste des publications **11**

Abréviations **13**

Table des matières **16**

Liste des figures **21**

Liste des tableaux **24**

Chapitre 1 : Introduction **29**

1. **Problématique** **29**
2. **Objectifs** **31**
3. **Plan de la thèse** **31**

Chapitre 2 : Synthèse bibliographique **37**

1. **L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** **37**

1.1. Histoire de l'épidémie de VIH/SIDA 37

1.2. Epidémiologie générale du VIH/SIDA 38

1.3. Épidémiologie moléculaire du VIH 42

1.4. Inégalités dans l'infection par le VIH-1 44

Des inégalités géographiques 44

Des inégalités au sein de la population 45

1.5. L'accès au traitement antirétroviral 49

Historique de l'accès 49

Inégalités dans l'accès aux antirétroviraux 53

1.6. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 de l'adulte : standards au Nord 59

Objectif du traitement antirétroviral 59

Initiation du traitement 59

Suivi biologique du traitement antirétroviral 60

Echec thérapeutique 61

1.7. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte dans les pays du Sud 62
Initiation du traitement 62
Suivi biologique du traitement antirétroviral 63
1.8. Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral 67
Les difficultés de dépistage et de diagnostic 69
Les difficultés du suivi biologique 70
L'émergence de mutations de résistance 71
L'insuffisance des ressources humaines 71
Les difficultés financières 72
2. Contexte des travaux : le cas du Cameroun 74
2.1. Le Cameroun 74
2.2. Situation sanitaire et sociale du Cameroun 75
2.3. Système de santé 77
2.4. Epidémiologie du VIH au Cameroun. 80
2.5. Réponse au VIH au Cameroun 83
2.6. Le programme de décentralisation du Cameroun 85
2.7. Résumé des directives nationales de prise en charge par les antirétroviraux des personnes infectées par le VIH 86
3. Contexte des recherches 88
3.1. L'essai Stratall 88
Synopsis 88
Objectifs 89
Critères d'inclusion et de non inclusion 89
Critères de jugement 90
Procédures de suivi 91
Principaux résultats 91
3.2. Le projet ESOPE 93

Chapitre 3 : Délégation de la prise en charge du VIH des médecins aux infirmiers 99

1. Introduction 99
2. Résumé de l'article I 102

3. Article I : Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial.....104

3.1. Abstract.....105

3.2. Introduction.....106

3.3. Methods.....107

Study population.....107

Procedures.....107

Statistical analysis.....108

3.4. Results.....110

Characteristics of patients and follow-up.....110

Virological suppression.....113

CD4 cell count evolution.....114

Mortality.....115

Survival without WHO stage 4 adverse events.....115

3.5. Discussion.....116

3.6. Acknowledgements.....119

Chapitre 4 : Prédiction de la résistance du VIH aux antirétroviraux.....123

1. Introduction.....123

2. Résumé de l'article II.....126

3. Article II : Prediction of HIV Drug Resistance Based on Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial in Cameroon.....128

3.1. Abstract.....129

3.2. Introduction.....129

3.3. Patients and methods.....130

3.4. Results.....131

3.5. Discussion.....134

3.6. Acknowledgments.....135

Chapitre 5 : Impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral.....139

1. Introduction.....139

2. Résumé de l'article III.....140

3. Article III : Gender differences in adherence and response to antiretroviral treatment in the Stratall trial in rural disctrict hospitals in Cameroon 142

3.1. Abstract.....143

3.2. Introduction.....144

3.3. Patients and methods 145

Study population.....145

Procedures 145

Statistical analyses.....147

3.4. Results.....148

Adherence to ART.....148

Virologic failure 152

Immune reconstitution.....154

Survival.....155

Disease progression 155

3.5. Discussion 158

3.6. Acknowledgements.....160

Chapitre 6 : Évaluation d'une prise en charge de routine : le cas de l'UPEC de Mfou 165

1. Introduction 165

2. Objectifs de l'étude 166

3. Méthodologie 166

Données.....166

Schéma d'étude et examens biologiques.....166

Méthodes statistiques.....167

4. Résultats.....167

5. Discussion.....180

Chapitre 7 : Conclusions 185

1. Synthèse des travaux 185

1.1. Travaux sur la délégation des tâches 185

1.2. Travaux sur la prédiction de l'échec au traitement antirétroviral 187

1.3. Travaux sur l'impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral 187

1.4. Travaux sur une prise en charge de routine.....189

2. Recommandations opérationnelles 190

3. Perspectives de recherche 192

3.1. Sur la délégation des tâches 192

3.2. Sur la prédiction de l'échec au traitement antirétroviral 193

3.3. Sur l'impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral 193

3.4. Sur la prise en charge de routine 194

Bibliographie 201

Article I : Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial 227

Article II : Prediction of HIV Drug Resistance Based on Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial in Cameroon 237

Liste des figures

Figure 1. Estimations du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH dans le monde (A), du nombre de nouvelles infections (B) et du nombre de décès dus au VIH (C) en 2012.....39

Figure 2. Prévalence du VIH chez les adultes de 15 à 49 ans en 2012.....40

Figure 3. Evolution du nombre de nouvelles infections annuelles par le VIH (A), du nombre de décès liés au VIH/SIDA (B), et du nombre de personnes vivant avec le VIH (C) dans le monde de 1990 à 2012. 42

Figure 4. Distribution spatiale des sous-types du VIH-1 et des CRF en Afrique subsaharienne sur une carte montrant la durée estimée pour rejoindre la ville de plus de 100 000 habitants la plus proche. 43

Figure 5. Disparités à l'échelle continentale (A), et régionale (B) 45

Figure 6. Prévalence de l'infection à VIH chez les jeunes hommes et femmes âgés de 15 à 24 ans en 2002 et en 2012 en Afrique subsaharienne.....46

Figure 7. Prévalence de l'infection à VIH dans les populations clés (travailleurs du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, usagers de drogues par voie intraveineuse) et dans la population générale de pays sélectionnés d'Afrique subsaharienne. 47

Figure 8. Carte du monde de la criminalisation de l'homosexualité 48

Figure 9. Evolution des prix de la combinaison lamivudine (3TC), stavudine (d4T) et névirapine (NVP) de 2000 à 2008. 51

Figure 10. Nombre actuel et projeté de personnes recevant un traitement antirétroviral dans les pays à bas et moyen niveau de revenu, par région OMS sur la période 2003-2015. 53

Figure 11. Evolution du nombre d'adultes et d'enfants ayant besoin et recevant un traitement antirétroviral de 2003 à 2012 en Afrique de l'Est et australe (A) et en Afrique de l'Ouest et Centrale (B).....54

Figure 12. Couverture antirétrovirale estimée dans les pays d'Afrique subsaharienne en 2012.....55

Figure 13. Nombre d'adultes (A) et d'enfants (B) recevant une trithérapie antirétrovirale dans les pays à bas et moyen niveau de revenu par région OMS en 2013 57

Figure 14. Part des hommes et des femmes dans la population éligible ou recevant un traitement antirétroviral dans les régions OMS. 58

Figure 15. Emergence de résistances sous traitement 64

Figure 16. Stratégies de mesure de la charge virale pour détecter ou confirmer un échec thérapeutique et changer de schéma d'antirétroviraux chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant d'après la révision 2013 des recommandations consolidées de l'OMS 67

Figure 17. Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral au long de la cascade de soins 68

Figure 18. Cascade de soins tronquée en Afrique subsaharienne, en 2013 68

Figure 19. Densité de médecins, infirmiers et sage-femmes dans les pays à bas niveau de revenu 73

Figure 20. Carte du Cameroun 75

Figure 21. Prévalence de l'infection à VIH chez les jeunes femmes et hommes de 15 à 24 ans au Cameroun en 2011 81

Figure 22. Prévalence de l'infection par le VIH chez les hommes et les femmes en fonction des régions du Cameroun 81

Figure 23. Prévalence du VIH selon certaines caractéristiques socio-économiques au Cameroun en 2011 82

Figure 24. Prévalence de l'infection à VIH par région au Cameroun 83

Figure 25. Carte des hôpitaux de district de l'étude Stratall (région du Centre) 89

Figure 26. Flowchart de l'étude 92

Figure 27. Interface du logiciel de prise en charge ESOPE 95

Figure 28. Répartition des ressources humaines en santé au Cameroun, en fonction des régions 101

Figure 29. Réalisation des génotypes de résistance dans Stratall 127

Figure 30. Flowchart de l'analyse de résistances 128

Figure 31. Association du sexe avec la suppression virale, le gain en CD4, la mortalité et la progression clinique 142

Figure 32. Adherence to ART by gender. 149

Figure 33. Flowchart des patients inclus dans l'étude transversale à Mfou 168

Figure 34. Evolution du nombre de CD4 des patients à l'inclusion en fonction de l'année de début de traitement 170

Figure 35. Régime de première ligne en fonction de l'année d'initiation du traitement à Mfou 171

Figure 36. Profile plot représentant l'évolution du nombre de CD4 dans la cohorte des patients suivis à Mfou en fonction de leur durée de traitement antirétroviral 172

Figure 37. Fréquence des mutations majeures de résistances aux INTIs, INTIs et TAMs. 175

Figure 38. Encadré extrait des recommandations de l'OMS 2013 précisant les nouveautés en matière de suivi biologique pour la détection de l'échec du traitement antirétroviral. .. 192

Figure 39. Vue d'une des onze pièces de stockage des dossiers médicaux à l'hôpital de jour de l'hôpital Central de Yaoundé 197

Liste des tableaux

Tableau 1. Comparaison des recommandations successives de l'OMS (2006, 2010, 2013) pour la prise en charge des adultes infectés par le VIH-1 dans une approche de santé publique..... 66

Tableau 2. Indicateurs démographiques, économiques, sociaux du Cameroun 76

Tableau 3. Indicateurs sanitaires du Cameroun 77

Tableau 4. Couverture sanitaire physique actuelle au Cameroun (public et privé à but non lucratif) 79

Tableau 5. Répartition des CTA et UPEC par région 86

Tableau 6. Liste des ARV disponibles au Cameroun.....88

Tableau 7. Répartition des ressources humaines en santé au Cameroun, en fonction des régions.....102

Tableau 8. Baseline characteristics of patients 111

Tableau 9. Factors associated with viral loads below 40 copies per mL after ART initiation using mixed logistic regressions. 113

Tableau 10. Factors associated with CD4 cell count evolution after ART initiation using mixed linear regressions. 114

Tableau 11. Factors associated with survival after ART initiation using accelerated failure time analyses. 115

Tableau 12. Factors associated with survival without a new or recurrent WHO stage 4 adverse event after ART initiation using accelerated failure time analyses. 116

Tableau 13. Supplementary Table 1: Summary data of consultant ratio 120

Tableau 14. Performance of virologic, immunologic, clinical, and/or adherence criteria to identify HIV drug-resistance among 456 patients receiving antiretroviral therapy in nine district hospitals in Cameroon, 2006-2010, Stratall ANRS 12110/ESTHER trial 133

Tableau 15. Baseline characteristics of patients. 150

Tableau 16. Multivariate multinomial mixed analysis of factors associated with adherence.* 153

Tableau 17. Antiretroviral plasma concentrations at month 6 by gender (ng/mL).....154

Tableau 18. Univariate and multivariate analyses of factors associated with virologic failure (mixed logistic regression), gain in CD4 cell count (mixed linear regression), death and disease progression (accelerated failure time models) 156

Tableau 19. Supplementary Table 1: Univariate and multivariate regression analyses of factors associated with the emergence of HIV drug resistance (accelerated failure time models).....162

Tableau 20. Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus et non inclus.....169

Tableau 21. Facteurs associés avec une charge virale supérieure à 1000 copies par ml..... 173

Tableau 22. Génotypes.....174

Tableau 23. Fréquence des mutations de résistance. 176

Tableau 24. Nombre de molécules restant actives dans le régime des patients porteurs de mutations de résistance. 177

Tableau 25. Répartition de la résistance en fonction du niveau de charge virale.....178

Tableau 26. Facteurs associés avec la présence d'une résistance à au moins une classe d'antirétroviraux du régime en analyse univariée et multivariée. 179

Tableau 27. Résumé des résultats de la revue Cochrane sur le task-shifting 186

Tableau 28. Recommandations de l'OMS sur le task-shifting 2013.....191

1 Introduction

Introduction

Dans ce premier chapitre, nous présenterons la problématique à laquelle nous nous sommes intéressés dans cette thèse, les objectifs des travaux réalisés et l'organisation du manuscrit, ainsi que les contributions à ces travaux.

1. Problématique

Plus de trente ans après le début de l'épidémie liée au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), alors que le paroxysme du nombre de décès annuels liés au Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (SIDA) a été atteint en 2005, l'infection est parfois banalisée dans les Pays du Nord. Pourtant au Sud, notamment en Afrique subsaharienne où vivent près de 70 % des 35,3 millions de personnes infectées dans le monde, de nombreux facteurs concourent toujours à rendre difficile la prise en charge des personnes atteintes. La cascade de soins, c'est à dire le continuum qui existe entre l'infection, son dépistage, sa prise en charge médicale et antirétrovirale, son suivi clinique et biologique au long cours et l'obtention d'une charge virale indétectable – marqueur du contrôle de l'infection – souffre de nombreux écueils. A la veille de l'année 2015, pour laquelle 8 objectifs du Millénaire pour le Développement avaient été fixés, dont l'objectif 6 « Combattre le VIH/SIDA, le paludisme et les autres maladies », l'intensification des efforts de la communauté internationale, mais également des gouvernements des pays concernés est plus que jamais nécessaire.

Malgré les écarts importants subsistant entre les besoins et les acquis en de nombreux domaines, les progrès ont été criants en matière de diffusion de la connaissance de l'infection par le VIH/SIDA, la prévention a été intensifiée, et des stratégies unifiées de prise en charge par les antirétroviraux ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et adoptées par la quasi-totalité des plans nationaux de lutte contre le SIDA du sous-continent.

Pourtant, si ces progrès sensibles et aisés à suivre au cours des parutions successives des rapports globaux sur l'état de l'épidémie font état des disparités interétatiques (UNAIDS, 2013; 2012; 2010), à une échelle plus fine, les grandes villes, qui sont souvent davantage touchées que les zones rurales par l'épidémie sont souvent également la cible de la concentration de la grande majorité des actions d'éducation, de prévention et de lutte

contre la maladie. L'OMS recommande l'intégration de la prise en charge VIH à tous les niveaux de la pyramide sanitaire afin de réaliser la décentralisation de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Cette décentralisation institutionelle est d'autant plus importante qu'elle est rendue essentielle par la nécessité d'une décentralisation géographique, puisque 60 % de la population africaine vit en zone rurale (United Nations, 2014). Le Cameroun, grâce à une politique de décentralisation du système de soins mise en place de longue date, dès l'ère de la médecine coloniale symbolisée au travers du Dr. Eugène Jamot, et bien longtemps avant l'ère de l'infection par le VIH/SIDA a su rapidement l'appliquer à la prise en charge de cette maladie (Ministère de la Santé Publique, 2005). Cela n'empêche pas le pays d'être confronté à de nombreuses difficultés dans la prise en charge de l'infection, tout d'abord parce qu'il est l'un des plus touchés d'Afrique Centrale, avec une prévalence de 4,3 % (Institut National de la Statistique, 2012) sur l'ensemble de son territoire, en léger recul par rapport à la précédente enquête démographique de Santé de 2004 qui retrouvait alors une prévalence de 5,5 % (Institut National de la Statistique, 2005). Le pays est donc dans une situation d'épidémie généralisée et des prévalences importantes sont également retrouvées dans des populations clés (travailleurs du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, militaires, travailleurs déplacés). En outre le pays présente des populations très différentes de l'Extrême-Nord au Sud, en passant par l'Ouest, soulevant des difficultés dans l'élaboration de messages nationaux en raison de pratiques différentes dans différents domaines : la religion et/ou les croyances traditionnelles, la pratique du multi-partenariat, l'âge au premier rapport, etc. Le Cameroun rencontre également des difficultés dans l'application de sa volonté de décentralisation, à cause d'un déficit à la fois structurel (déficit brut en infrastructures, vieillissement patrimonial, infrastructures d'approvisionnement en électricité et en eau non fiables), ainsi que pour ce qui concerne les ressources humaines, notamment en personnel qualifié en santé.

Ainsi, la prise en charge en zone décentralisée présente plusieurs challenges pour le système de santé, et pour les individus. Cette thèse a pour objectifs d'aborder certains de ces aspects, sans avoir la prétention de les explorer dans leur intégralité.

2. Objectifs

L'objectif global de ce travail de thèse est d'améliorer les connaissances pour adapter la prise en charge du VIH en zone décentralisée.

Ainsi, les quatre objectifs spécifiques de cette thèse sont les suivants :

- **ÉTUDIER LA DELEGATION DES TACHES COMME SOLUTION POSSIBLE POUR PALLIER LE DEFICIT EN RESSOURCES HUMAINES EN SANTE EN ZONE DECENTRALISEE**

- **ÉTUDIER LES STRATEGIES DE DETECTION DE L'ECHEC AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL DE PREMIERE LIGNE ENVISAGEABLES EN ZONE DECENTRALISEE**

- **ÉTUDIER LES DIFFERENCES D'EFFICACITE DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES EN ZONE DECENTRALISEE**

- **ÉTUDIER LA PRISE EN CHARGE DE ROUTINE DANS UNE ZONE DECENTRALISEE ET EVALUER SES CONSEQUENCES SUR LA SUPPRESSION VIROLOGIQUE ET L'EMERGENCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX**

3. Plan de la thèse

Cette thèse s'articule autour de 7 chapitres principaux, dont cette présente introduction. Le chapitre 2 (Synthèse Bibliographique) présente dans un premier temps le contexte épidémiologique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine dans le monde et en Afrique subsaharienne plus précisément. L'état des lieux de l'accès au traitement, ainsi que ses modalités comparatives au Nord et au Sud y sont discutés, avant d'aborder les obstacles subsistant à sa diffusion à une plus large échelle. Dans un second temps les spécificités inhérentes au contexte géographique de nos travaux, le Cameroun, seront abordées, avant de faire de même, dans un troisième temps pour le contexte scientifique des projets de recherches dans lesquels s'inscrivent ces travaux.

Dans le **chapitre 3**, nous étudierons l'impact de la délégation des tâches des médecins vers les infirmiers pour le suivi des personnes infectées par le VIH recevant un traitement antirétroviral de première ligne sur les résultats de celui-ci, afin de déterminer si cette stratégie peut être envisagée comme solution possible au déficit en médecins qui frappe le Cameroun comme de nombreux autres pays africans. Notre objectif sera ainsi de déterminer son impact sur la suppression virologique, la reconstitution immunitaire, la mortalité et la progression clinique de patients suivis pendant deux ans dans 9 hôpitaux de district de la région du Centre du Cameroun, dans le cadre de l'essai d'intervention Stratall ANRS12110/ESTHER. Les analyses du chapitre 3 sont présentées sous forme d'un article publié en langue anglaise (**Article I**), précédé d'une introduction au sujet et d'un résumé en français.

Dans le **chapitre 4**, nous aborderons la problématique de « Quand changer de traitement ? ». Plus particulièrement, nous essaierons d'identifier les meilleurs outils pour déterminer la nécessité de passer à une deuxième ligne de traitement en milieu rural, où les infrastructures actuelles ne permettent qu'un suivi biologique fortement limité. Notre objectif sera donc d'évaluer la performance des critères virologiques, immunologiques, cliniques (recommandés par l'OMS), et d'observance, seuls ou en combinaison pour prédire l'apparition d'une souche de VIH résistante aux antirétroviraux chez les patients suivis dans le cadre de l'essai clinique Stratall ANRS12110/ESTHER. En effet cette émergence de résistance est le *gold-standard* pour guider le passage à une deuxième-ligne de traitement au Nord. Les analyses du chapitre 4 sont également présentées sous forme d'un article publié en langue anglaise (**Article II**), précédé d'une introduction au sujet et d'un résumé en français

Les difficultés rencontrées dans le suivi au long cours d'une infection nécessitant un traitement à vie ne se cantonnent pas uniquement aux difficultés structurelles, et peuvent aussi être liées à certains déterminants individuels. Ainsi, dans le **chapitre 5**, nous aborderons l'impact du genre ou du sexe (selon qu'on l'entende au sens sociologique ou biologique) sur l'efficacité du traitement antirétroviral. Notre objectif sera de déterminer l'existence ou non d'une différence entre hommes et femmes dans l'observance au traitement, puis sur l'efficacité du traitement après prise en compte de l'observance. Les analyses du chapitre 5 sont également présentées sous forme d'un article soumis en langue anglaise (**Article III**), précédé d'une introduction au sujet et d'un résumé en français.

Le **chapitre 6** présente les résultats préliminaires d'une enquête transversale visant à évaluer la prise en charge de routine dans un hôpital de District de la région Centre du Cameroun.

Enfin, le **chapitre 7** conclut cette thèse en synthétisant les principaux résultats et en les resituant dans le contexte actuel, afin de proposer des recommandations de santé publique et des perspectives de recherche pour améliorer la prise en charge en zone décentralisée.

2 Synthèse Bibliographique

Synthèse bibliographique

1. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

1.1. Histoire de l'épidémie de VIH/SIDA

En mai 1981, des formes agressives du Sarcome de Kaposi – habituellement un cancer d'évolution lente touchant les personnes âgées – ont été décrites chez des homosexuels masculins à New-York (Friedman-Kien, 1981). En même temps, une demande anormalement élevée de pentamidine a été rapportée au Center for Disease Control and Prevention (CDC). Or, cet antiparasitaire est indiqué dans le traitement d'une infection pulmonaire, la PCP (Pneumonie à *Pneumocystis jirovecci* anciennement *P. carinii*) normalement extrêmement rare (Gottlieb et al., 1981).

Afin de comprendre quelles étaient les causes de ces maladies inhabituelles, le CDC a créé un groupe de travail sur le Sarcome de Kaposi et les Infections Opportunistes (IO). Cela a marqué le début de la prise de conscience de l'existence du SIDA aux Etats-Unis. A ce moment là, plusieurs théories visaient à expliquer le phénomène, parmi lesquelles figurait l'infection par un cytomégalovirus et l'utilisation des butyles nitrates « poppers ». Peu de choses étaient connues quant à la transmission de la maladie dont on a d'abord pensé qu'elle survenait exclusivement dans la communauté homosexuelle, ce pour quoi la maladie a été parfois nommée Gay Related Immune Deficiency (GRID). Des symptômes similaires ont ensuite été identifiés chez des patients hémophiles, toxicomanes, Haïtiens, et chez des Africains vivant en Europe. L'acronyme SIDA a été adopté en septembre 1982 ; alors, 452 cas dans 23 pays avaient été notifiés au CDC. En mai 1983, le virus, un lentivirus appartenant à la famille des Retroviridae fut finalement isolé à l'Institut Pasteur. Cette découverte du VIH-1 a été récompensée en 2008 par le prix Nobel de Médecine pour Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi (Barré-Sinoussi et al., 1983). Quelques années plus tard, en 1986, le nom Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été adopté et un deuxième virus, le VIH-2 est lui aussi isolé et identifié.

La connaissance des modes de transmission s'est élargie et il devint évident que le virus pouvait se transmettre par voie sexuelle à la fois dans les communautés homo et hétérosexuelles, mais également que la transfusion par des produits sanguins, l'échange de seringues et l'allaitement étaient des causes possibles de contamination.

On découvrira plus tard que les premiers échantillons séropositifs conservés remontent au minimum aux années 1960. En effet, des tests de mise en évidence d'anticorps dirigés contre le VIH sur des sérums conservés depuis 1959 en République Démocratique du Congo (anciennement Zaïre) et au Royaume-Uni se sont avérés positifs (Zhu et al., 1998). Des travaux d'horloge moléculaire ont montré que le virus est passé à l'homme en Afrique, entre 1884 et 1924, dans le Sud-Est du Cameroun, et que l'épicentre de l'épidémie a été la région Congo-Kinshasa (actuelle République Démocratique du Congo), République Centrafricaine (Vidal et al., 2000; Worobey et al., 2008). Le virus est ensuite entré en Haïti en 1966 via les coopérants onusiens avant d'atteindre les Etats-Unis dans les années 1970 (Faria et al., 2014).

L'épidémie s'est ensuite étendue au monde entier dans toutes les couches de populations en quelques années, en suivant 3 vagues épidémiques différentes, dépendant du contexte et des facteurs environnementaux et sociaux (Heuverswyn and Peeters, 2007). Dès 1984, les premiers cas de SIDA en Afrique subsaharienne chez des hommes et femmes hétérosexuels furent rapportés (Ellrodt et al., 1984; Piot et al., 1984; Van De Perre et al., 1984). Dès la fin des années 1980, l'épidémie touchait sévèrement l'Afrique, où l'observation sentinelle des femmes enceintes révélait une prévalence excédant 25 % dans certaines grandes villes d'Afrique de l'Est et australe (Buvé et al., 2002). Le premier traitement dont l'efficacité a été reconnue est l'AZT en 1987, mais c'est l'avènement des combinaisons d'antirétroviraux incluant des inhibiteurs de la protéase en 1995 qui a permis de transformer l'infection par le VIH d'une maladie mortelle en une maladie chronique.

1.2. Epidémiologie générale du VIH/SIDA

En 2012, 35,3 millions (32,2-38,8 millions) de personnes vivaient avec le VIH (PVVIH) dans le monde (Figure 1, A), portant la prévalence du VIH à 0,8 % [0,7-0,9 %] (Figure 2) (UNAIDS, 2013). Au cours de la dernière décennie, l'augmentation constante du nombre d'individus vivant avec le virus traduit le fait que de plus en plus d'individus reçoivent un traitement antirétroviral d'une part, mais aussi le fait que l'épidémie n'est toujours pas contrôlée avec la survenue de nouvelles infections (Figure 3, C). Cette même année, on a ainsi recensé 2,3 millions (1,9-2,7 millions) de nouvelles infections par le VIH (Figure 1, B) ce qui représente néanmoins une baisse de 33 % par rapport au nombre de nouvelles infections recensées en 2001, qui était alors de 3,4 (3,1-3,7) millions.

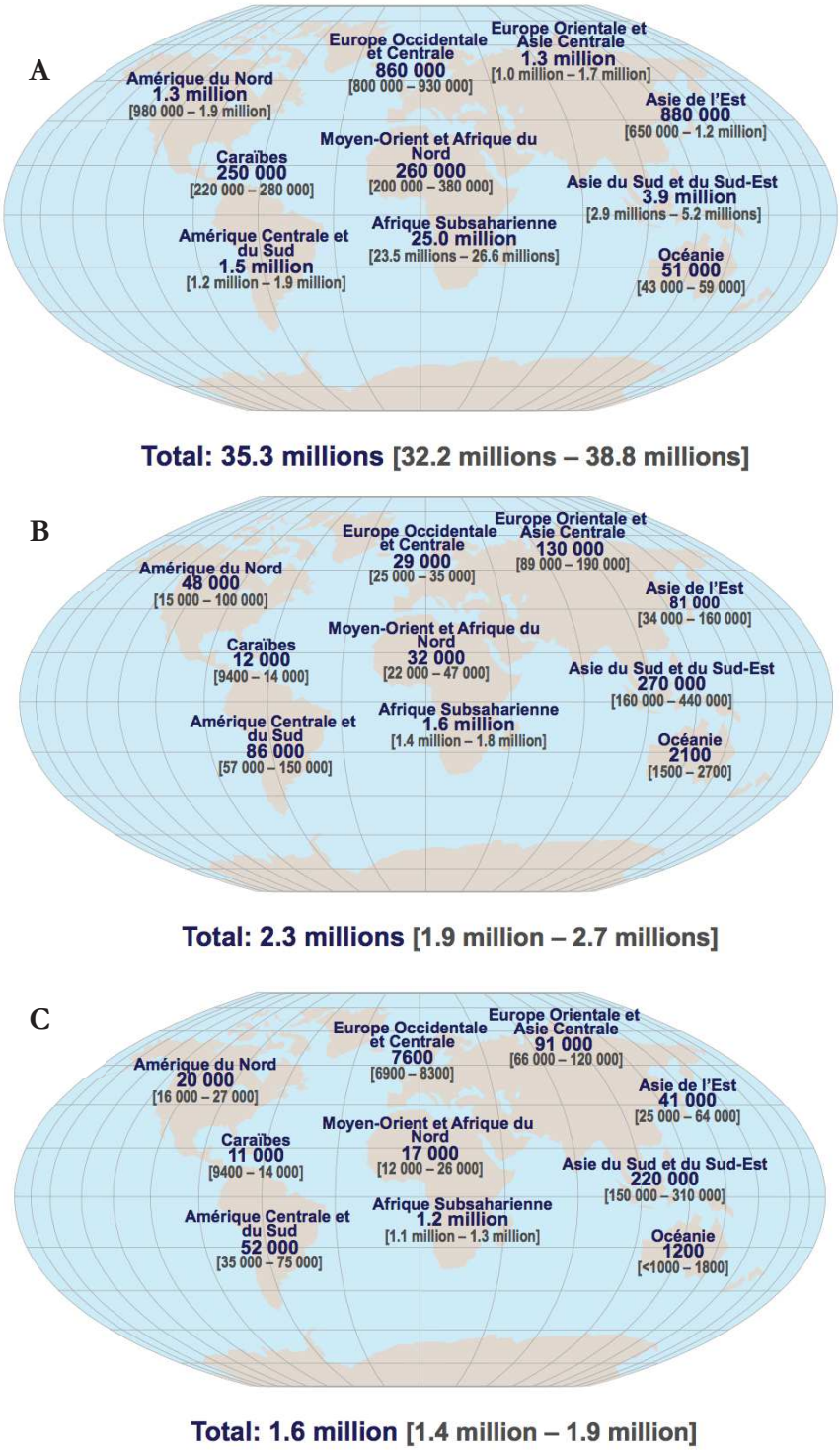


Figure 1. Estimations du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH dans le monde (A), du nombre de nouvelles infections (B) et du nombre de décès dus au VIH (C) en 2012.

Données : UNAIDS Global Report 2013

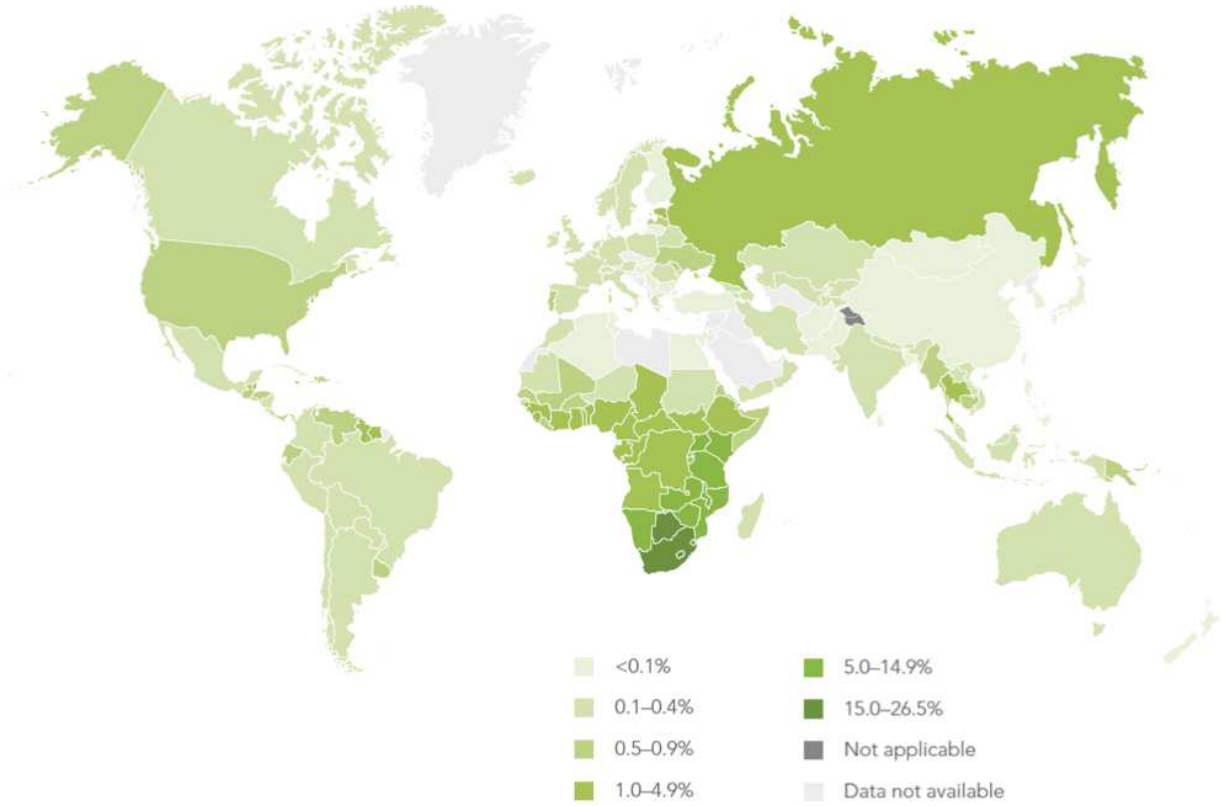


Figure 2. Prévalence du VIH chez les adultes de 15 à 49 ans en 2012

Le nombre total de décès liés au SIDA en 2012 est estimé à 1,6 millions [1,4-1,9], ce qui est également en baisse par rapport aux 2,3 millions (2,1-2,6 millions) de décès qui avaient été comptabilisés en 2005 (Figure 1, C).

Cette inflexion de la courbe des décès à partir de 2005 en Afrique subsaharienne n'est arrivée que dix ans après la chute de la mortalité à partir de 1995 au Nord, et traduit une couverture antirétrovirale en progrès mais encore largement insuffisante (Figure 3, B).

Le nombre de Disability Adjusted Life Years (DALYs)[1] attribuable à l'infection par le VIH/SIDA était de 91 907 445 en 2012, contre 101 643 658 et 18 117 000 en 1990. En 2012, le VIH/SIDA était ainsi responsable de 3,4 % des DALYs, ce qui en faisait la 7ème cause dans le monde après les cardiopathies ischémiques, les infections respiratoires basses, les accidents vasculaires cérébraux, les complications des prématurés, les maladies diarrhéiques, et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (World Health Organization, 2013a). Dans la région OMS Afrique, l'infection par le VIH/SIDA est la première cause de DALYs (10,1 % du total) devant les infections respiratoires basses, le

[1] D'après l'OMS, « une DALY peut être pensée comme une année de vie en bonne santé perdue. La somme

paludisme, et les maladies diarrhéiques. Alors que toutes les maladies infectieuses appartenant aux 25 premières causes de DALYs en 1990 ou en 2010 régressent, la part du paludisme et du VIH/SIDA a respectivement augmenté de 21 et 351 % (Murray et al., 2012).

L'agenda de développement entériné en 2000 par 193 états membres de l'ONU et 23 organisations internationales lors de la réunion à New-York fixe 8 objectifs du millénaire pour le développement, avec le but de les atteindre en 2015. L'objectif 6 est de combattre le VIH/SIDA, le paludisme et les autres maladies. Pour atteindre la cible 6A, qui est « d'ici 2015, enrayer la propagation du VIH/SIDA et commencer à inverser la tendance actuelle », dix thématiques prioritaires ont été ciblées autours d'enjeux capitaux :

- La dynamique de transmission du virus : réduire de moitié la transmission sexuelle et celle liée à l'usage de drogue intraveineuse, éliminer la transmission de la mère à l'enfant
- La cible de couverture antirétrovirale : 15 millions de patients sous traitement
- La cible de levée de fonds : 22-24 milliards de dollars pour les programmes
- L'élimination de la stigmatisation, des inégalités de genre, et les restrictions de voyage et de résidence
- L'intégration au système de santé global pour assurer la pérennité de la réponse.

Le nombre de nouvelles infections décroit significativement depuis 2001, attestant de la réussite des efforts de prévention ainsi que de l'efficacité du traitement dans la diminution de la transmission (Figure 3, A). L'objectif de réduire de moitié le nombre de nouvelles infections par voie sexuelle d'ici 2015 a d'ores et déjà été atteint dans 26 pays sur la période 2001-2012, mais semble difficile à atteindre pour les autres pays, soulignant ainsi l'importance d'intensifier les efforts de prévention. La réduction de la transmission du VIH chez les usagers de drogue est quant à elle loin d'être atteinte.

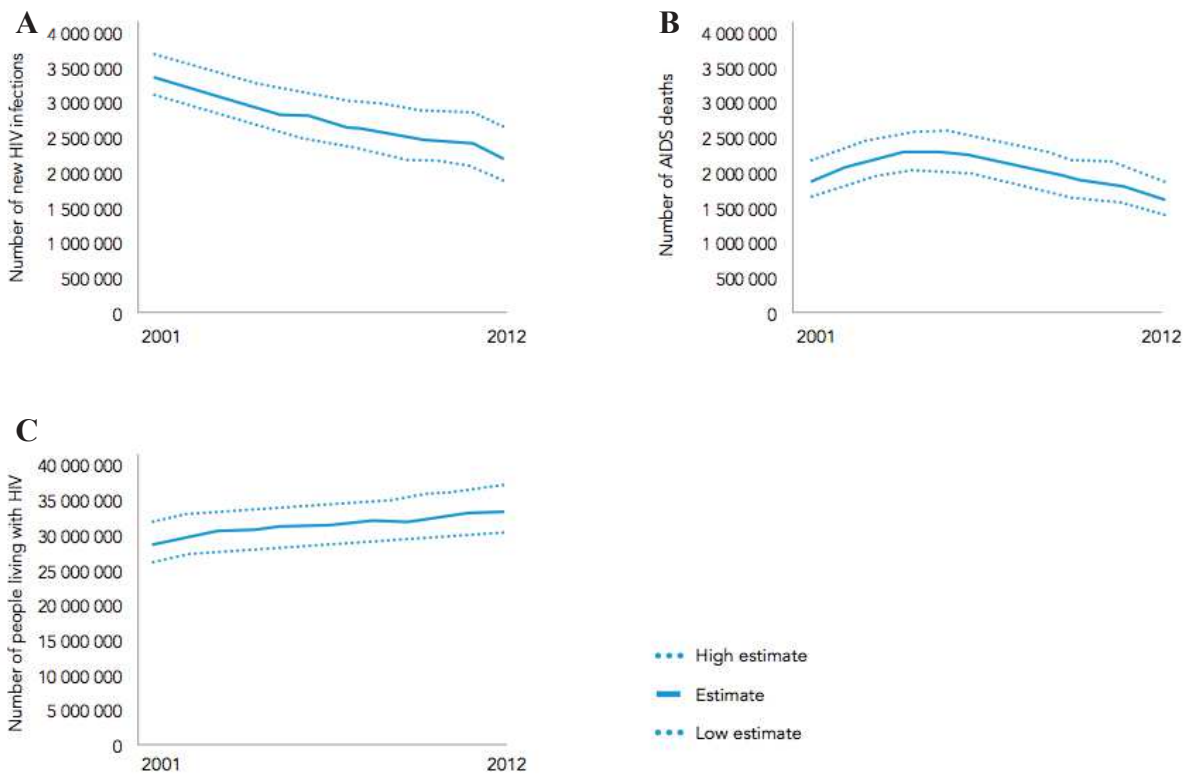


Figure 3. Evolution du nombre de nouvelles infections annuelles par le VIH (A), du nombre de décès liés au VIH/SIDA (B), et du nombre de personnes vivant avec le VIH (C) dans le monde de 1990 à 2012.

Données : UNAIDS Global Report 2013

Un des objectifs prioritaires était l'élimination de la transmission du VIH chez les enfants, et il paraît possible que 90 % des femmes enceintes vivant avec le VIH soient sous traitement en 2015, alors que ce taux est actuellement de 64 % (58-70) en Afrique subsaharienne où naissent près de 90 % des enfants infectés par le VIH. Le nombre d'enfants nouvellement infectés a quant à lui diminué de 35 % entre 2009 et 2012.

Sur les 6300 nouvelles infections journalières en 2012, 95 % avaient lieu dans les pays à faible ou moyen niveau de revenu, 700 avaient lieu chez des enfants de moins de 15 ans et 5500 étaient chez des adultes parmi lesquels 47 % étaient des femmes, et 39 % étaient chez les jeunes de 15 à 24 ans (World Health Organization et al., 2013).

1.3. Épidémiologie moléculaire du VIH

Sur la base des homologies de séquences, le VIH est divisé en deux types, le VIH-1, majoritaire, et le VIH-2 endémique en Afrique de l'Ouest. Nos travaux de thèse ne portant

que sur le VIH-1, seul ce type viral sera détaillé. Le VIH-1 est composé de quatre groupes (M pour Main, O pour Outlier, et N pour non-M non-O) et P. Le groupe M, responsable de la pandémie mondiale, est divisé en 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) entre lesquels la différence de séquence est comprise entre 20 et 30 %. La variation génétique dans un sous-type est inférieure à 17 % (Hemelaar et al., 2011). Deux sous-types, sont eux-mêmes divisés en sous-sous types : A1 à A4, et F1 et F2.

En plus de ces sous-types, il existe 49 formes recombinantes circulantes (CRF). Les deux plus prévalentes étant le CRF01_AE (correspondant à une recombinaison entre le sous-type A et le sous-type E) et le CRF02_AG. La classification du VIH-1 est en constante évolution (Zhang et al., 2010). Le VIH-1 M de sous-type C est majoritaire puisqu'il représentait 48 % des séropositivités entre 2004 et 2007 (Hemelaar et al., 2011; Taylor and Hammer, 2008). Le sous type B, est majoritaire en Amérique, en Europe et en Océanie mais est en revanche très rare en Afrique, où l'épidémie est dominée par le sous-type C pour l'Afrique autrale et le CRF02_AG pour l'Afrique de l'Ouest et Centrale (Figure 4) (Tatem et al., 2012).

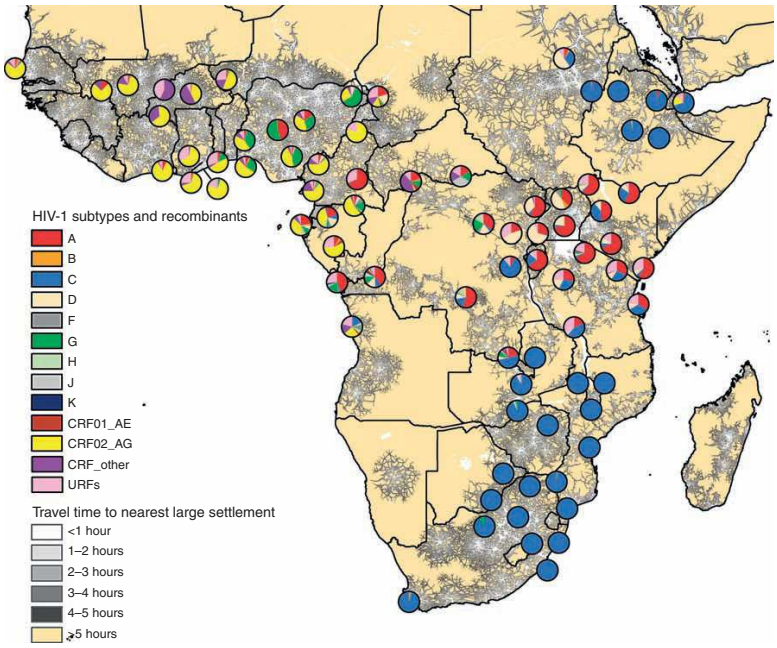


Figure 4. Distribution spatiale des sous-types du VIH-1 et des CRF en Afrique subsaharienne sur une carte montrant la durée estimée pour rejoindre la ville de plus de 100 000 habitants la plus proche.

Source : Tatem et al., 2012. CRF, circulating recombinant form; URF, unique recombinant form.

Le VIH-1 groupe O est responsable d'une épidémie dans la région du bassin du Congo. C'est au Cameroun, où il a été découvert (Charneau et al., 1994; De Leys et al., 1990; Vanden Haesevelde et al., 1994), qu'il circule principalement, mais il n'y représente qu'environ 1 % des infections (Ayouba et al., 2001; Vergne et al., 2003). Enfin, les deux derniers groupes viraux N et P n'ont été incriminés que dans quelques cas d'infections au Cameroun (Ayouba et al., 2000; Simon et al., 1998; Vallari et al., 2010; 2011) et chez une migrante originaire du Cameroun pour le groupe P (Plantier et al., 2009).

1.4. Inégalités dans l'infection par le VIH-1

Des inégalités géographiques

Les chiffres globaux de prévalence de l'infection par le VIH masquent cependant d'importantes inégalités régionales et les pays du Sud, notamment l'Afrique subsaharienne sont les plus lourdement touchés par l'épidémie. Ainsi, près de 71 % des PVVIH – soit 22,5 millions de personnes – vivent en Afrique subsaharienne, la plupart étant porteurs de sous-types non B, et 1,2 million [1,1-1,3 million] soit 72 % des décès d'adultes et d'enfants liés à l'infection y ont été enregistrés pour l'année 2012. Depuis le pic de 1997, la courbe du nombre de nouvelles infections annuelles par le VIH s'est infléchie, et ce nombre diminue régulièrement depuis 2001 (Figure 3, A). On estime qu'en 2012, 1,6 million [1,4-1,8 million] d'enfants et d'adultes ont été nouvellement infectés dans cette région soit 70 % des nouvelles infections, ce qui représente une diminution de plus de 38 % par rapport aux chiffres de 2001, onze ans auparavant.

Au sein même de l'Afrique subsaharienne, certains pays, notamment d'Afrique australe payent un tribu encore plus lourd à l'infection par le VIH SIDA. En effet, l'épidémie globale de VIH est disproportionnellement concentrée en Afrique de l'Est et australe. Ensemble, ces deux sub-régions abritent 6 % de la population mondiale, mais 52 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH (18,5 millions (17,5–19,5 millions) sur les 35,3 millions (32,2–38,8 millions) estimés) et près de la moitié des 2,3 millions (1,9–2,7 millions) de personnes qui se sont nouvellement infectées en 2012.

En sus de ces différences à l'échelle nationale, il ne faut pas oublier qu'au sein même d'un pays, des différences régionales existent (Figure 5). Ainsi, dans 13 des 33 pays[2] que compte

[2] Benin, Burkina Faso, Cameroun, Cap Vert, République Centrafricaine, Tchad, Ethiopie, Kenya, Mozambique, Niger, Sénégal, Afrique du Sud et Tanzanie.

l'Afrique subsaharienne la prévalence variait du simple au quintuple entre deux régions (UNAIDS, 2014a)

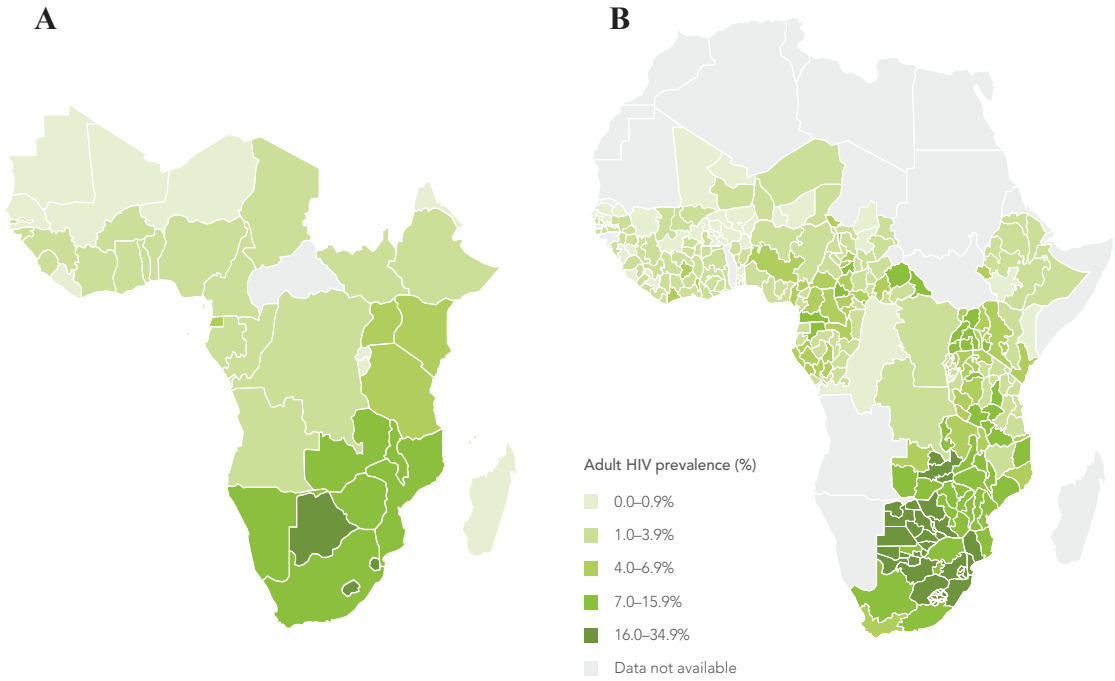


Figure 5. Disparités à l'échelle continentale (A), et régionale (B)

Des inégalités au sein de la population

En Afrique subsaharienne, 12,9 millions (12,0-13,7 millions) de femmes adultes vivent avec le VIH, soit plus de 58 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH (UNAIDS, 2013). Cette vulnérabilité féminine vis-à-vis de l'infection est toujours actuelle puisque bien que la prévalence ait diminué entre 2001 et 2012, les différences entre les femmes et les hommes chez les jeunes de 15 à 24 ans restent constantes quelle que soit la région d'Afrique subsaharienne considérée (Figure 6). Le principal mode de contamination en Afrique subsaharienne est la transmission hétérosexuelle, qui est déséquilibrée. En effet, le risque de contamination est plus important lors d'un rapport hétérosexuel réceptif (0.11 %) que lors d'un rapport hétérosexuel insertif (0.07 %) (Bélec, 2007; European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV, 1992; Hugonnet et al., 2002). Il en résulte que cette région est la seule (avec les Caraïbes) où les femmes représentent la majorité des personnes vivant avec le VIH (World Health Organization, 2013b). Cette vulnérabilité des femmes vis-à-vis de l'infection par le VIH/SIDA s'explique par de multiples facteurs (Glynn et al., 2001). Nous avons déjà vu que la transmission des hommes vers les femmes

était plus efficace, en partie parce que la surface de muqueuse exposée est plus importante chez celles-ci. De surcroît, ces dernières sont plus susceptibles de présenter des co-facteurs favorisant le contage, notamment la présence d'autres infections sexuellement transmissibles, qui se présentent plus souvent de façon asymptomatique chez les femmes alors qu'il existe des signes quasiment pathognomoniques de l'infection chez les hommes, qui se traitent donc plus rapidement (van de Wijgert et al., 2008). En deuxième lieu, des facteurs sociaux, puisque les relations sexuelles trans-générationnelles et le phénomène dit du « suggar-daddy » qualifiant l'existence de relations sexuelles entre des femmes jeunes et des hommes plus âgés ont été impliqués, d'autant plus que l'immaturité du tractus génital des très jeunes femmes les surexpose, mais sont remis en cause (Luke, 2005). En revanche, il a été largement démontré que les femmes ont plus de mal à négocier l'utilisation d'une protection mécanique (préservatif) lors des rapports, et que les violences sexuelles et le sexe non-consenti sont d'autres facteurs de cette vulnérabilité (Jewkes et al., 2010; Kalichman et al., 1998; Supervie et al., 2010). Elles ont également un accès plus restreint à l'éducation, ce qui limite leur autonomisation vis-à-vis des mesures de prévention du VIH à adopter, et un niveau socio-économique plus faible, qui les limite dans leur pouvoir d'achat.

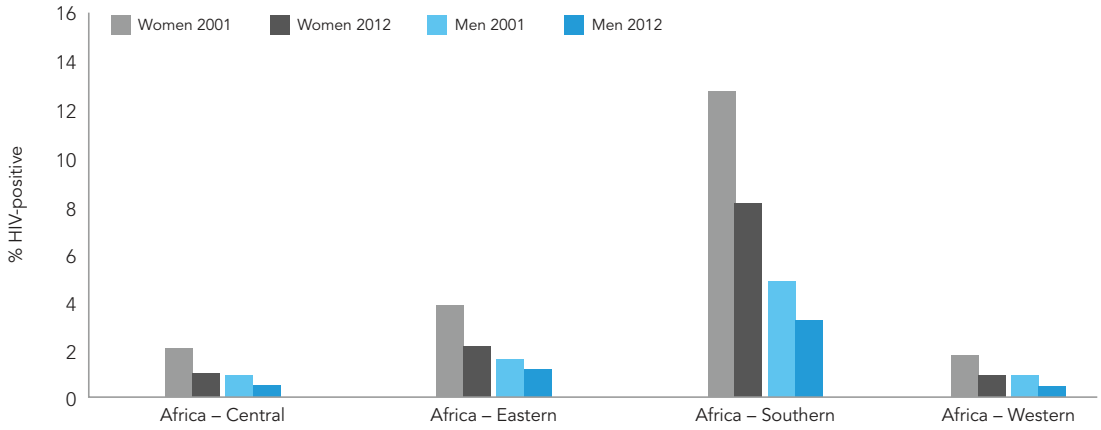


Figure 6. Prévalence de l'infection à VIH chez les jeunes hommes et femmes âgés de 15 à 24 ans en 2002 et en 2012 en Afrique subsaharienne.

Certaines populations clés sont affectées encore plus dramatiquement par l'infection à VIH, comme c'est particulièrement le cas pour les travailleurs du sexe, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les personnes transgenre et les usagers de drogue par voie intraveineuse (Figure 7). L'évaluation de la prévalence dans ces

populations est difficile, tout comme l'est leur accès aux services de prévention et de prise en charge, et la réalisation d'intervention les ciblant plus particulièrement. En effet, ces populations clés sont souvent exclues socialement, et font face à une stigmatisation à la fois sociale et institutionnelle. En outre, dans de nombreux pays, des lois criminalisent leurs activités ; par exemple 84 pays dans le monde ont des lois faisant de l'homosexualité un crime ou un délit, allant jusqu'à la peine de mort au Soudan, au Nigéria et en Somalie (Figure 8).

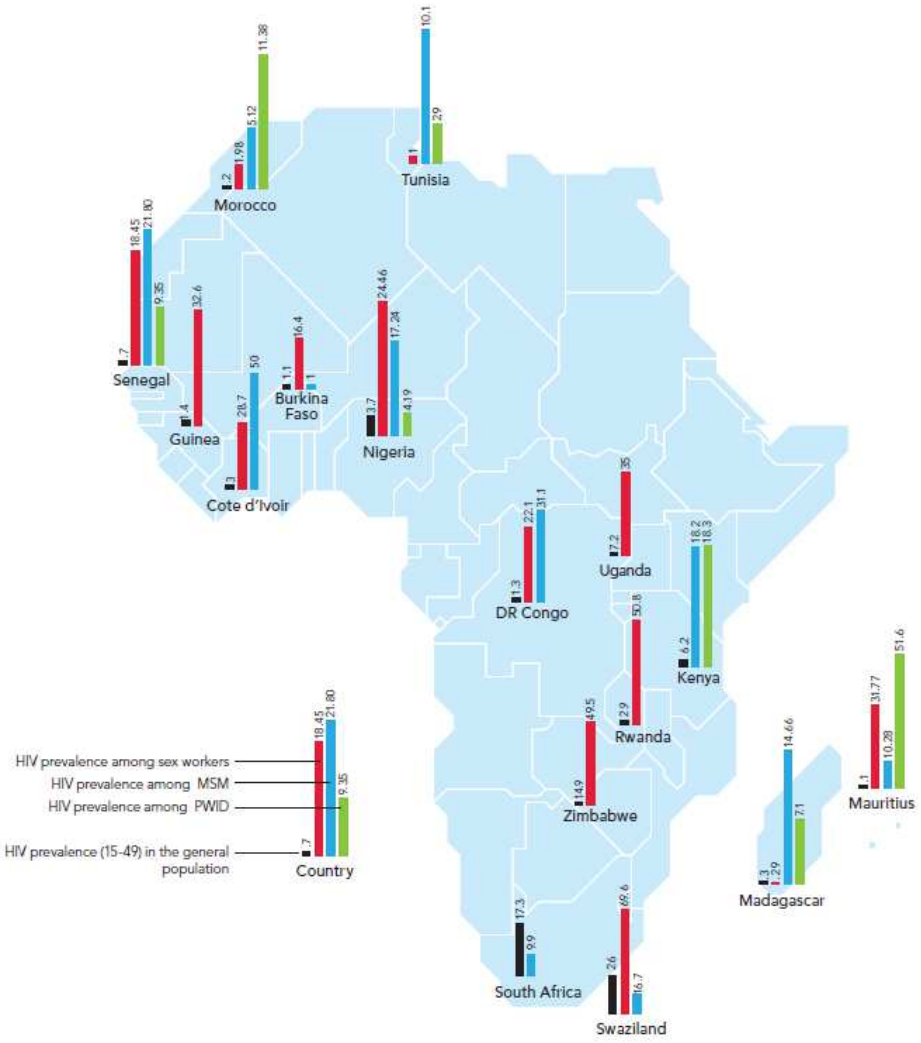


Figure 7. Prévalence de l'infection à VIH dans les populations clés (travailleurs du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, usagers de drogues par voie intraveineuse) et dans la population générale de pays sélectionnés d'Afrique subsaharienne.

Données : Global Report UNAIDS 2012

La prévalence du VIH chez les usagers de drogue est 22 fois supérieure à celle de la population générale (UNAIDS, 2012). Les travailleuses du sexe ont également 14 fois plus de risque d'être infectées par le VIH que les autres femmes, avec une prévalence avoisinant les 37 % en Afrique subsaharienne (Baral et al., 2012). Dans certains contextes urbains, des prévalences encore plus élevées, jusqu'à 57 % à Kisumu, au Kenya ont été rapportées (Vandenhoudt et al., 2013).

Pour ce qui concerne les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, le risque est en moyenne 13 fois plus élevé que pour la population générale (Beyrer et al., 2012). Enfin, pour ce qui concerne les femmes transgenres, le risque d'être infecté par le VIH est plus de 48 fois plus élevé que celui des femmes du même âge, que ce soit dans les pays à ressources limitées ou dans les pays du Nord (Baral et al., 2013).

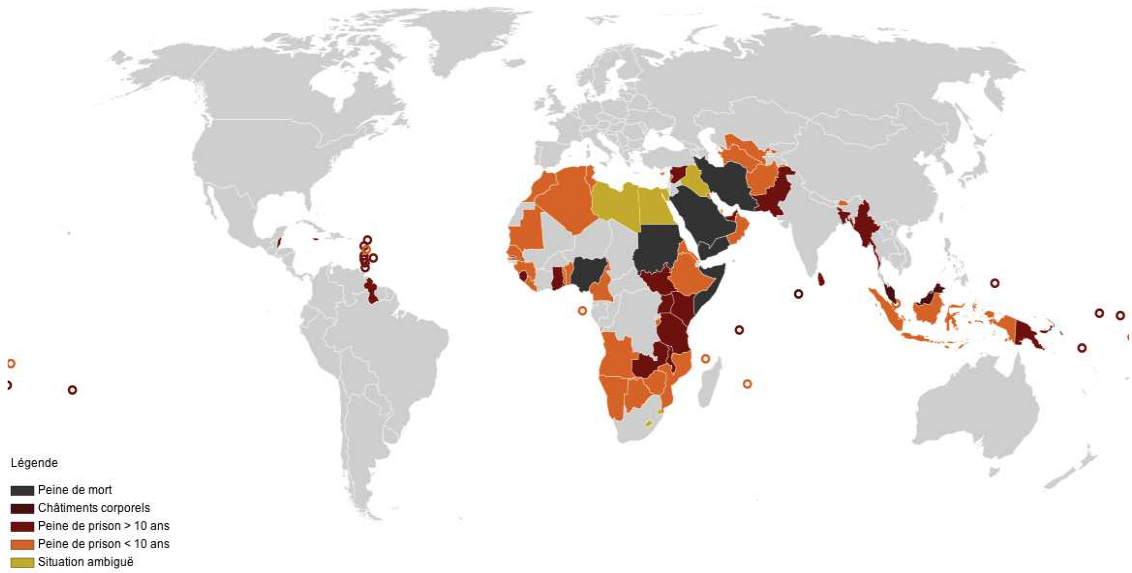


Figure 8. Carte du monde de la criminalisation de l'homosexualité

Source : Le Monde "L'homosexualité, un crime dans de nombreux pays d'Afrique et du Moyen-Orient", 13/11/2012, mis à jour le 24/02/2014.

A ces populations clés s'ajoutent en fonction du contexte local, d'autres populations vulnérables comme des populations pénitentiaires (Dolan et al., 2007), des réfugiés (Spiegel et al., 2007), des migrants et des travailleurs mobiles (Ramjee and Gouws, 2002).

1.5. L'accès au traitement antirétroviral

Après les réserves émises sur la faisabilité des traitements antirétroviraux dans les pays aux ressources limitées, et une fois leur efficacité reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique internationale, l'accès des populations à ces traitements a été reconnue comme étant une problématique cruciale. En 2007, la barre des 3 millions de patients sous TARV - initialement fixée par le programme « 3 par 5 » de l'OMS pour 2005[3] - dans les pays à faible revenu a été franchie, alors qu'en 2003 seules 400 000 personnes en bénéficiaient (UNAIDS, 2010).

Historique de l'accès

En Afrique, les premiers programmes d'accès aux TARV ont été initiés en 1998 au Sénégal (avec une trithérapie contenant un inhibiteur de protéase, l'indinavir), en Côte d'Ivoire et en Ouganda (avec des bithérapies), mais il aura fallu attendre 2003 pour que la prescription de traitements antirétroviraux s'étende au-delà de ces programmes pilotes et/ou de recherche.

L'ISAARV (Initiative Sénégalaise d'Accès aux ARV) est le premier programme mis en place par un gouvernement africain sans l'appui de l'ONUSIDA. Dans le contexte de l'époque, cette initiative avait avant tout un objectif démonstratif face aux nombreuses incertitudes que représentaient alors l'insuffisance des connaissances sur l'efficacité des traitements sur des souches de sous-types non-B du VIH-1, l'observance des patients du sud, leur tolérance et la gestion des effets secondaires, la complexité d'un traitement à vie nécessitant un suivi lourd au long cours, la nécessité d'un bon niveau de développement des infrastructures sanitaires, la disponibilité et la compétence des ressources humaines en santé, et le coût élevé des traitements (Desclaux et al., 2003; Laurent et al., 2002).

L'ONUSIDA annonce en 1997 le lancement d'une initiative pour améliorer l'accès aux antirétroviraux au Chili, en Côte d'Ivoire, en Ouganda et au Vietnam, afin *de « fournir l'information pour déterminer s'il est réellement possible d'obtenir et de distribuer dans les pays en voie de développement des médicaments pour la prise en charge »* du VIH (UNAIDS, 2000), en commençant par le choix d'une bithérapie. Le programme ougandais a fonctionné dès la phase pilote

[3] « Le programme 3 par 5, lancé par l'ONUSIDA et l'OMS en 2003 avait pour objectif de fournir un traitement antirétroviral à 3 millions de personnes vivant avec le VIH dans les pays à faible et moyen niveau de revenu avant la fin 2005. Ce programme a été une étape clé vers l'objectif de l'accès universel au traitement.

avec un système de recouvrement des coûts. Les traitements coûtaient de 214 à 406 dollars pour les 2 INTI, de 440 à 660 dollars pour une trithérapie contenant un INNTI et jusqu'à 708 dollars pour une trithérapie contenant un IP. La partie recherche menée en collaboration avec le CDC a montré des conclusions similaires à celles tirées de l'ISAARV, à savoir une observance et un succès immunovirologique similaires à ce qui était observé au Nord (Weidle et al., 2002). Le programme ivoirien subventionnait la bithérapie et laissait le coût de l'anti-protéase à la charge des patients. Son évaluation comportait deux volets, le premier confié au projet RETRO-CI en collaboration avec les CDC pour la partie épidémiologie et le second confié à l'ANRS et à l'IRD pour la partie sciences sociales (ANRS, 2001; Djomand et al., 2003). Dans les deux cas, le coût des traitements s'est avéré être un obstacle majeur à leur poursuite par les patients, en raison de leurs faibles capacités financières.

Les programmes pilotes ont en revanche montré une surmortalité précoce sous TARV s'expliquant par le stade avancé de la maladie de la plupart des patients se présentant au moment de la mise sous traitement en raison de la faiblesse du plateau de dépistage.

La baisse des coûts a joué un rôle majeur dans le passage à l'échelle des TARV, et doit impérativement être poursuivie (Orsi et al., 2010). Le Médicine Act sud-africain légalisait en 1997 l'utilisation d'un brevet sans l'accord de son détenteur pour faire face à un problème de santé publique, et se heurtait immédiatement à un consortium de 39 firmes pharmaceutiques. Défendu par des ONG dont MSF, des associations de malades, des médias et des chefs d'états, le gouvernement voit finalement la plainte abandonnée. S'ensuivent des baisses des prix en 2000 consenties par Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD), Bristol-Myers-Squibb (BMS), Glaxo-SmithKline (GSK), Boehringer-Ingelheim et Roche, réalisant l'Accelerated Access Initiative. En mai 2002, GSK baisse le prix du Combivir ® de 16 à 2 dollars par jour. En parallèle des baisses des coûts consenties par les firmes pharmaceutiques, l'arrivée des génériqueurs a également changé la face du marché des antirétroviraux créant une véritable concurrence favorisant la baisse des prix. Le modèle du Brésil qui a exploité des génériques avant les accords de l'Organisation Mondiale du Commerce a permis une baisse des prix allant de 60 à 90 %. Malgré une baisse des coûts de 75 % par rapport aux prix initialement pratiqués, le reste à charge de 2500 dollars par patient par an représentait toujours une barrière infranchissable pour la plupart des patients Africains. En février 2001, le laboratoire Indien Cipla propose une trithérapie générique à

600 dollars par patient année pour les gouvernements et à 350 pour MSF. Ce coût inférieur au seuil symbolique d'un dollar par jour permettait d'envisager la faisabilité à une plus large échelle du traitement. Enfin, grâce à la mobilisation de la communauté internationale, des diverses sources de financement (public, ONG, fondations privées Bill & Melinda Gates et Clinton, la banque mondiale, l'annulation de la dette, le PEPFAR, UNITAID) et des pouvoirs politiques, la gratuité des traitements pour les patients a finalement pu être obtenue dans de nombreux pays (Figure 9).

Parmi ces sources de financement, les deux principales sont le Fonds Mondial et le PEPFAR. Le Fonds Mondial, créé en janvier 2002 est une fondation à but non lucratif, qui recueille des fonds auprès de bailleurs publics et privés afin de les redistribuer en différents « rounds » auxquels les 140 pays éligibles doivent candidater. L'objectif du Fonds est de leur fournir des moyens financiers pour lutter contre le VIH/SIDA (notamment pour l'achat de traitements), la tuberculose, le paludisme et pour renforcer leurs systèmes de santé. Le *President's emergency plan for AIDS relief* (PEPFAR) a été lancé en 2003 par le président des Etats-Unis d'Amérique de l'époque, Georges W Bush, et soutient 15 pays[4]. Le budget initial de cette initiative était de 15 milliards de dollars pour 5 ans.

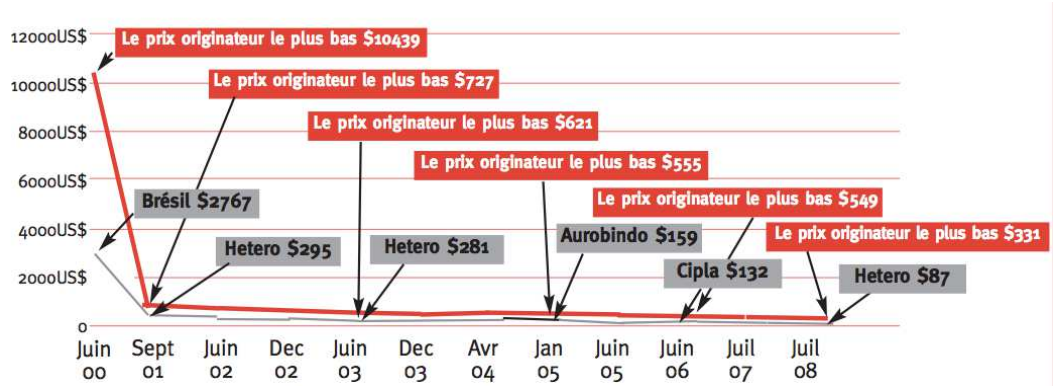


Figure 9. Evolution des prix de la combinaison lamivudine (3TC), stavudine (d4T) et névirapine (NVP) de 2000 à 2008.

Source : MSF, Untangling the World of Antiretroviral Price Reductions, 11ème édition, juillet 2008

En outre, l'arrivée de combinaisons à doses fixes permettant la prise d'un à deux comprimés par jour seulement a permis l'augmentation progressive de l'accès à ces traitements et l'augmentation de l'observance.

[4] Afrique du Sud, Bostwana, Côte d'Ivoire, Ethiopie, Guyana, Haïti, Mozambique, Namibie, Nigéria, Rwanda, Tanzanie, Vietnam, et Zambie

La révision 2010 des recommandations de l'OMS a préconisé la mise sous traitement à partir d'un nombre de lymphocytes T CD4+ (CD4) inférieur à 350 au lieu de 200 cellules/mm3 de sang. Cette nouvelle norme a mécaniquement entraîné une augmentation substantielle du nombre de personnes éligibles au traitement, celui-ci passant de 10,1 à 14,6 millions d'individus. De la même façon, la révision 2013 de ces recommandations a entraîné une nouvelle hausse du nombre de personnes éligibles au TARV. Aux 16,7 millions de personnes éligibles d'après les recommandations de 2010, s'ajoutaient 3,9 millions de personnes vivant en couple sérodiscordants ou de femmes enceintes, et 5,3 millions d'adultes avec un niveau de lymphocytes T CD4 compris entre 350 et 500 et d'enfants, amenant le total à 25,9 millions de personnes éligibles au traitement antirétroviral. En 2014, l'ONUSIDA a défini de nouveaux objectifs ambitieux pour accélérer la riposte au VIH et mettre fin à la pandémie en tant que problème de santé publique d'ici 2030. La stratégie qui les sous-tend, baptisée 90-90-90, consiste à ce que d'ici 2020, 90% des PVVIH connaissent leur statut, 90% des personnes diagnostiquées reçoivent un traitement antirétroviral de façon pérenne, et 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral aient une charge virale indétectable (UNAIDS, 2014b; 2014c).

Lorsque les premières recommandations de l'OMS pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH dans les pays à ressources limitées ont été éditées en 2002, seules 300 000 personnes dans ce contexte recevaient un traitement antirétroviral, dont la moitié au Brésil.

Aujourd'hui, 12 ans plus tard, 11,7 millions de personnes reçoivent une trithérapie antirétrovirale, soit une réalisation à 78 % de l'objectif d'avoir 15 millions de personnes sous traitement en 2015 adopté par les Nations Unies. Ce chiffre représente en outre une amélioration par rapport à 2011 avec 3,6 millions de personnes supplémentaires recevant le traitement, ce qui est la plus forte hausse jamais observée en un an. Si le passage à l'échelle continue de cette manière, l'objectif des 15 millions en 2015 peut être atteint.

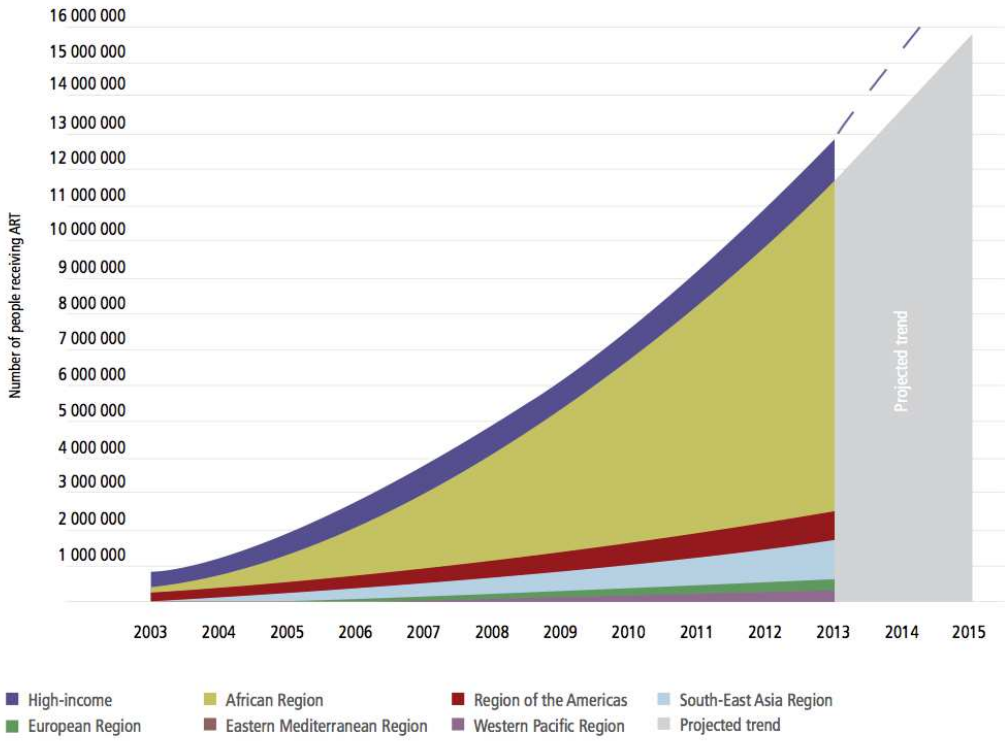


Figure 10. Nombre actuel et projeté de personnes recevant un traitement antirétroviral dans les pays à bas et moyen niveau de revenu, par région OMS sur la période 2003-2015.

Source : Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS) (World Health Organization, 2014a)

Inégalités dans l'accès aux antirétroviraux

Il reste cependant de nombreuses inégalités dans l'accès au traitement antirétroviral. L'Afrique subsaharienne a connu des progrès considérables puisqu'en 2009 seuls 3,9 des 10,9 millions de patients éligibles étaient sous TARV, soit une couverture de 37 % (34–40 %), alors qu'elle était de presque 57 % en 2011 (en suivant les recommandations 2010 de l'OMS). Le rythme de l'expansion du traitement a été particulièrement important en Afrique de l'Est et australe, qui comptent à elles seules 50 % des personnes vivant avec le VIH (Figure 11, A). L'accès au traitement en Afrique Centrale et de l'Ouest s'est également amélioré, mais à un rythme moins élevé (Figure 11, B), puisque moins de la moitié des personnes ayant besoin d'un traitement le reçoivent dans la plupart de ces pays (Figure 12).

Toutefois, l'objectif 6B du Millénaire pour le Développement - « Achever l'accès universel au traitement du VIH/SIDA pour tous ceux qui en ont besoin » - est encore loin d'être

atteint et appelle à une riposte de santé publique importante pour combler le fossé entre les pays à haut niveau de revenu et le reste du monde (World Health Organization, 2010a)

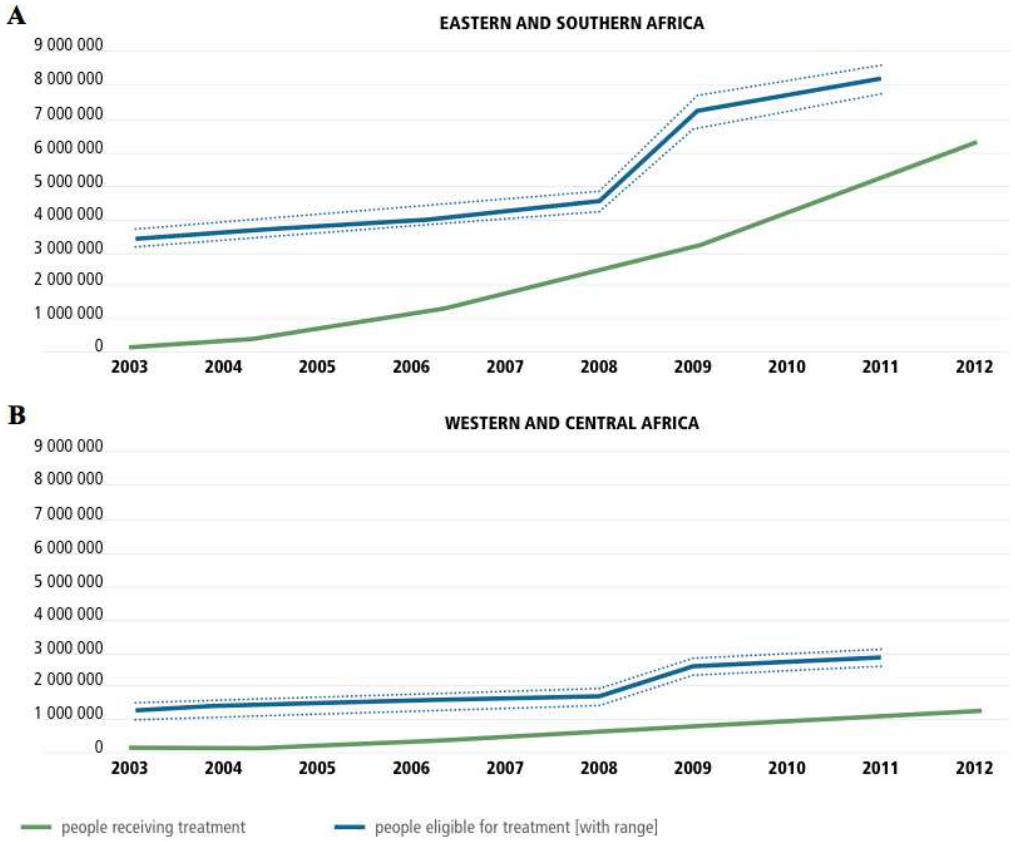


Figure 11. Evolution du nombre d'adultes et d'enfants ayant besoin et recevant un traitement antirétroviral de 2003 à 2012 en Afrique de l'Est et australe (A) et en Afrique de l'Ouest et Centrale (B)

Source : Global Update on HIV Treatment 2013 : Results, Impact, and Opportunities, OMS, UNICEF, UNAIDS

. En 2013, 11,7 millions de patients dans les pays à bas et moyens niveau de revenu recevaient une thérapie antirétrovirale, soit 36 % [34-38 %] de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH, et près de 2 millions de personnes supplémentaires par rapport à 2012 (World Health Organization, 2014a). Cette hausse dans le nombre de personnes sous traitement est la plus forte jamais enregistrée, alors qu'en 2012, 61 % de ceux qui étaient éligibles au traitement d'après les recommandations de l'OMS de 2010. En revanche, cette couverture n'était que de 34 % (32-37 %) des 28,6 millions de patients éligibles d'après les recommandations de 2013.

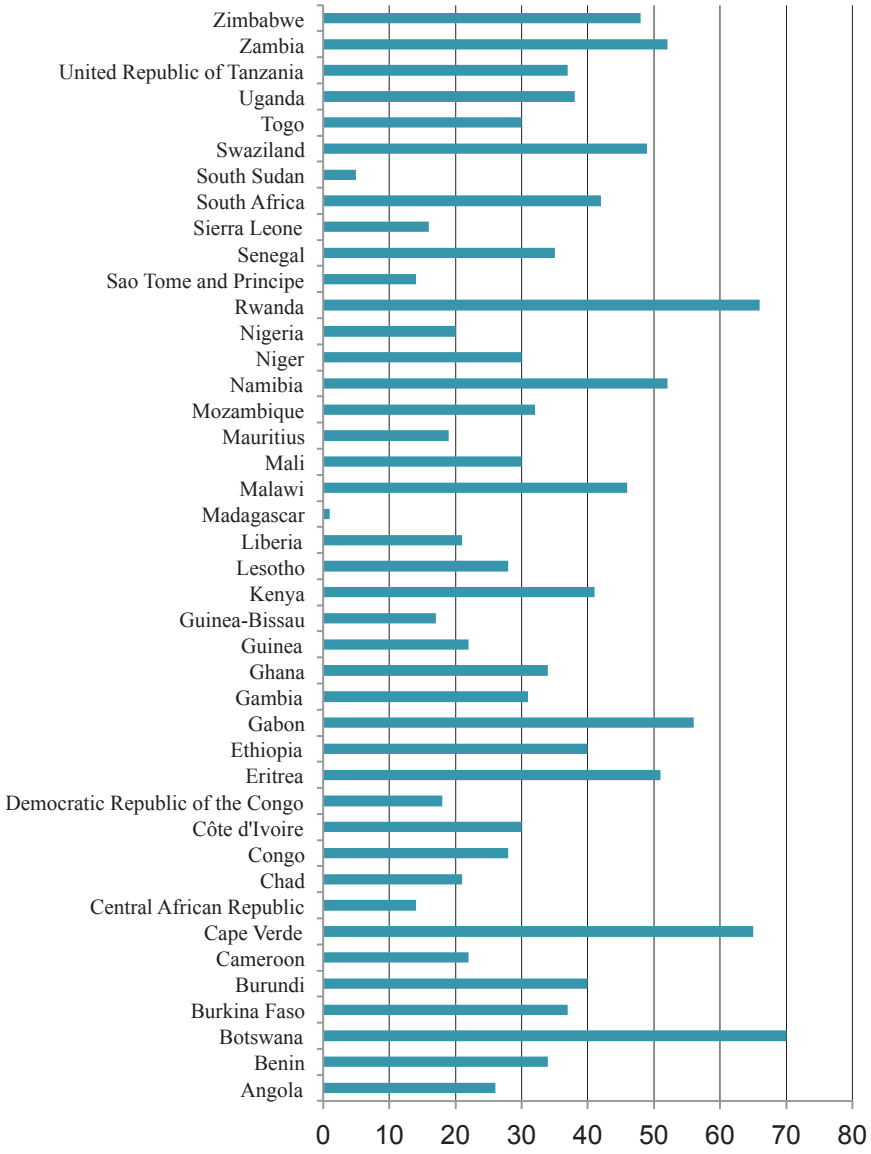


Figure 12. Couverture antirétrovirale estimée dans les pays d'Afrique subsaharienne en 2012

Source : Données UNAIDS Spectrum Estimates 2013

L'ONUSIDA estime qu'entre 1996 et 2012, le TARV a évité 6,6 millions de décès liés au VIH dans le monde, dont 5,5 dans les pays à bas et moyen niveau de revenu (UNAIDS, 2013). Malgré les progrès historiques dans le passage à l'échelle du TARV, des barrières persistent dans certaines populations, notamment chez les enfants.

Actuellement, l'accès au traitement ARV des enfants s'est amélioré, malgré les difficultés inhérentes à cette population particulière. L'absence de formulations réellement

adaptées et palatables[5], de données de pharmacocinétique-pharmacodynamique spécifiques pour l'enfant, de combinaisons à dose fixe, les ruptures de stock (Sidaction et al., 2010) et le coût des ARV pédiatriques majorent encore les difficultés pour le passage à l'échelle, et l'OMS souligne dans ses recommandations l'importance du développement de nouvelles formulations. On estime qu'en 2013, près de 740 000 enfants recevaient un traitement antirétroviral, soit un peu moins d'un quart de l'ensemble des enfants infectés par le VIH dans le monde et en 2012, 646 812 enfants recevaient un traitement antirétroviral sur 1,9 million (1,7-2,2 millions) en ayant besoin. Ce chiffre représente un progrès remarquable par rapport aux années précédentes, puisqu'en 2008, 275 000 enfants recevaient un traitement et seuls 75 000 le recevaient en 2005. Si ce chiffre marque un progrès notable dans le passage à l'échelle du traitement antirétroviral de l'enfant, la couverture n'est toujours que de 32,4 % des besoins en Afrique subsaharienne. Ce constat doit d'autant plus être souligné que les progrès dans le domaine pédiatrique sont plus mitigés que dans le domaine de l'extension du traitement de l'adulte, puisque le nombre d'enfants sous traitement n'a progressé que de 11 % par rapport à 21 % chez les adultes entre 2011 et 2012.

Les 22 pays prioritaires[6] dans le Plan Global pour « l'élimination des nouvelles infections à VIH chez les enfants et la préservation de la santé de leurs mères » rassemblent à eux seuls 90 % des femmes enceintes vivant avec le VIH. Dans ces pays, le nombre d'enfants éligibles a diminué de 60 000 passant de 1,72 million (1,59-2,03 millions) en 2011 à 1,66 million (1,53-1,95 million) en 2012. La couverture antirétrovirale dans ces pays est ainsi passée de 29 % (25-31 %) en 2011 à 34 % (29-36 %) en 2012. En outre, la disponibilité des services de prévention de la transmission de la mère à l'enfant a progressé en 2012 avec plus de 900 000 femmes qui recevaient des ARV (monodose de névirapine exclue).

[5] Se dit d'un aliment, et par extension d'un médicament, au goût agréable, plaisant.

[6] Le plan compte 22 pays qui sont tous en Afrique sauf un, l'Inde. Ces pays sont : Angola, Botswana, Burundi, Cameroun, Chad, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Ethiopie, Ghana, Inde, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibie, Nigeria, Afrique du Sud, Swaziland, Ouganda, Tanzanie, Zambie et Zimbabwe.

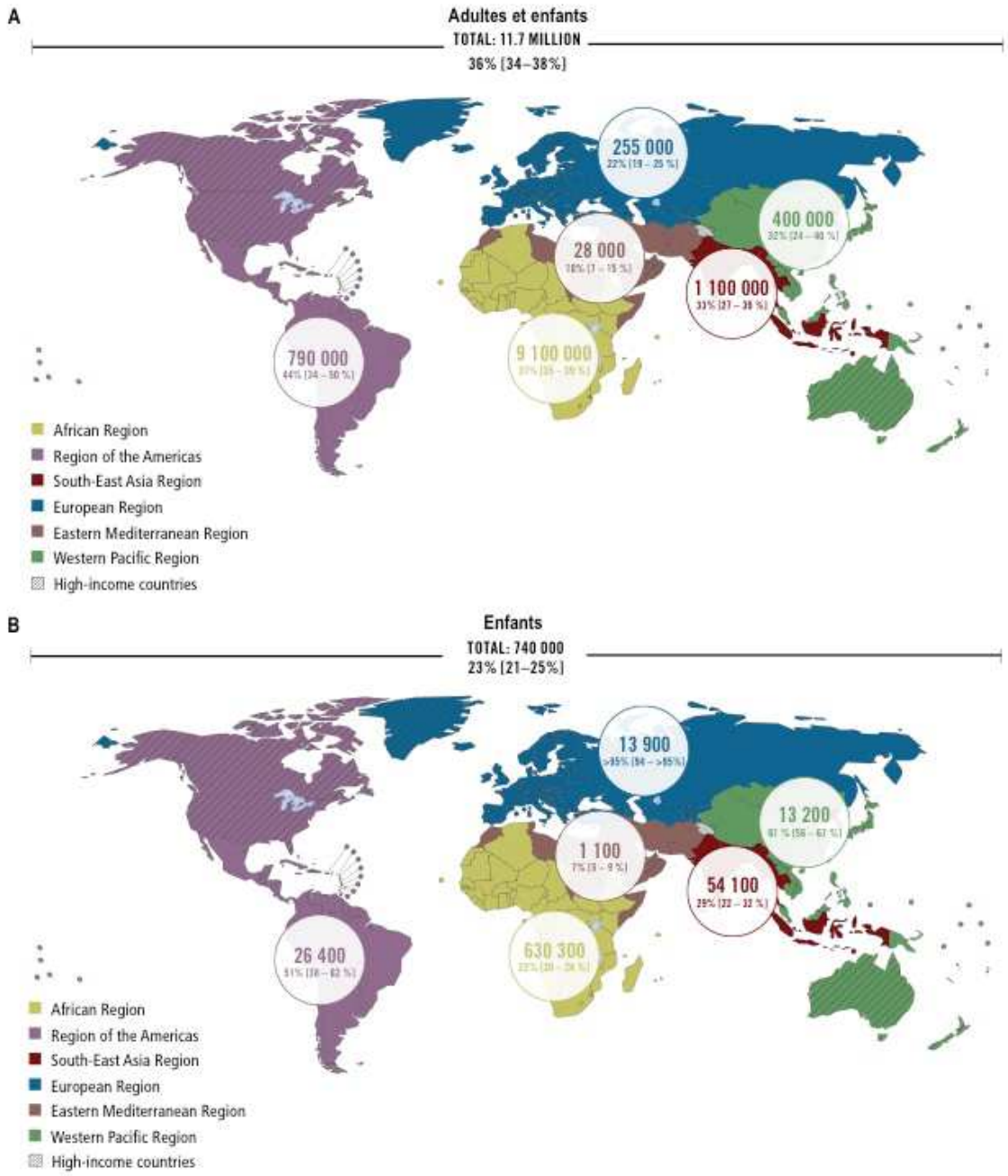


Figure 13. Nombre d'adultes (A) et d'enfants (B) recevant une trithérapie antirétrovirale dans les pays à bas et moyen niveau de revenu par région OMS en 2013

Source : OMS (World Health Organization, 2014a)

Dans la plupart des régions du monde, et notamment celles où l'infection à VIH est fortement prévalente, les femmes ont plus de chance d'accéder aux services de prise en charge que leurs homologues masculins. Comme représenté dans la Figure 14, les hommes représentaient seulement 36 % des personnes recevant le traitement, alors qu'ils représentaient 44 % de ceux en ayant besoin en Afrique subsaharienne.

Figure 14. Part des hommes et des femmes dans la population éligible ou recevant un traitement antirétroviral dans les régions OMS.

Source : Global Update on HIV Treatment 2013 : Results, Impact and Opportunities, WHO, UNICEF, UNAIDS

De façon similaire, les populations clés en général (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, usagers de drogue, travailleurs du sexe) ont souvent d'importantes difficultés à avoir accès aux traitements et aux services de prise en charge, mais relativement peu de données spécifiques de ces populations sont disponibles en raison de la difficulté à les atteindre. Ainsi, la couverture antirétrovirale chez les usagers de drogue par voie intraveineuse vivant avec le VIH n'était que de 4 % (2-18 %) (Mathers et al., 2010). Les travailleurs du sexe quant à eux rencontrent de nombreuses difficultés dans l'accès aux services de prise en charge du VIH, notamment la peur des conséquences si leur statut était révélé et un vécu d'expériences négatives du milieu médical (Chakrapani et al., 2009). Très peu d'informations sur l'accès des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes sont disponibles, de par la difficulté d'atteindre ces populations notamment dans des pays hostiles à l'homosexualité.

De plus, les progrès de l'accès au traitement sont restés relativement limités en Europe de l'Est, Asie Centrale, Afrique du Nord et au Moyen-Orient, soulignant la nécessité d'étendre le traitement dans toutes les parties du globe.

1.6. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 de l'adulte : standards au Nord

Objectif du traitement antirétroviral

L'objectif principal du traitement tel qu'il est énoncé dans les recommandations françaises est de maintenir ou de restaurer un nombre de CD4 > 500 cellules par mm^3 pour que la mortalité de la population vivant avec le VIH rejoigne celle de la population générale. Il est précisé que pour atteindre ce but la charge virale doit être indétectable (Morlat, 2013).

Initiation du traitement

Les recommandations actuelles préconisent la mise sous traitement de toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est supérieur à 500 cellules par mm^3. Lorsque le niveau de CD4 est supérieur à 500 cellules par mm^3 et stable, l'initiation du traitement peut être différée en cas de non adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le clinicien, en collaboration avec une équipe d'éducation thérapeutique ou un groupe de soutien, doit alors s'efforcer de préparer le patient à la mise en route du traitement. Le bilan paraclinique initial pré-thérapeutique doit notamment comprendre (i) une numération lymphocytaire avec typage CD4/CD8, (ii) un dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale), (iii) un test génotypique de résistance du VIH avec la détermination du sous-type VIH-1 (en excluant la recherche des mutations de résistance à l'intégrase et le test de tropisme), et (iv) la recherche de l'antigène HLA-B*5701. Le traitement a pour objectif de rendre la charge virale indétectable (ARN VIH<50 copies/ml) en 6 mois, et un premier contrôle doit être fait après un mois (M1) (avec pour objectif une diminution de 2 log_{10} copies/ml de l'ARN VIH), puis à M3 (objectif : ARN VIH<400 copies/ml), et M6 (objectif : ARN VIH<50 copies/ml).

Le groupe d'experts français recommande de guider le choix du premier traitement antirétroviral par les données cliniques et biologiques (génotypage de résistance) et de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou 1 inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r). Si

le choix se porte sur l'INNTI, les deux lignes recommandées sont TDF+FTC+EFV ou RPV ou ABC+3TC+EFV. Si le choix se porte sur une trithérapie avec inhibiteur de protéase, les options recommandées sont TDF+FTC+ ATZ/r ou DRV/r ou ABC+3TC+ATZ/r. Néanmoins le panel thérapeutique compte un grand nombre de molécules, réparties en 6 classes thérapeutiques suivant leur cible. Dans l'ordre de leur action dans le cycle de réplication du virus ce sont :

- les antagonistes du récepteur CCR5 (inhibiteurs d'entrée) ;
- les inhibiteurs de fusion
- les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- les inhibiteurs de l'intégrase
- les inhibiteurs de protéase (IP)

Le vaste choix de molécules, ayant des puissances, des modes d'action, des contre-indications et des effets secondaires différents permet d'ajuster au mieux la prescription aux données clinico-biologiques du patient.

Suivi biologique du traitement antirétroviral

L'objectif du suivi est de vérifier l'efficacité immuno-virologique et la tolérance du traitement ARV.

Le suivi comprend une mesure de la charge virale à M1, M3 et M6 où l'objectif est alors d'obtenir une charge virale indétectable (soit habituellement inférieure à 40 voire à 20 copies par ml). Si l'objectif n'est pas atteint, une mauvaise observance au traitement doit être suspectée et conduire à une évaluation soigneuse de la compliance dans le cadre d'une session d'éducation thérapeutique. Un dosage pharmacologique peut aussi être proposé. Dans les cas où la charge virale initiale était supérieure à 5 $\log_{10}$ copies/ml, ou les lymphocytes inférieurs à 200 cellules par mm^3, l'obtention d'une charge virale indétectable est toujours envisageable et doit faire l'objet d'une surveillance médicale et biologique rapprochée pendant 4 à 6 mois, avant de considérer le patient en échec thérapeutique initial. Une fois l'indétectabilité de la charge virale obtenue, des visites trimestrielles la première année puis au minimum semestrielles peuvent être proposées, intercalées avec un bilan annuel de synthèse hospitalière. Sur le plan biologique du suivi du patient sous antirétroviraux, plusieurs cas sont à distinguer :

- Si ARN VIH<50 copies/ml et CD4 >500 cellules/mm^3 en l'absence de comorbidité : la réalisation d'un bilan immuno-virologique semestriel est suffisant.
- Si CD4 < 200 cellules/mm^3 : un bilan trimestriel doit être réalisé
- En dehors de ces situations la fréquence des visites est laissée à la discrétion du clinicien.

Dans tous les cas, les visites intermédiaires de suivi au long cours ont pour but de maintenir l'indétectabilité de la charge virale, la bonne observance, la tolérance clinique et biologique au traitement antirétroviral, et l'absence de morbidité. A cet égard, les bilans biologiques incluent : dosage ARN-VIH, typage lymphocytaire CD4/CD8 (optionnel si CD4>500 depuis >3 ans).

Echec thérapeutique

L'échec thérapeutique ne s'entend que comme **échec virologique**. Les recommandations imposent un contrôle rapide de la charge virale afin de confirmer cet échec virologique, afin de distinguer l'échec d'un blip[7]. Les examens biologiques recommandés sont :

- numération des lymphocytes T CD4,
- dosage des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV,
- test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique (avec obligatoirement analyse des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase, plus ou moins celle des gènes de l'intégrase ou de l'enveloppe en cas d'exposition antérieure aux INI ou aux IF),

Un test de tropisme peut également être proposé pour la recherche de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des inhibiteurs de CCR5.

Le **suivi thérapeutique pharmacologique** possède désormais quelques indications.

Premièrement, dans le suivi d'un nouveau traitement, un dosage précoce entre J15 et M1 est recommandé (grade BIII) dans certains cas pour adapter la posologie, optimiser la réponse virologique, diminuer ou prévenir la toxicité des ARV pour lesquels une marge thérapeutique a été définie : (i) en cas d'interaction médicamenteuse attendue (ii) en cas

[7] Un blip se définit comme « une virémie transitoire de faible amplitude sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la charge virale doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilitéé de la technique de détection, correspond habituellement à un accident réplicatif ponctuel, souvent secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent. » (Rapport Morlat, 2013)

d'insuffisance hépatique et chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC (iii) en cas d'indice de masse corporelle extrême (iv) chez l'enfant (v) chez la femme enceinte initiée pendant la grossesse ou en échec virologique (vi) en cas de malabsorption ou (vii) d'insuffisance rénale.

Deuxièmement, la réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce ou lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable. Si la concentration est basse, un défaut d'observance, une malabsorption, ou une interaction médicamenteuse doivent être recherchées.

Troisièmement, la réalisation d'un dosage est recommandée devant une toxicité dose-dépendante. La mesure de la concentration résiduelle C_{min} est recommandée (réalisation d'un prélèvement sanguin le matin avant la prise ou 12h après une monoprise journalière, puis extrapolation de la concentration avec la demi-vie moyenne de la molécule).

Enfin, un dosage non programmé pour contrôler l'observance peut être réalisé au moment de la consultation, avec l'accord du patient, quel que soit l'horaire de dernière prise. Les renseignements cliniques (heure, date, posologie des médicaments) permettent alors une meilleure interprétation des concentrations retrouvées.

1.7. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte dans les pays du Sud.

Pour permettre le passage à l'échelle du traitement antirétroviral, de nombreux pays utilisent l'approche de santé publique de l'OMS qui prend en compte les faiblesses des pays à ressources limitées concernant le niveau de formation des acteurs de santé, l'importance de la file active, la disponibilité limitée de médicaments, et l'absence de plateforme biologique. L'approche de l'OMS, dont la première édition a été publiée en avril 2002 repose sur la standardisation des traitements ARV de première et deuxième ligne, la standardisation du monitorage biologique, la décentralisation des structures de prise en charge, et la gratuité des antirétroviraux pour les patients.

Initiation du traitement

La recommandation actuelle de l'OMS est d'initier le traitement de manière prioritaire chez les patients ayant un stade clinique avancé de l'infection à VIH (stade OMS 3 ou 4) et chez les patients ayant moins de 350 CD4 par mm3. Le rapport précise également que le traitement devrait être initié chez tous les individus infectés par le VIH ayant entre 350 et

500 CD4 par mm^3 sans prendre en compte leur stade clinique. Enfin, le traitement devrait être initié indépendamment du stade clinique ou du niveau de CD4 chez dans les cas suivants :

- infection par le VIH et tuberculose maladie active
- co-infection par le VIH et le VHB avec des signes de pathologie hépatique chronique sévère
- partenaire séropositif dans un couple sérodiscordant, afin de réduire la transmission du VIH au partenaire non infecté
- femme vivant avec le VIH enceinte ou allaitant au sein

Chez l'adulte, le schéma thérapeutique de première intention privilégié est TDF + 3TC ou FTC + EFV. Les schémas de première intention de remplacement sont AZT + 3TC + EFV ou NVP ou TDF + 3TC ou FTC + NVP. Depuis 2009, l'OMS recommande aux pays de cesser d'utiliser le d4T dans les schémas thérapeutiques de première intention en raison de ses effets métaboliques néfastes.

Suivi biologique du traitement antirétroviral

Le suivi biologique doit comporter une numération des CD4 pour la mise en route du TARV, puis une numération des CD4 tous les 6 mois, ainsi qu'une charge virale 6 mois après la mise en route du TARV puis tous les 12 mois. Lors de l'échec thérapeutique, une numération des CD4 et une charge virale du VIH sont recommandées. La mesure de la charge virale est la méthode privilégiée de suivi pour faire le diagnostic de l'échec du TARV et pour confirmer ce type d'échec. Si la mesure de la charge virale n'est pas disponible en routine, le diagnostic de l'échec thérapeutique doit être fait par un suivi du nombre de CD4 et un suivi clinique.

L'échec thérapeutique correspond à l'absence de contrôle de la réplication virale par le traitement ARV. Cet échec peut être mis en évidence soit directement au niveau virologique, soit sur les conséquences de la réplication virale, initialement immunologiques (diminution du nombre de lymphocytes T CD4, comme en histoire naturelle), puis ultimement cliniques avec la survenue d'infections ou d'autres manifestations opportunistes qui sont elles même le reflet de la dégradation du système immunitaire du patient (Figure 15). Les causes de l'échec sont identiques au Nord et au Sud, et comprennent des problèmes d'observance, des interactions médicamenteuses, le rôle des infections

intercurrentes, ou l'émergence de résistances sous traitement. La définition de l'échec thérapeutique dans une visée de simplification de l'articulation de la prise en charge des patients vivant avec le VIH est fondamentale puisque les questions auxquelles les recommandations doivent répondre sont *« Quand commencer ? Par quel schéma commencer ? Quand changer ? Pour quel schéma changer ? »*. La définition de l'échec thérapeutique se confond donc ici avec la définition d'un changement de traitement obligatoire, soit un passage à une seconde ligne, qui n'est souvent pas disponible dans les structures décentralisées, obligeant le patient à se rendre dans un centre de référence plus éloigné de son domicile. Ces secondes lignes sont également plus complexes (moins de formes combinées à doses fixes) et plus coûteuses pour le système de santé national.

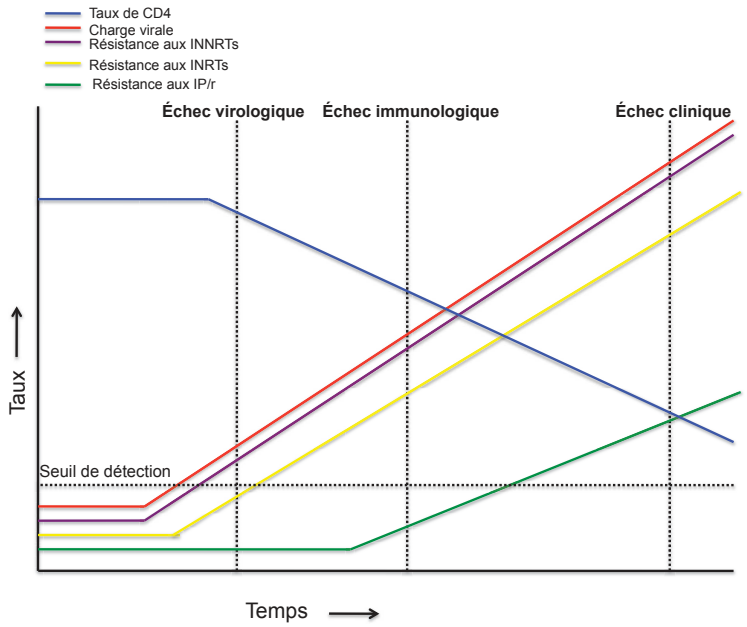


Figure 15. Emergence de résistances sous traitement

Représentation de l'acquisition de mutations de résistance, en fonction de la détection au stade d'échec virologique, immunologique et clinique (le plus tardif) (modifié d'après Bartlett. et al., 2009)

L'échec thérapeutique est défini d'après les recommandations de 2013 comme :

- *échec clinique* : récurrence ou nouvel événement clinique stade 4 OMS après 6 mois de traitement efficace. Chez l'adulte, certaines pathologies stade 3 de l'OMS (tuberculose pulmonaire et infections bactériennes sévères) peuvent également indiquer un échec thérapeutique.

- *échec immunologique* : diminution des CD4 en dessous du chiffre de référence ou persistance d'un nombre de CD4 inférieur à 100/mm3.
- *échec virologique* : Charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml sur la base de deux mesures réalisées à 3 mois d'intervalle, avec soutien à l'observance

Cette définition a été modifiée par rapport aux guidelines 2010 avec l'introduction d'un nouveau seuil de charge virale pour la définition de l'échec qui passe ainsi de 5000 à 1000 copies/ml (Tableau 1), avec toujours la nécessité d'une confirmation de 3 à 6 mois après un renforcement de l'observance (Figure 16).

Ainsi, dans les pays du Nord l'échec peut être détecté de manière précoce grâce au suivi biologique soit en terme de « non réponse » (réduction de moins de 2 $\log_{10}$ copies/ml de la CV plasmatique un mois après l'initiation du traitement), d'échec initial (persistance d'une CV plasmatique détectable (> 200 copies/ml confirmé 6 mois ou > 50 copies/ml confirmé 12 mois après l'instauration du traitement) ou de rebond virologique (ré ascension >50 copies/ml après l'achèvement de l'indétectabilité confirmé sur deux prélèvements). En revanche, dans les pays du Sud, les difficultés d'accès aux plates-formes biologiques ne permettent pas cette détection aussi précoce, d'où la nécessité d'utiliser des critères moins sensibles et moins spécifiques comme l'échec immunologique et clinique. L'utilisation de ces critères entraîne des erreurs de classification dans les deux sens. Des patients vont être considérés à tort comme contrôlés sur le plan immuno-virologique alors qu'ils ne le sont pas, entraînant un retard à la prise en charge de leur échec, pouvant aboutir à une accumulation de mutations de résistances, l'apparition d'une immunodépression sévère et de maladies opportunistes. De façon symétrique des patients sont classés à tort comme étant en échec de traitement, risquant ainsi de passer à une seconde ligne de traitement, plus complexe et coûteuse pour le système de santé national.

Tableau 1. Comparaison des recommandations successives de l'OMS (2006, 2010, 2013) pour la prise en charge des adultes infectés par le VIH-1 dans une approche de santé publique

	2006	2010	2013
Critères d'initiation du TARV	CD4 ≤200 cellules/mm3 Stade 3 si CD4 indisponible, et à envisager si 200-350 Stade 4 quel que soit le nombre de CD4 Cas particuliers : Tuberculose active et CD4 ≤350 cellules/mm3 Femmes enceintes : Stade 1/2 et CD4 ≤200, ou stade 3 et CD4 ≤350, ou stade 4	CD4 ≤350 cellules/mm3 Stade 3/4 quel que soit le nombre de CD4 Cas particuliers : Tuberculose active quel que soit le nombre de CD4 Femmes enceintes CD4 ≤350 ou stade 3/4 quel que soit le nombre de CD4 Personnes nécessitant un traitement pour l'infection par le VHB, quel que soit le nombre de CD4	CD4≤500 (priorité si ≤350) Cas particuliers : Tuberculose active quel que soit le nombre de CD4 Personnes nécessitant un traitement pour l'infection par le virus de l'hépatite B, quel que soit le nombre de CD4 Femmes enceintes ou allaitante Partenaire séropositif dans un couple sérodiscordant
1ère ligne de traitement chez patient naïf	AZT/d4T ou TDF/ABC +3TC/FTC+EFV/NVP	AZT/TDF+3TC/FTC +EFV/NVP	TDF+3TC/FTC+ EFV
Définition de l'échec thérapeutique	Echec clinique : nouvelle pathologie (ou récidive) OMS stade 4 Echec immunologique CD4 chutant au niveau prétraitement ou <50 % du pic sous traitement ou demeurant <100 Echec virologique : charge virale >10 000 copies/ml	Échec clinique : nouvelle pathologie (ou récidive) OMS stade 4. *Certaines des pathologies OMS stade 3, telles que la tuberculose pulmonaire ou les infections bactériennes sévères, sont parfois le signe d'un échec thérapeutique* Échec immunologique CD4 chutant au niveau prétraitement ou <50 % du pic sous traitement ou demeurant <100 Échec virologique : charge virale >5 000 copies/ ml	Échec clinique : nouvelle pathologie (ou récidive) OMS stade 4. *Certaines des pathologies OMS stade 3, telles que la tuberculose pulmonaire ou les infections bactériennes sévères, sont parfois le signe d'un échec thérapeutique* Échec immunologique CD4 chutant au niveau prétraitement ou demeurant <100 Echec virologique Charge virale >1000 copies/ml sur la base de deux mesures réalisées à 3 mois d'intervalle, avec soutien à l'observance
Suivi biologique	CD4 tous les 6 mois	CD4 tous les 6 mois et charge virale en cas de suspicion d'échec	CD4 tous les 6 mois, charge virale annuelle

En bleu sont figurés les évolutions par rapport à la version précédente des recommandations

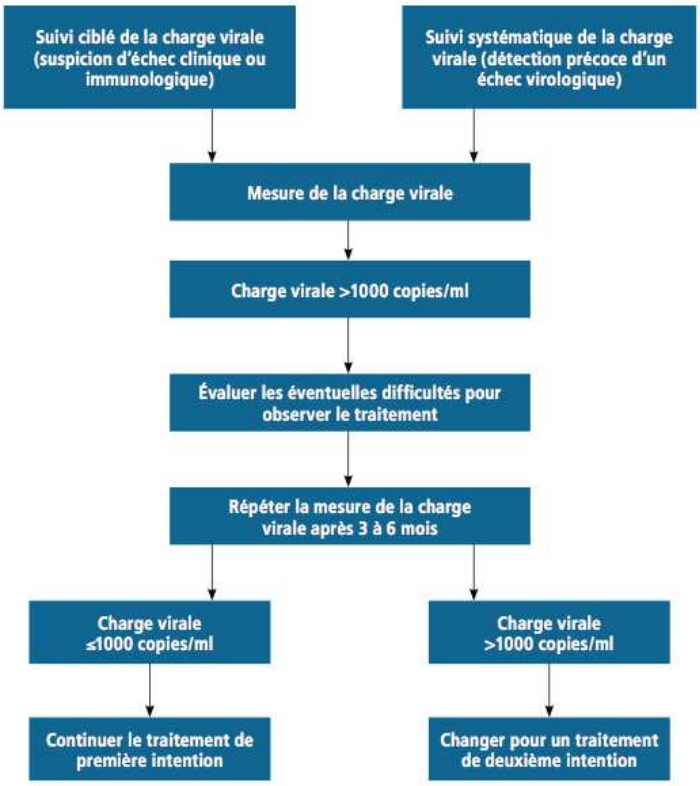


Figure 16. Stratégies de mesure de la charge virale pour détecter ou confirmer un échec thérapeutique et changer de schéma d'antirétroviraux chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant d'après la révision 2013 des recommandations consolidées de l'OMS.

Source : Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection : recommendations for a public health approach, OMS, 2013

1.8. Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral

De nombreux obstacles freinent la réalisation des objectifs d'universalité du traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées. Ils sont de cinq ordres et peuvent être replacées sur la cascade de soins définie par Gardner et collaborateurs comme schématisé sur la Figure 17 (Gardner et al., 2011):

1) Difficultés liées au dépistage et au diagnostic de l'infection à VIH
2) Difficultés de suivi biologique des patients sous traitement antirétroviral
3) Difficultés liées à l'émergence de résistances
4) Difficultés liées à l'insuffisance des ressources humaines
5) Difficultés financières

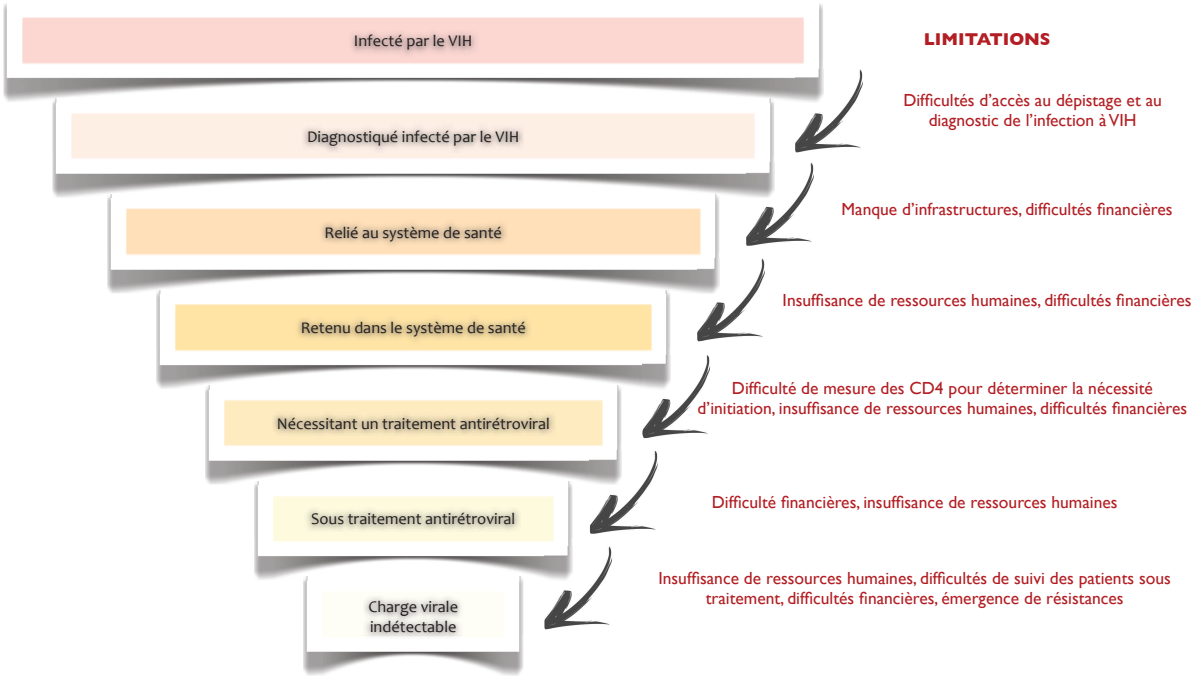


Figure 17. Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral au long de la cascade de soins

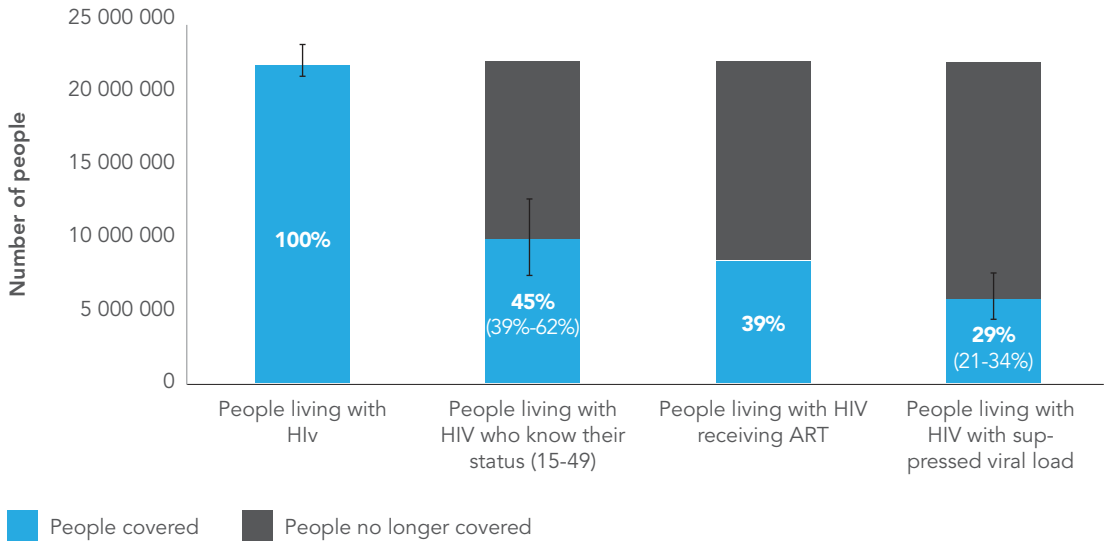


Figure 18. Cascade de soins tronquée en Afrique subsaharienne, en 2013

Source : UNAIDS, 2014

Les difficultés de dépistage et de diagnostic

L'ONUSIDA estime que seules 39 % des personnes vivant en Afrique subsaharienne ont été dépistées pour l'infection par le VIH dans l'année écoulée. En revanche 36 % n'ont jamais reçu de test de dépistage et les 25 % restant ayant eu un test de dépistage plus d'un an auparavant ne sont peut être pas au courant de leur statut réel vis-à-vis du VIH. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes d'avoir accès à ce dépistage de part l'implémentation du dépistage de routine dans la plupart des centres de soins anténataux. La crainte de la stigmatisation est le principal motif invoqué comme dissuadant d'effectuer un test de dépistage. Ainsi, l'OMS recommande d'étendre l'offre de dépistage à un dépistage communautaire afin d'élargir le spectre des personnes susceptibles d'effectuer le test.

Le diagnostic est basé sur la réalisation de deux tests sérologiques indirects (c'est à dire détectant l'existence d'anticorps anti-VIH) : un premier test de dépistage, puis un test de confirmation. Les tests dit de 3ème génération permettent la détection des anticorps de type IgG et IgM par la méthode ELISA. Les tests de 4ème génération permettent en outre la détection de l'Ag p24 qui est détectable plus tôt lors de la contamination. Ce sont ceux utilisés actuellement dans les pays du Nord. Des tests de dépistage rapide, basés sur une lecture visuelle sont également disponibles et ont l'avantage de ne pas nécessiter de plateau technique particulier. Le test de dépistage doit théoriquement être validé par un test de confirmation, dont le gold standard est le Western-Blot qui est coûteux, et nécessite un plateau technique, limitant son utilisation à quelques centres de référence en Afrique et au cadre de la recherche. En conséquence l'OMS recommande pour le diagnostic l'utilisation de deux tests rapides différents, ce qui pose des problèmes de sensibilité et de spécificité, liés à la diversité génétique du VIH particulièrement importante en Afrique subsaharienne (Aghokeng et al., 2004). Le diagnostic de l'infection par le VIH-1 groupe O est particulièrement difficile en utilisant les tests de diagnostic rapide si ceux-ci ne sont pas sélectionnés de façon précise (Aghokeng et al., 2009), en conséquence les pays sont encouragés à évaluer localement la performance des tests diagnostic avant de les inclure dans leurs recommandations nationales, pour que ce choix soit adapté au mieux à l'épidémiologie moléculaire du virus. Cela pose également des problèmes pratiques car les appels d'offre sont fréquemment remportés par les moins-disant plutôt que par les mieux-disant, et il est en pratique difficile pour les pays d'avoir un test sensible puis un test spécifique comme préconisé par l'OMS

Les difficultés du suivi biologique

La charge virale et les lymphocytes T CD4 sont les deux marqueurs primordiaux du suivi d'une personne infectée par le VIH. La numération des CD4 est également particulièrement importante pour l'initiation du traitement antirétroviral. Néanmoins, la mise en œuvre de ces mesures nécessite des ressources financières afin de financer non seulement l'investissement dans les appareils, mais également les conditions nécessaires à leur bon fonctionnement (système d'alimentation en électricité fiable, pièces climatisées, système de réfrigération, maintenances régulières), les réactifs utilisés, et le personnel formé à leur utilisation.

Les CD4

La numération des CD4 n'est actuellement pas accessible pour tous les patients. Le gold-standard de la numération des lymphocytes T CD4 est la cytométrie de flux, mais sa mise en œuvre pose tous les écueils cités ci-dessus. En sus d'un coût faible, idéalement, la numération des CD4 devrait pouvoir être effectuée sur du sang capillaire, offrir une lecture facile et rapide, produire des résultats robustes et fiables, être indépendante d'une chaîne du froid et résister aux températures extrêmes, être autonome pendant une longue durée en raison de la difficulté d'acheminement des réactifs, permettre une gestion simple des déchets, et enfin permettre un suivi par un programme de contrôle qualité (Zachariah et al., 2011). Des dispositifs « point-of-care » commencent à être disponibles, comme le PIMA Alere ® (Diaw et al., 2011; Larson et al., 2012; Sukapirom et al., 2011), ou sont en cours de développement (UNITAID, 2014).

La charge virale

Les tests commercialisés par les industriels sont généralement très coûteux en réactifs. Ce sont des systèmes dits « fermés », c'est à dire que la plate-forme d'un fournisseur donné ne peut utiliser que les réactifs fournis par ce même fournisseur (Wang et al., 2010). Les programmes nationaux ne peuvent ainsi pas mettre à profit la concurrence lors des marchés publics. Pour pallier ces difficultés, des méthodes « maison » ont été développées pour mettre à disposition un outil ayant un coût moindre (Fiscus et al., 2006; Rouet et al., 2005; 2008; Rouet and Rouzioux, 2007). Néanmoins, ces techniques nécessitent un personnel hautement qualifié, et requièrent davantage de temps opérateur. La charge virale n'est de ce fait actuellement disponible que dans les laboratoires de référence des très grandes villes, soit de manière non subventionnée donc inaccessible pour la vaste majorité

des patients, soit au travers d'essais cliniques ou d'initiatives ponctuelles donc sans pérennisation possible.

Des alternatives de type « point-of-care », c'est à dire permettant de réaliser la mesure au niveau du site de soins ou du lit du patient, ne nécessitant pas de personnel qualifié et donnant un résultat immédiat sont en cours de développement mais ne sont pas encore disponibles. Il existe en revanche une alternative au prélèvement veineux de plasma : l'utilisation de papier buvard (*Dried Blood Spot,* DBS) qui nécessite le prélèvement d'une goutte de sang capillaire périphérique, et n'impose donc pas de conditions de conservation particulières (en particulier, cette technique permet de s'affranchir de la nécessité de chaîne du froid). Cette technique initialement développée pour la carte Guthrie est actuellement utilisée dans le domaine du VIH pour le diagnostic (Ou et al., 2007) et dorénavant pour le monitoring de la charge virale (Alvarez-Muñoz et al., 2005; Fiscus et al., 1998; Mwaba et al., 2003) voire le génotypage de résistance (Hamers et al., 2009; Masciotra et al., 2007).

L'émergence de mutations de résistance

Dans les pays à ressources limitées, étant donné le faible nombre de classes thérapeutiques disponibles (en pratique : les INTI, les INNTI, les IP), l'émergence de la résistance aux classes thérapeutiques recommandées complique la prise en charge des personnes qui sont infectées par un virus résistant (résistance transmise). La prévalence de tels virus est surveillée dans les pays du Sud par l'OMS au travers du réseau HIVResNet, les tests de résistance n'étant pas disponibles actuellement en Afrique subsaharienne dehors des programmes de recherche. Si la prévalence de ces virus semble actuellement faible, il n'est pas exclut que cette problématique s'amplifie, à l'image de ce qui est observé au Nord, où des études suggèrent que le risque de transmission de virus résistant à au moins une classe médicamenteuse est de 6 à 16 % (Department of Health and Human Services, 2011). La résistance acquise sous traitement est également importante, et est actuellement estimée à 88,3 % chez les patients en échec virologique ayant un suivi biologique limité eux même estimés à 22,5 % des patients après un an de traitement antirétroviral (Gupta et al., 2009; McMahon et al., 2013).

L'insuffisance des ressources humaines

La crise de ressources humaines en santé touche durement l'Afrique. D'après l'OMS, il manque près de 4 millions de personnels de santé au travers le monde. Dans beaucoup de pays d'Afrique subsaharienne, ce déficit atteint des niveaux critiques (Figure 19). D'autre

part les pays aux ressources limitées continuent de subir l'impact de nombreuses maladies infectieuses, tout en voyant l'émergence des maladies chroniques, nécessitant une force de travail en santé toujours plus importante. Cette crise des ressources humaines est encore exacerbée par l'épidémie d'infection par le VIH. Atteindre les objectifs du millénaire pour le développement requiert, entre autres, une importante main d'oeuvre, incluant du personnel de santé (Laurent, 2011). Malgré les nombreux engagements qui ont été pris par les membres des Nations Unies visant à atteindre l'universalité en matière d'accès aux services autour du VIH, l'accès universel à ces services (prévention, dépistage, traitement) ne pourra pas être effectif sans renforcer les systèmes de santé, incluant une augmentation significative des ressources humaines consacrées. Pourtant, 36 des 57 pays qui font face à une pénurie de travailleurs de santé se situent en Afrique. Ici également, les zones rurales sont touchées par un déficit encore plus prononcé que leurs homologues urbaines, particulièrement pour ce qui concerne les médecins. Il n'est pas prévu que la situation s'améliore puisque Scheffler et collègues estiment que 32 pays africains n'atteindront pas le nombre de médecins requis pour la couverture de leurs besoins en 2015 (Scheffler et al., 2008).

Les difficultés financières

Les difficultés financières dans la lutte contre le VIH s'entendent à la fois à l'échelon individuel et à l'échelon national et/ou mondial.

Le financement de la lutte contre le VIH/SIDA est complexe, faite de partenariats bi-nationaux, multinationaux, d'une coopération public-privé et d'une responsabilité nationale qui échoit pour la majeure partie aux états africains qui sont les plus touchés. Cette fragile organisation, qui constatait déjà un écart entre les ressources disponibles et nécessaires a été encore fragilisé par la crise économique mondiale (UNAIDSThe World Bank, 2009), qui a entraîné une baisse des ressources alors qu'en parallèle le nombre de personnes éligibles au traitement et le coût de ces traitements (avec la décision d'écarter la stavudine des recommandations) augmentaient.

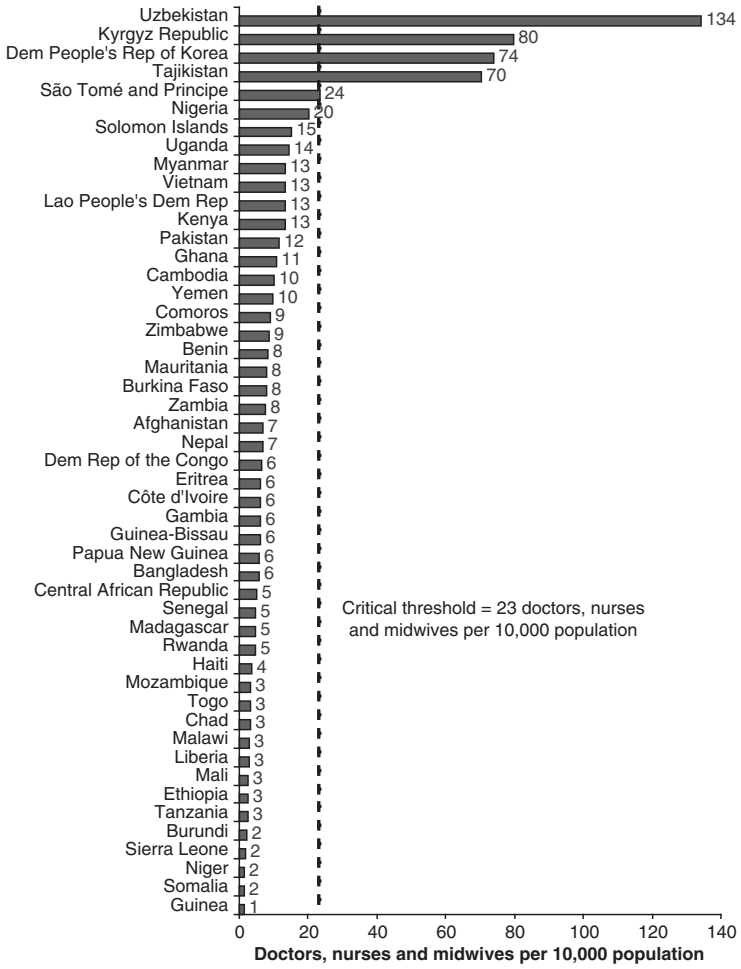


Figure 19. Densité de médecins, infirmiers et sage-femmes dans les pays à bas niveau de revenu.

Source : (Laurent, 2011)

Après les difficultés de financement du 11ème « round » du Fonds Mondial dans le contexte de la crise financière internationale, les promesses de dons de la 4ème reconstitution des ressources du fonds en 2013 se sont élevées à 12 milliards de dollars, soit une augmentation de près de 30 % par rapport aux 9,2 milliards qui avaient été promis en 2010 pour la période 2011-2013. Pour ce qui concerne le PEPFAR, en 2008, le budget prévisionnel alloué avait été multiplié par 2 pour atteindre 30 milliards de dollars pour la période 2009-2013. La crise financière a contraint l'administration Obama à une restriction budgétaire avec une somme allouée stable entre 6 et 7 milliards de dollars par an depuis lors. En outre, malré l'engagement pris par les chefs d'états africains à Abuja d'augmenter les ressources allouées à la santé pour atteindre 15 % de leurs budgets nationaux respectifs, les efforts nationaux n'ont pas permis la mobilisation de fonds suffisants puisque le nombre de points de PIB alloués à la santé qui était passé de 5,96 en 1995 à 6,94 en 2004

pour l'Afrique subsaharienne est redescendu à 6,47 en 2012, à cause notamment du contexte économique difficile actuel (The World Bank, 2014).

Les patients vivant en Afrique subsaharienne sont confrontés à des difficultés de financement, qui comprennent à la fois les coûts directs et les coûts indirects. Parmi les coûts directs, on peut citer par exemple celui des bilans de suivi biologique - nécessaires au suivi voir à l'initiation de leur traitement antirétroviral - lorsqu'ils ne sont pas totalement subventionnés. Ils peuvent être difficiles à quantifier en raison des dépassements pratiqués illégalement parfois pour la dispensation de traitements, notamment du cotrimoxazole, et des examens biologiques. Les coûts indirects représentent un pôle de dépenses non négligeable, si ce n'est supérieur aux coûts directs. Les temps d'attente et de déplacement dans les services dispensant le traitement antirétroviral sont ainsi des obstacles identifiés au suivi, et représentent autant de temps où les patients ne peuvent pas travailler et gagner d'argent, en sus des frais de transport qui leur incombent (par exemple les frais de taxi).
Enfin, les subventions des organismes internationaux ne suffisent pas à assurer des budgets suffisants aux programmes nationaux de lutte contre le SIDA pour développer les infrastructures de santé, assurer une distribution pérenne d'antirétroviraux, etc.

2. Contexte des travaux : le cas du Cameroun

2.1. Le Cameroun

Le Cameroun est un pays d'Afrique Centrale, dans le golfe de Guinée. Le pays est très étendu en latitude (1200 km du nord au sud), et possède 590 km de côtes sur l'océan Atlantique pour une superficie totale de 475 442 km^2. Il est bordé à l'ouest par le Nigéria, au nord par le Tchad, à l'est par la République Centrafricaine, et au sud par le Congo, la Guinée équatoriale et le Gabon.
En janvier 2010, la population du Cameroun était estimée à 19 406 100 habitants d'après le 3ème RGPH[8], soit une densité moyenne de 40,8 habitants/km^2. Le pays compte 10 régions, elles-même divisées en 58 départements, 360 arrondissements, puis en municipalités et en chefferies. La capitale politique est Yaoundé (région du Centre, 1,7 million d'habitants) mais la plus grande ville et capitale économique est Douala (région du Littoral, 2,2 millions d'habitants). Le Cameroun compte deux langues officielles : le français (le plus

[8] Recensement Général de la Population et de l'Habitat

couramment utilisé) et l'anglais (langue dominante dans les régions du Nord-Ouest et du Sud-Ouest). Le Cameroun présente en outre une véritable mixité culturelle puisqu'on y dénombre plus de 230 ethnies réparties en 6 grands groupes, et plus de 200 langues.

Figure 20. Carte du Cameroun

Données : The Map Library

2.2. Situation sanitaire et sociale du Cameroun

Selon le classement IDH du PNUD, le Cameroun est classé au 150ème rang mondial (sur 182). Les indicateurs présentés dans le Tableau 2 et le Tableau 3 ci-contre sont issus des données de l'EDS/MICS 2011 et des chiffres fournis par l'OMS.

Tableau 2. Indicateurs démographiques, économiques, sociaux du Cameroun

Indicateurs démographiques	Valeur
Proportion de la population âgée de moins de 15 ans	45,1 %
Proportion de la population âgée de 15 à 64 ans	50,8 %
Âge médian	18,2 ans
Répartition hommes - femmes	48,3 % - 51,7 %
Taux d'accroissement annuel	2,6 %
Proportion de la population urbanisée	53 %
Indicateurs économiques	
PIB par habitant	2090 $
Proportion de femmes de 15 à 49 ans sans emploi	31,9 %
Proportion d'hommes de 15 à 49 ans sans emploi	12,1 %
Indicateurs sociaux	
Taux net de fréquentation scolaire primaire (filles de 6 à 11 ans)	76,1 %
Taux net de fréquentation scolaire primaire (garçons de 6 à 11 ans)	80,8 %
Taux d'alphabétisation chez les femmes de 15-49 ans	69,2 %
Taux d'alphabétisation chez les hommes de 15-49 ans	82,2 %
Niveau d'instruction secondaire ou supérieur (femmes de 15 à 49 ans)	46,2 %
Niveau d'instruction secondaire ou supérieur (hommes de 15 à 49 ans)	59,6 %
Âge médian des femmes aux premiers rapports sexuels	17 ans
Âge médian des hommes aux premiers rapports sexuels	18,7 ans
Âge médian des femmes à la première union	18,5 ans
Âge médian des hommes à la première union	26 ans

Données EDS/MICS 2011

Tableau 3. Indicateurs sanitaires du Cameroun

Indicateurs sanitaires	Valeurs
Dépenses de santé	5,1 % du PIB
Dépenses publiques de santé par habitant	19,8 $
Taux brut annuel de natalité	37,7 pour 1000 habitants
Taux brut annuel de mortalité	11 pour 1000 habitants
Taux de mortalité néonatale	28 pour 1000 naissances
Taux de mortalité infantile	61 pour 1000 naissances
Taux de mortalité <5 ans	95 pour 1000 naissances
Taux de mortalité maternelle	640 pour 100 000 naissances vivantes
Taux de fécondité par femme	4,9
Espérance de vie à la naissance (femmes)	57 ans
Espérance de vie à la naissance (hommes)	55 ans
Utilisation de méthodes contraceptives (femmes, 15-49 ans)	23,4 %
Couverture en soins prénatals	84,9 %
Assistance médicale lors de l'accouchement	63,6 %
Enfants d'un an complètement vaccinés (urbain – rural)	63,2 % - 46,7 %

2.3. Système de santé

A l'époque coloniale déjà, une des caractéristiques de la politique sanitaire du Cameroun, correspondant à la stratégie d'Eugène Jamot, était la volonté d'extension (après la 1ère guerre mondiale) du réseau sanitaire vers les zones rurales, la formation médicale (Dakar) et paramédicale (Ayos). Après l'indépendance, la santé communautaire a été placée au premier plan. Après la conférence internationale d'Alma-Alta en septembre 1978, le Cameroun base sa politique sur les Soins de Santé Primaires placés au cœur de la déclaration, en vue d'atteindre l'objectif fixé de santé pour tous en l'an 2000.

Les réformes du système de Santé camerounais tiennent compte des recommandations pour la région Africaine élaborées au cours des conférences de Lusaka (1985), d'Harare (1987) et de Bamako (1987). En 1992, le pays adopte la Déclaration de Politique Sectorielle de Santé et la Déclaration de mise en œuvre de la « réorientation des soins de santé primaires ». Ces deux déclarations inscrivent la participation communautaire comme pierre angulaire de la politique sanitaire et affirme la volonté des pouvoirs publics d'instaurer une décentralisation administrative du pouvoir de décision et de gestion afin

d'améliorer l'organisation et l'efficience du système de santé. En 1993, à la suite de la crise économique qui a débuté en 1986, les dispositions du programme d'ajustement structurel du Cameroun mis en place par le FMI et la banque mondiale s'étendent au gel du recrutement dans la fonction publique et à la réduction des salaires. Le Franc des Communautés Financières d'Afrique (FCFA) a été dévalué de 50 % en 1994 (Boyer, 2010).
Le Plan National de Développement Sanitaire 1999-2009 s'articulait autour de trois objectifs : décentralisation, maitrise de la progression du VIH/SIDA et des maladies endémiques, et développement de la participation communautaire.
Le Plan National de Développement Sanitaire 2011-2015 place en première ligne la viabilisation du district de santé qui doit passer par un approvisionnement pérenne en médicaments, le développement et la gestion des ressources humaines en santé, afin de pallier à l'écart important entre l'effectif des ressources humaines en santé en 2010 (19 709) et les besoins (49 905) selon les norme.

Le système de santé actuel s'organise en trois sous-secteurs : public, privé à but lucratif ou non lucratif, et traditionnel. Il y a 10 délégations régionales réparties en 180 districts (178 fonctionnels), 8 hôpitaux de 1ère catégorie (hôpitaux généraux) et 2ème catégorie (hôpitaux centraux), 12 hôpitaux de 3ème catégorie (régionaux) et 156 de 4ème catégorie (de district). Les 181 Centre Médical d'Arrondissement (CMA) et 1801 Centre de Santé Intégré (CSI) parmi lesquels 1600 sont fonctionnels représentent les structures de 5ème et 6ème catégories.

Ces structures s'organisent en un fonctionnement pyramidal à 3 niveaux :

1) Le niveau central élabore les politiques nationales de santé et comprend les services centraux du MINSANTE et les hôpitaux de 1ère et 2ème catégorie qui servent de référence aux hôpitaux régionaux.
2) Le niveau intermédiaire, celui des 10 délégations régionales et de l'hôpital régionel traduit localement la politique sanitaire et la met en œuvre sur son territoire de tutelle.
3) Le niveau périphérique est constitué du district de santé, lui-même subdivisé en aires de santé (c'est à dire un ensemble de quartiers, un village ou un ensemble de villages comprenant de 5 à 10 000 habitants environ) desservies par une structure sanitaire. Le district dispose de deux niveaux de formations sanitaires : les centres de santé intégrés (CSI) qui couvrent la population des aires de santé et l'hôpital de district (HD) qui constitue la structure de référence pour les CSI.

Région	POP	SUPERFICIE Km²	Densité	A.S	CSI PUBLIQUE	FS Privé	CMA	HG /HC	HR	H.D	FS sect, ap	D.S	Ratio pop/ CSI public	Ratio pop/ CMA	Ratio pop/ HD	Ratio pop/ DS	Nombre total FS
AD	1 015 622	60 000	16,9	72	79	39	8	0	1	7	3	8	12 856	126 953	145 089	126 953	137
CE	3 525 664	71 050	49,6	291	284	230	39	6	0	29	40	30	12 324	89 744	120 690	116 667	628
ES	801 968	106 000	7,6	113	115	35	17	0	1	13	9	14	7 565	51 176	66 923	62 143	190
EN	3 480 414	41 984	82,9	263	262	55	19	0	2	22	8	28	13 299	183 390	158 382	124 443	368
LT	2 865 795	31 984	89,6	147	142	115	18	2	2	18	21	19	18 381	145 007	145 007	137 375	318
NO	2 050 229	63 005	32,5	159	127	30	5	0	1	11	15	15	14 445	366 892	166 769	122 297	189
NW	1 804 695	18 100	99,7	206	182	102	20	0	1	16	3	18	9 136	83 134	103 918	92 371	324
OU	1 785 285	13 960	127,9	234	316	177	27	0	1	20	17	20	8 580	100 422	135 570	135 570	558
SU	692 142	45 059	15,4	109	132	55	13	0	1	8	14	10	5 689	57 769	93 875	75 100	223
SW	1 384 286	24 300	57,0	191	162	60	15	0	2	12	28	18	8 227	88 847	111 059	74 039	279
TOTAL	**19 406 100**	**475 442**	**40,8**	**1 785**	**1 801**	**898**	**181**	**8**	**12**	**156**	**158**	**180**	**110 502**	**109 240**	**126 746**	**109 847**	**3 214**

Tableau 4. Couverture sanitaire physique actuelle au Cameroun (public et privé à but non lucratif)

AD, Adamaoua ; CE, Centre ; ES, Est ; EN, Extrême Nord; LT, Littoral ; NO, Nord ; NW, Nord-Ouest ; OU, Ouest ; SU, Sud ; SW, Sud-Ouest ; POP, population ; FS, Formation Sanitaire ; CSI, Centre de Santé Intégré ; CMA, Centre Médical d'Arrondissement ; HG, Hôpital Général ; HR, Hôpital Régional ; HD, Hôpital de District ; DS, District de Santé

En 2011, le Cameroun comptait 1 centre de santé pour 10 775 habitants, et 1 hôpital pour 110 262 habitants, ce qui constituait une offre de santé relativement riche en infrastructure, comparé aux normes de l'OMS (1 poste de santé pour 10 000 habitants, 1 centre de santé pour 50 000 et 1 hôpital pour 150 000) et aux infrastructures de pays voisins d'Afrique francophone. Ces chiffres rassurant masquent cependant des inégalités géographiques entre régions, et entre zones rurales et urbaines au sein d'une même région. En outre, une des faiblesses du système de santé du Cameroun à venir est la grande vétusté et le vieillissement patrimonial d'un certain nombre d'infrastructures.

L'arrêt des recrutements dans la fonction publique, les baisses de salaire, le manque de mesures incitatives et le faible nombre de bourses d'études attribuées, se sont traduits en une grave pénurie de professionnels de santé. Le nombre de personnels de santé est passé de 16 117 en 1984, à 15 202 en 1995, puis à 8972 en 2009. Aujourd'hui le pays compte en moyenne 2 médecins et 16 infirmiers et sages-femmes pour 10 000 habitants, et fait face, d'après l'OMS à une « pénurie préoccupante des ressources humaines en santé ».

2.4. Epidémiologie du VIH au Cameroun.

La prévalence du VIH chez les femmes enceintes est restée inférieure à 1 % jusqu'en 1989 puis a augmenté progressivement. D'après un rapport du CNLS, le pic de prévalence a été atteint en 2002 dans le pays. On estimait alors que 6 % de la population générale était infectée. Depuis, l'épidémie s'est stabilisée, voire a diminué, puisque l'Enquête Démographique de Santé (EDS) de 2011 retrouvait une prévalence de 4,3 % (Institut National de la Statistique, 2012) contre 5,5 % lors de l'EDS de 2004. En revanche, le pays apparaît, par rapport à ses voisins, comme l'un des plus durement touchés par l'épidémie.

En 2011, l'ONUSIDA estimait que 524 989 personnes vivaient avec le VIH au Cameroun, dont 58 % sont des femmes. Par ailleurs, les jeunes femmes de 15-24 ans sont toujours beaucoup plus touchées que les jeunes hommes mais la prévalence chez les jeunes est en baisse (2,7 % et 0,5 % en 2011 contre 4,8 % et 1,4 % en 2004 chez les jeunes femmes et hommes respectivement (Institut National de la Statistique, 2005)(Figure 21). Globalement, l'EDS 2011 retrouve une prévalence du VIH chez les femmes de 5,6 %, pratiquement deux fois plus élevée qu'elle ne l'est chez les hommes (2,9 %), et ce dans toutes les régions du pays (Figure 22). La différence entre les deux sexes est stable par rapport aux résultats de l'EDS 2004 puisque la prévalence a diminué de 1,2 % pour les deux genres. Pour les hommes, c'est la catégorie des 45-49 ans qui est la plus touchée. La séroprévalence de cette catégorie d'âge atteint 6,3 % et est équivalente à celle des femmes du même âge. Pour les autres classes d'âge, la prévalence est plus élevée chez les femmes, la catégorie la plus touchée étant celle des 35-39 ans avec une prévalence de 10 %.

La prévalence de l'infection par le VIH est sujette à un grand niveau d'hétérogénéité, comme le montre la Figure 24. La région Sud étant la plus durement touchée avec une prévalence de 7,2 % et l'Extrême Nord étant relativement préservé avec une prévalence de 1,2 %. Les populations vivant à proximité des grands axes routiers et des zones d'échange importantes (proches des frontières Sud et Ouest du pays) ont également une prévalence élevée du virus (Lydié et al., 2004; Mosoko et al., 2009; Nyambi et al., 2002). Enfin, la prévalence est plus faible en milieu rural, et Yaoundé a un niveau de prévalence supérieur à la moyenne nationale (6,4 % dans l'EDS 2011)

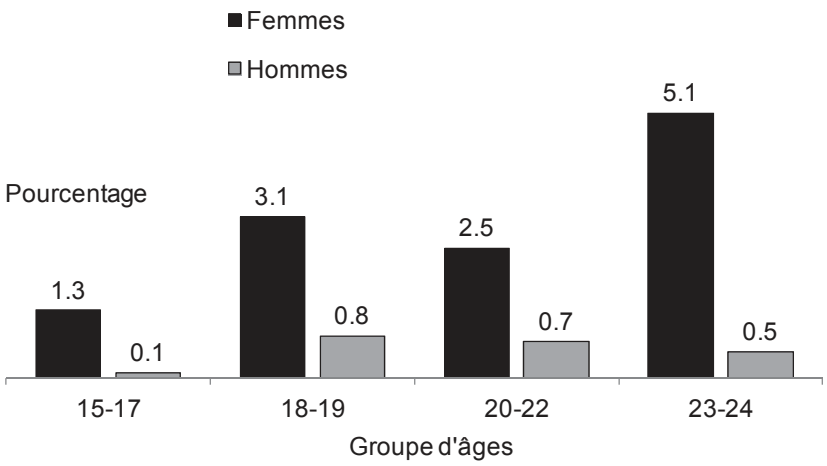


Figure 21. Prévalence de l'infection à VIH chez les jeunes femmes et hommes de 15 à 24 ans au Cameroun en 2011

Source : Données EDS/MICS 2011

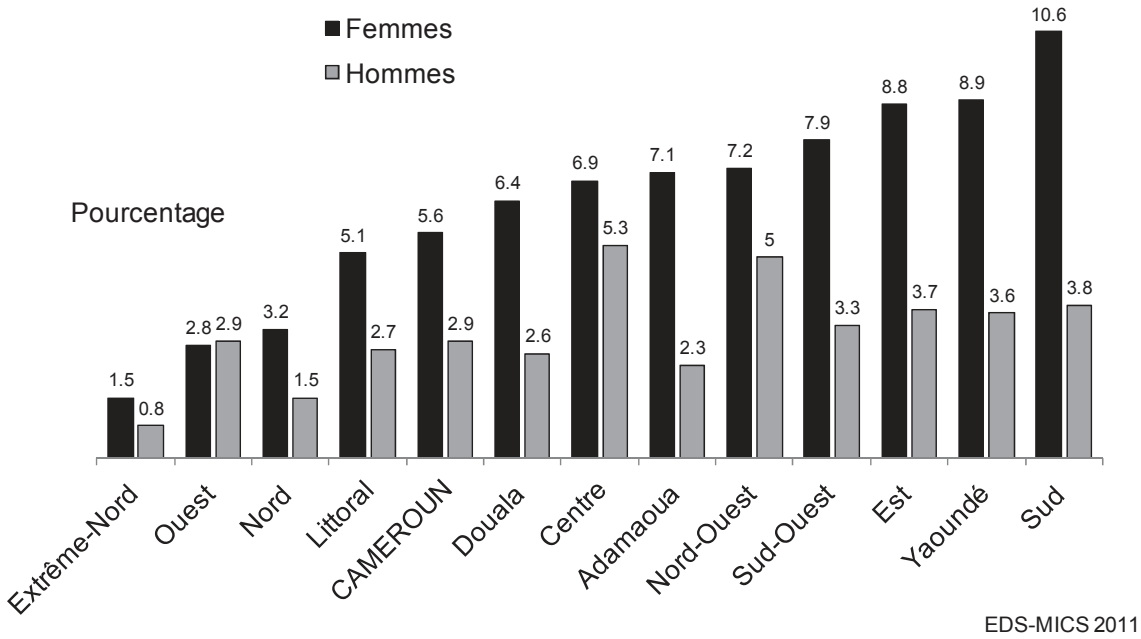


Figure 22. Prévalence de l'infection par le VIH chez les hommes et les femmes en fonction des régions du Cameroun

Source : Données EDS/MICS 2011

Caractéristique socioéconomique	Femme		Homme		Ensemble	
	Pourcentage VIH positif	Effectif	Pourcentage VIH positif	Effectif	Pourcentage VIH positif	Effectif
Ethnie						
Arabe-Choa/Peulh/Haoussa/Kanuri	3,0	670	3,2	531	3,1	1 201
Biu-Mandera	2,3	997	0,8	904	1,6	1 902
Adamaoua-Oubangui	4,6	719	2,8	620	3,8	1 339
Bantoïde Sud-Ouest	7,6	107	5,8	86	6,8	194
Grassfields	8,4	986	5,2	802	7,0	1 789
Bamiléké/Bamoun	4,2	1 721	2,1	1 540	3,2	3 260
Côtier/Ngoe/Oroko	6,8	342	1,7	293	4,5	634
Beti/Bassa/Mbam	8,2	1 293	4,0	1 171	6,2	2 464
Kako/Meka/Pygmée	10,8	174	3,8	167	7,4	341
Etranger/autre	8,0	175	1,6	135	5,2	310
Religion						
Catholique	5,9	2 689	2,7	2 430	4,4	5 119
Protestant	6,1	2 375	3,7	1 907	5,0	4 282
Musulman	4,3	1 465	2,4	1 273	3,4	2 738
Animiste	2,3	206	2,1	127	2,2	333
Autre chrétien	11,2	180	1,5	147	6,8	327
Autre	5,2	85	3,9	84	4,6	168
Aucune	3,2	208	2,1	300	2,6	508
Emploi (durant les 12 derniers mois)						
N'a pas travaillé	3,7	2 351	0,4	805	2,9	3 155
A travaillé	6,5	4 867	3,2	5 477	4,8	10 344
Milieu de résidence						
Yaoundé/Douala	7,7	1 586	3,1	1 471	5,5	3 057
Autres villes	5,5	2 291	3,0	2 051	4,3	4 342
Ensemble urbain	6,4	3 877	3,0	3 522	4,8	7 399
Rural	4,6	3 344	2,7	2 760	3,8	6 104
Région						
Adamaoua	7,1	350	2,3	254	5,1	604
Centre (sans Yaoundé)	6,9	544	5,3	518	6,1	1 062
Douala	6,4	739	2,6	693	4,6	1 432
Est	8,8	281	3,7	263	6,3	544
Extrême-Nord	1,5	1 151	0,8	929	1,2	2 080
Littoral (sans Douala)	5,1	286	2,7	281	3,9	567
Nord	3,2	826	1,5	708	2,4	1 534
Nord-Ouest	7,2	695	5,0	513	6,3	1 208
Ouest	2,8	748	2,9	640	2,8	1 388
Sud	10,6	183	3,8	179	7,2	363
Sud-Ouest	7,9	569	3,3	527	5,7	1 096
Yaoundé	8,8	847	3,6	778	6,3	1 625
Niveau d'instruction						
Aucun	2,8	1 498	1,7	508	2,5	2 006
Primaire	6,6	2 392	3,1	2 015	5,0	4 407
Secondaire 1er cycle	6,6	1 954	2,5	1 972	4,5	3 926
Secondaire 2nd cycle ou plus	5,2	1 377	3,5	1 787	4,3	3 164
Quintile de bien-être économique						
Le plus pauvre	2,6	1 180	1,2	951	2,0	2 131
Second	4,9	1 285	3,4	1 006	4,2	2 292
Moyen	5,9	1 404	2,6	1 150	4,4	2 555
Quatrième	6,9	1 612	3,1	1 434	5,1	3 046
Le plus riche	6,6	1 739	3,5	1 740	5,1	3 480
Ensemble 15-49[1]	5,6	7 221	2,9	6 282	4,3	13 503

[1] Y compris 38 femmes et 32 hommes pour lesquels l'ethnie est non déterminée, 13 femmes et 15 hommes pour lesquels la religion est non déterminée, et 3 femmes et 1 homme pour lesquels l'emploi est non déterminé.

Figure 23. Prévalence du VIH selon certaines caractéristiques socio-économiques au Cameroun en 2011

Source : Données EDS/MICS 2011

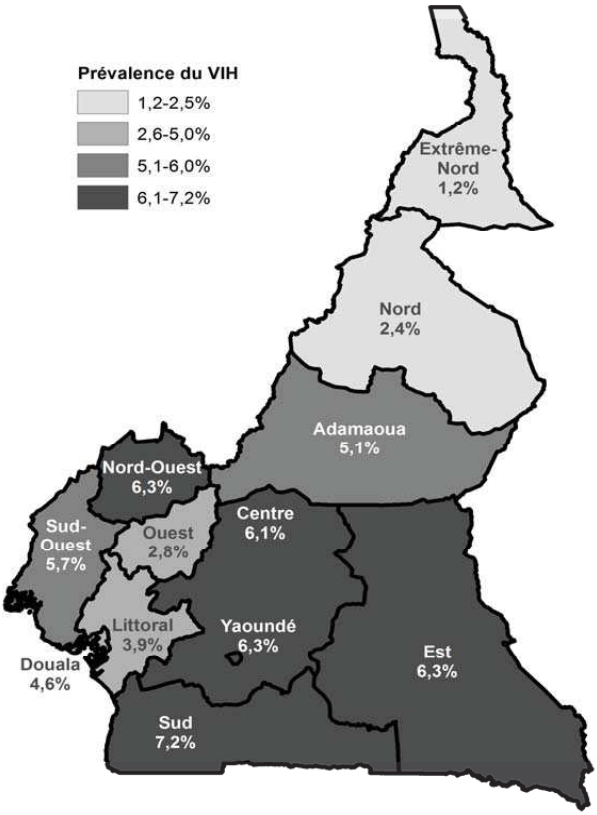


Figure 24. Prévalence de l'infection à VIH par région au Cameroun

Données : EDS 2011

2.5. Réponse au VIH au Cameroun

Au Cameroun, le premier cas de SIDA a été signalé en 1985, et 21 personnes infectées étaient recensées dans le pays. Le nombre de cas rapportés chaque année est resté stable jusqu'en 1990 puis a rapidement augmenté. A partir de ces années, le pays était dans une situation d'épidémie généralisée.

La réponse des pouvoirs publics a été rapide : avant même la notification des premiers cas, des cycles de conférences au travers du pays avaient été organisés afin de sensibiliser la population. En 1985, un Comité de suivi sur le SIDA avait été créé qui sera remplacé par un Comité National de Lutte contre le SIDA (CNLS), organe exécutif du Plan National de Lutte contre le SIDA, en 1987. La surveillance sentinelle chez les femmes enceintes a débuté en 1989 à Yaoundé et Douala, puis en 1993 à Bamenda, Limbé, Bertoua et Garoua. En 1997, le pays organise la première session de formation des médecins pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA, en marge du CNLS. En 1996, le projet PRESICA (Prévention SIDA Cameroun) en collaboration entre l'hôpital militaire (Dr. Eitel

Mpoudi Ngolé) et l'Institut de de Recherche pour le Développement (Pr. Éric Delaporte) met en place la première structure de prise en charge des personnes vivant avec le VIH. En 1999 la société Alucam qui avait initié depuis 2 ans un programme de prévention obtient l'autorisation du gouvernement de débuter le programme « Tricam » de trithérapies au Cameroun, par la collaboration entre l'équipe du centre médical des entreprises de la Sanaga et l'équipe du Pr Rozembaum (Hôpital Rothschild, Paris). En 2000, des praticiens de 19 cliniques du secteur privé et public du Cameroun lancent l'initiative de Douala pour les Antirétroviraux (DARVIR), qui standardisait la prise en charge des patients. Les résultats de ce programme, qui prenait en charge près de 800 individus, ont souligné les principales difficultés rencontrées, parmi lesquelles le coût de la prise en charge, le faible nombre de personnels impliqués dans la gestion des traitements antirétroviraux, la centralisation des traitements et les ruptures de stocks étaient les principales (Laurent et al., 2005). En 2000, le Cameroun est l'un des premiers pays à faire le pari des génériques, sans se restreindre exclusivement aux possibilités offertes par l'initiative Access. Le premier ministre lance un plan stratégique d'urgence pour la période 2000-2005 qui entame le processus de décentralisation. 10 coordonnateurs des groupes techniques provinciaux (anciennes régions) sont nommés dans chaque province du Cameroun, et les décisions 0178/DMSP/CAB et 190/DMSP/CAB créent les CTA (centres de traitement agréés) pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH sous antirétroviraux. La CENAME (centrale d'achat des médicaments essentiels) mets à disposition les antirétroviraux en 2000, fixant le prix de vente. Entre 2000 et 2001, l'introduction des génériques, puis la réduction des prix liée à l'initiative Access, et les accords avec MSD et le génériqueur CIPLA entraînent une baisse importante du coût des antirétroviraux.

En 1999 le projet PRESICA s'associe à MSF Suisse (Projet Antirétroviraux à Yaoundé, PARVY) pour mettre en place un projet d'accès au traitement (Bourgeois et al., 2005). De même, l'hôpital de jour, spécialisé dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH au sein de l'hôpital Central de Yaoundé démarre véritablement le traitement en 2000. La combinaison à dose fixe Triomune (d4T + 3TC + NVP), permettant la prise d'un seul comprimé deux fois par jour est disponible à partir du 1er trimestre 2002. Les résultats de l'étude Triomune au Cameroun valident l'efficacité de cette combinaison à dose fixe (CDF) alors même que ces formulations n'existaient pas au Nord (Laurent et al., 2004), offrant un prétexte au bailleurs internationaux pour ne pas les financer. Après la parution des résultats de l'étude, les bailleurs acceptent finalement de les commander, multipliant ainsi par quatre le nombre de traitements pour un même prix, et au Nord les firmes

s'associent pour offrir également des CDF, comme l'Atripla (TDF + FTC + EFV) qui sera finalement disponible en 2007. En 2002, le prix des antirétroviraux est finalement porté à 15 000 CFA/mois, par une nouvelle décision ministérielle à la suite de l'éligibilité du Cameroun à l'initiative Pays Pauvres Très Endettés du FMI. La gratuité des antirétroviraux pour les patients est finalement intervenue en 2007.

2.6. Le programme de décentralisation du Cameroun

Entre 2001 et 2004, le MINSANTE (Ministère de la Santé Publique) a défini et désigné des structures de prise en charge des PVVIH. Deux décisions ministérielles de 2001 (n° 0178/MSP/CAB du 16 mars 2001 et n°0190/D/MSP/CAB du 30 mars 2001) ont permis la création de 18 centres de traitement agréés (CTA) au sein des hôpitaux de Yaoundé et Douala, ainsi que dans les hôpitaux de chacun des chefs lieux de région. A partir de 2005, le deuxième niveau de décentralisation a été mis en place avec la création d'unités de prise en charge (UPEC) dans des hôpitaux de district par la décision n°0455 du 24 septembre 2004. Cette décision ministérielle impose les critères suivants pour qu'une structure soit éligible à la création d'une UPEC : avoir la possibilité de réaliser le diagnostic du VIH, avoir une activité de diagnostic et de traitement de la tuberculose, un service de prévention de la transmission de la mère à l'enfant, avoir un laboratoire capable d'assurer le suivi pour la tolérance des antirétroviraux, avoir une pharmacie dirigée au minimum par un technicien en soins pharmaceutiques ou avoir une convention avec un pharmacien privé, avoir un personnel formé à la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH dont au moins deux médecins. Les CTA des capitales régionales font office de centre de référence et supervisent les UPEC de leur région. La volonté d'opter pour un système de décentralisation en Afrique francophone s'est ancrée tôt dans la politique Camerounaise, qui a affiché une politique volontariste favorable à l'initiative d'accès au traitement. Ainsi, en juin 2008, la prise en charge par antirétroviraux était-elle disponible dans 106 des 174 districts sanitaires créés depuis la décentralisation du système de santé entamée en 1992 par le pays.

Région	UPEC	CTA
Amadoua	5	1
Centre	22	9
Est	8	1
Littoral	12	3
Nord	7	1
Extrême-nord	8	2
Nord-ouest	13	1
Sud	8	1
Sud-ouest	13	1
Ouest	8	1

Tableau 5. Répartition des CTA et UPEC par région

2.7. Résumé des directives nationales de prise en charge par les antirétroviraux des personnes infectées par le VIH

Le Ministère de la Santé Publique Camerounais, élabore régulièrement un guide de prise en charge des personnes vivant avec le VIH. La dernière version de ces directives parue en août 2010 a été rédigée sous la coordination du Pr. Koulla-Shiro. Les propositions retenues par le groupe d'expert ont été adaptées à partir des propositions de l'OMS dans ses directives de prise en charge pour la santé publique (Ministère de la Santé Publique, 2010).

Les indications de mise sous traitement antirétroviral sont :

- stade clinique 1 ou 2 de la classification OMS (ou A ou B de la classification CDC) et CD4≤350 cellules par mm^3
- stade clinique 3 ou 4 de la classification OMS (ou C de la classification CDC) quel que soit le taux de lymphocytes CD4.

Avant la mise sous traitement, les examens subventionnés comprennent le bilan d'orientation (lymphocytes T CD4) et le bilan pré-thérapeutique (NFS, ALAT/ASAT, créatininémie). Le reste à charge pour le patient est respectivement de 2500 et 500 FCFA pour ces bilans (soit 3,8 et 0,8 euros).

La première ligne de traitement ARV recommandée est celle des recommandations 2010 de l'OMS à savoir AZT/TDF + 3TC/FTC + EFV/NVP.

L'échec thérapeutique est défini en échec clinique, immunologique et/ou virologique. Il est précisé que la mesure de la charge virale, si celle-ci est disponible permet de confirmer l'échec thérapeutique (persistance d'une CV>5000 copies par ml après 6 mois de traitement

bien conduit), et les directives précisent qu'elle est à privilégier, mais qu'en son absence on peut utiliser les critères immunologiques pour confirmer l'échec thérapeutique. Le coût de la charge virale varie de 10 000 à 16 000 FCFA (soit de 15,2 à 24,4 euros)

Le suivi clinique doit se faire au quinzième jour de traitement (J15), une fois par mois pendant les trois premiers mois (M1, M2, M3), tous les 3 mois pendant les deux premières années, et une fois tous les 6 mois après stabilisation clinique et immunologique.
Le suivi biologique doit comprendre

- à J15 : numération formule sanguine (NFS, si AZT), transaminases (si NVP ou indication clinique)
- à M1 : NFS (si AZT ou indication clinique), transaminases (si indication clinique), créatininémie (si TDF), bandelette urinaire (si TDF ou indication clinique)
- à M6 et tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an après stabilisation : NFS, ALAT/ASAT, numération des lymphocytes T CD4, amylasémie, créatininémie (en fonction des molécules utilisées ddI, TDF ou LPV/r), bandelette urinaire (si TDF)
- à M6 et annuellement : charge virale
- à un an et annuellement : cholestérolémie et triglycéridémie (si indication clinique ou inhibiteur de protéase), glycémie à jeun, bandelette urinaire

Les étapes de la mise sous traitement antirétroviral au Cameroun comprennent une confirmation du diagnostic de l'infection à l'aide d'un test de dépistage, suivi d'un bilan d'orientation thérapeutique et pré-thérapeutique. Ces examens sont complétés par une enquête sociale afin de constituer le dossier à présenter au comité thérapeutique qui discutera les éléments justifiant sa mise sous traitement et le protocole adapté. La première prescription est délivrée par le médecin prescripteur et permet au patient de retirer ses médicaments à la pharmacie du CTA ou de l'UPEC concernée. Le pharmacien prodigue des conseils d'observance et rappelle le rendez-vous à J15 pour la présentation du premier bilan de tolérance au médecin du CTA ou à l'infirmier de l'UPEC (Kouanfack, 2009).
Les ARV disponibles au Cameroun sont à la CENAME puis distribués aux Centres d'approvisionnement pharmaceutiques régionaux, puis aux Centres de traitement agréés, et enfin aux Centres de traitement affiliés et aux Unités de prise en charge.

INTI	INNTI	IP
Lopinavir/r (LPV/r) Atazanavir/r (ATZ/r)	Névirapine (NVP) Efavirenz (EFV)	Zidovudine (AZT) Lamivudine (3TC) Ténofovir (TDF) Abacavir (ABC) Didanosine (ddI)

Tableau 6. Liste des ARV disponibles au Cameroun

3. Contexte des recherches

Dans cette thèse, nous avons utilisé les données de l'essai d'intervention Stratall qui avait été réalisé au Cameroun entre 2006 et 2010, et celles du programme ESOPE qui a démarré en 2010.

3.1. L'essai Stratall

Synopsis

L'essai Stratall était un essai d'intervention, contrôlé, randomisé, sans insu sur l'intervention, de non infériorité dans 9 hôpitaux de district de la province du Centre au Cameroun (Ayos, Bafia, Mbalmayo, Mfou, Monatélé, Nanga Eboko, Ndikiniméki, Obala, Sa'a), qui visait à comparer un suivi clinique exclusif (CLIN) recommandé par l'OMS et le programme camerounais pour la prise en charge des patients sous antirétroviraux au niveau des hôpitaux de district à un suivi clinico-biologique (LAB). 469 patients infectés par le VIH ont été inclus entre le 23 mai 2006 et le 31 janvier 2008, randomisés individuellement en deux bras parallèles (1:1) et suivis pendant 24 mois selon la modalité tirée au sort.

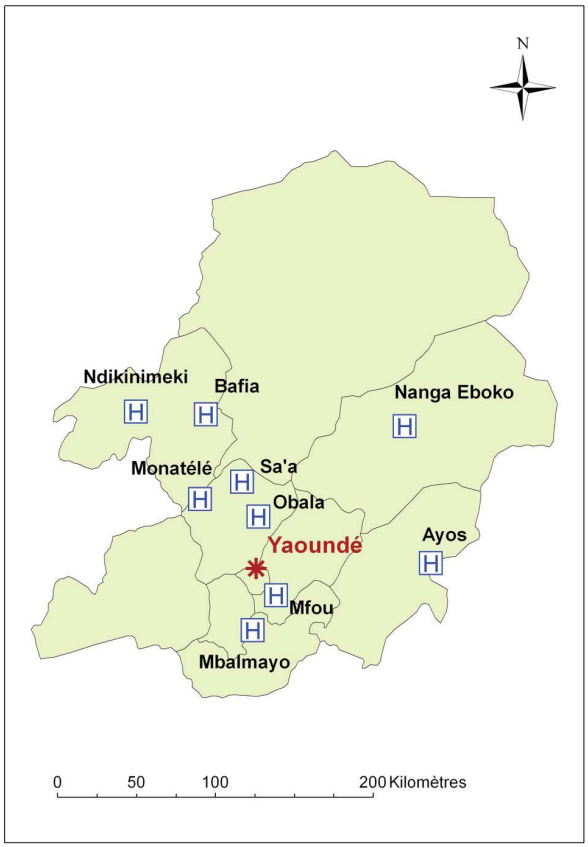


Figure 25. Carte des hôpitaux de district de l'étude Stratall (région du Centre)

Objectifs

L'objectif **principal** de cette étude était de comparer le gain en lymphocytes T CD4 chez des patients adultes sous traitement ARV bénéficiant du suivi clinique exclusif à celui chez des patients bénéficiant du suivi clinico-biologique dans des hôpitaux de district.

Les objectifs **secondaires** étaient de comparer entre les deux approches l'efficacité virologique du traitement, la survie, les arrêts de traitement, le nombre de perdus de vue, la progression clinique, la tolérance clinique et biologique, l'observance, l'émergence de résistances virales, l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients, l'acceptabilité des deux approches par les patients et les soignants, et leurs performances coût-efficacité.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères **d'inclusion** étaient :

- Homme ou femme, âgé(e) d'au moins 18 ans
- Habitant dans le district sanitaire de l'hôpital où il se présente

- Infection à VIH-1 groupe M confirmée
- Répondant aux critères de mise sous ARV dans les hôpitaux de district tels que définis par le protocole camerounais et recommandés par l'OMS (13)
- Stade III ou IV (classification OMS) quel que soit le taux de lymphocytes totaux
- Stade II (OMS) et taux de lymphocytes totaux $\leq 1200/mm^3$
- Patient acceptant d'être suivi mensuellement et traité pendant au moins 24 mois, selon les modalités du protocole
- Consentement éclairé signé

Les critères de **non inclusion** étaient :

- Infection à VIH-1 groupe O ou N, ou VIH-2
- Primo-infection à VIH-1
- Tuberculose évolutive et taux de lymphocytes totaux $> 1200/mm^3$
- Cancer évolutif ou lymphome malin (à l'exception du sarcome de Kaposi cutanéo muqueux)
- Maladie psychiatrique évolutive
- Insuffisance hépato-cellulaire
- Antécédent de traitement antirétroviral
- Traitement par corticostéroïde de longue durée, traitement immuno-modulateur, ou autre thérapeutique expérimentale
- Grossesse
- Non respect prévisible du protocole

Critères de jugement

Critère de jugement principal

L'efficacité immunologique du traitement ARV obtenue avec le suivi clinique exclusif avait été jugée satisfaisante a priori si le gain en lymphocytes T CD4 (exprimé en nombre absolu) n'était pas inférieur de plus de 25 % à celui obtenu avec le suivi clinico-biologique après 24 mois de traitement.

Critères de jugement secondaires

- Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 et 50 copies/ml
- Probabilité de survie et causes des décès
- Probabilité cumulative, incidence et causes des arrêts de traitement

- Probabilité cumulative et incidence des patients perdus de vue
- Incidence, nature et sévérité des effets indésirables cliniques et biologiques attribués au traitement
- Incidence et nature des événements cliniques classant stade III ou IV de la classification de l'OMS
- Pourcentage des prises médicamenteuses respectées et causes des incidents d'observance
- Proportion de patients ayant une résistance à au moins une molécule antirétrovirale
- Impact sur la vie quotidienne des patients mesuré par les questionnaires sur la reprise (ou non) d'une activité productive (dans le secteur économique formel comme informel) et par le questionnaire qualité de vie de l'OMS (WHO-QOL)
- Performances coût-efficacité : coût par unité d'amélioration des indicateurs immuno-virologiques et coût par année de vie potentiellement gagnée
- Analyse qualitative de l'acceptabilité respective de chaque approche par les soignants et les patients.

Procédures de suivi

Dans le bras LAB, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique était appuyée par les résultats semestriels de charge virale et le compte de lymphocytes CD4. En outre, le suivi des patients devait être effectué uniquement par les médecins.

Dans le bras CLIN, les résultats de charge virale et de compte de lymphocytes CD4 n'étaient pas utilisés. Certaines consultations (J14, M3, M9, M15, M21) devaient être effectuées par les infirmiers sous la responsabilité des médecins mais lorsque le patient présentait des signes de complications (intolérance sévère, occurrence d'une nouvelle infection opportuniste), les infirmiers devaient le référer à un médecin.

Principaux résultats

Les résultats de Stratall ont été publiés en 2011 (Laurent et al., 2011). Brièvement, 238 (93 %) des 256 participants assignés au bras suivi clinique et 221 (93 %) des 237 assignés au bras suivi clinique et biologique étaient éligibles pour l'analyse.

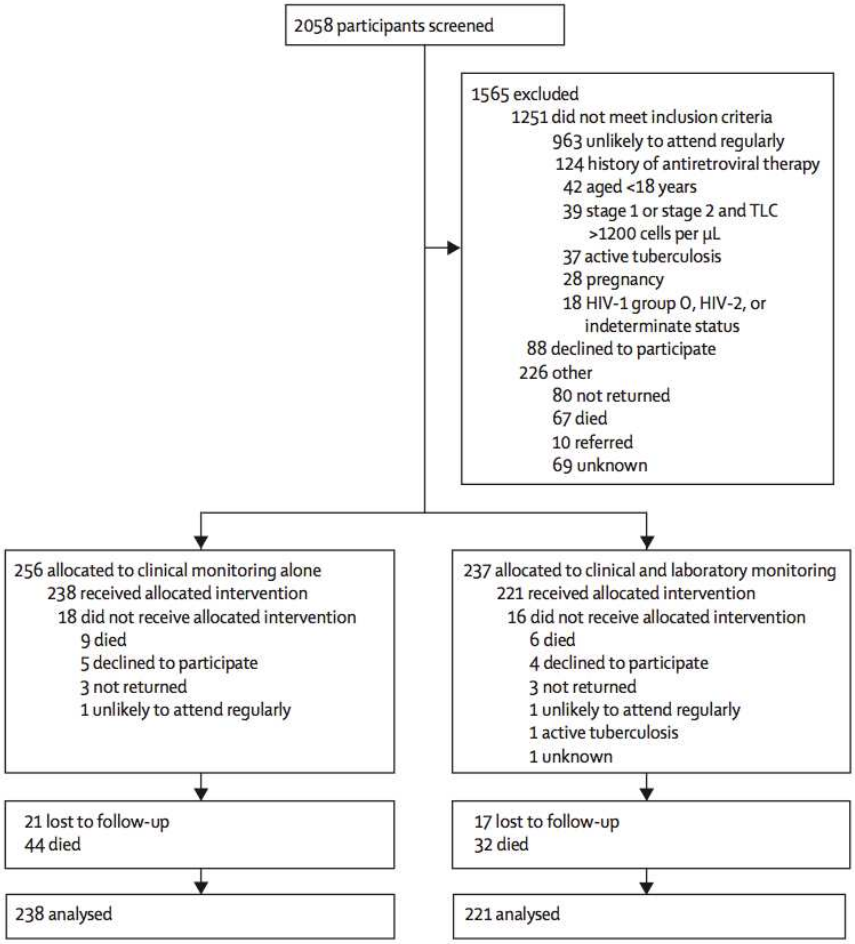


Figure 26. Flowchart de l'étude

La stratégie de monitorage clinique (CLIN) n'était pas non-inférieure à la stratégie de suivi clinique et biologique (LAB); le gain moyen en CD4 était de 175 cellules par µL (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 151-200) dans le bras CLIN et de 206 (IC 95 % 181-231) dans le bras LAB (différence -31 (-63; 2) et marge de non infériorité -52 (-58; -45)). De plus, 13 participants (6 %) dans le groupe LAB ont été passés en 2ème ligne de traitement alors qu'aucun patient n'a fait l'objet d'un changement de traitement dans le groupe CLIN (p<0.0001).

Les autres objectifs secondaires prédéfinis étaient comparables entre les deux groupes:

- Charge virale indétectable (<40 copies par ml) : 465 (49 %) sur 952 mesures pour le bras CLIN versus 456 (52 %) sur 884 pour le bras LAB
- Résistance aux ARV : 23 (10 %) sur 238 participants versus 22 (10 %) sur 219 participants
- Mortalité : 44 (18 %) sur 238 versus 32 (14 %) sur 221
- Progression clinique : 85 (36 %) sur 238 versus 64 (29 %) sur 221

- Observance : 672 (63 %) sur 1067 mesures versus 621 (61 %) sur 1011
- Perdus de vue : 21 (9 %) sur 238 versus 17 (8 %) sur 221
- Toxicité : 46 (19 %) sur 238 versus 56 (25 %) sur 221

Ces résultats allaient dans le sens des recommandations de l'OMS pour le suivi biologique du traitement antirétroviral. Néanmoins, les faibles différences constatées entre les deux stratégies suggéraient que le suivi clinique seul pourrait être utilisé, au moins de manière temporaire afin d'étendre la couverture antirétrovirale dans les pays aux ressources limitées.

3.2. Le projet ESOPE

Le projet ESOPE a consisté à mettre en place dans les structures de prise en charge un outil informatique, permettant d'obtenir des rétro-informations des programmes nationaux pour permettre leur suivi et leur évaluation. En outre, ESOPE aspire à ne pas être uniquement un outil de santé publique, mais également à être un outil de suivi clinique, comme tout dossier médical patient informatisé.

Dans les directives nationales de prise en charge par les antirétroviraux des personnes (adultes et adolescents) infectées par le VIH publiées en août 2010 par le ministère de la Santé du Cameroun, il apparaît qu'au niveau national, le logiciel ESOPE version 5 a été retenu par décision N°0046/MSP/CAB du 25 janvier 2010 pour la gestion des données de prise en charge par les ARV.
Le logiciel ESOPE «Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER» a été développé à la demande du Fonds de Solidarité Thérapeutique International (depuis GIP ESTHER) en 2002 dans le cadre du programme d'accès aux antirétroviraux (ARV) en Afrique. Le logiciel ESOPE a été développé par la société EpiConcept, spécialisée dans la mise en place de systèmes d'information dans le domaine de la Santé.

Ce projet s'inscrit dans le cadre des partenariats d'ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau) dont l'accord entre le Cameroun et la France a été signé le 15 décembre 2002. Plus spécifiquement, ce projet s'inscrit dans le cadre du partenariat entre l'Hôpital Central de Yaoundé et le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Montpellier initié dès 2001 et effectif depuis 2004. Ce

partenariat a déjà permis des actions de formation et de mise à niveau des plateaux techniques, à l'Hôpital Central de Yaoundé initialement, puis dans 12 unités de prise en charge du VIH (UPEC) de la région du Centre dès décembre 2004, et enfin à l'hôpital régional d'Ebolowa et dans 9 UPEC de la région du Sud dès janvier 2008.

A l'Hôpital Central de Yaoundé, une équipe est dédiée à la saisie (rétrospective et prospective) des dossiers des patients suivis à l'hôpital de jour. Cette équipe se compose de 6 agents de saisie, dont 3 sont employés par le programme ESTHER national et 3 sont employés par une convention cadre entre l'IRD et ESTHER.
A l'hôpital de district de Mfou, un agent de saisie (Kathy IKAKA) est responsable de la saisie des dossiers pour l'ensemble du site.

Le logiciel comprend pour chaque patient, une fiche « patient » ainsi qu'une ou plusieurs fiches « visite ». La fiche patient est composée de trois onglets : « identification », « antécédents ARV » et d'un onglet permettant la saisie de variables personnalisées. La fiche visite est composée de 5 à 7 onglets. Les onglets « clinique », « biologie », « prescription ARV », « autre prescription », et « variables personnalisées » sont disponibles pour tous les patients. L'onglet « évènements » est disponible à partir de la deuxième visite de suivi et l'onglet « traitement actuel » est disponible pour les visites suivant une prescription d'ARV (Figure 27).

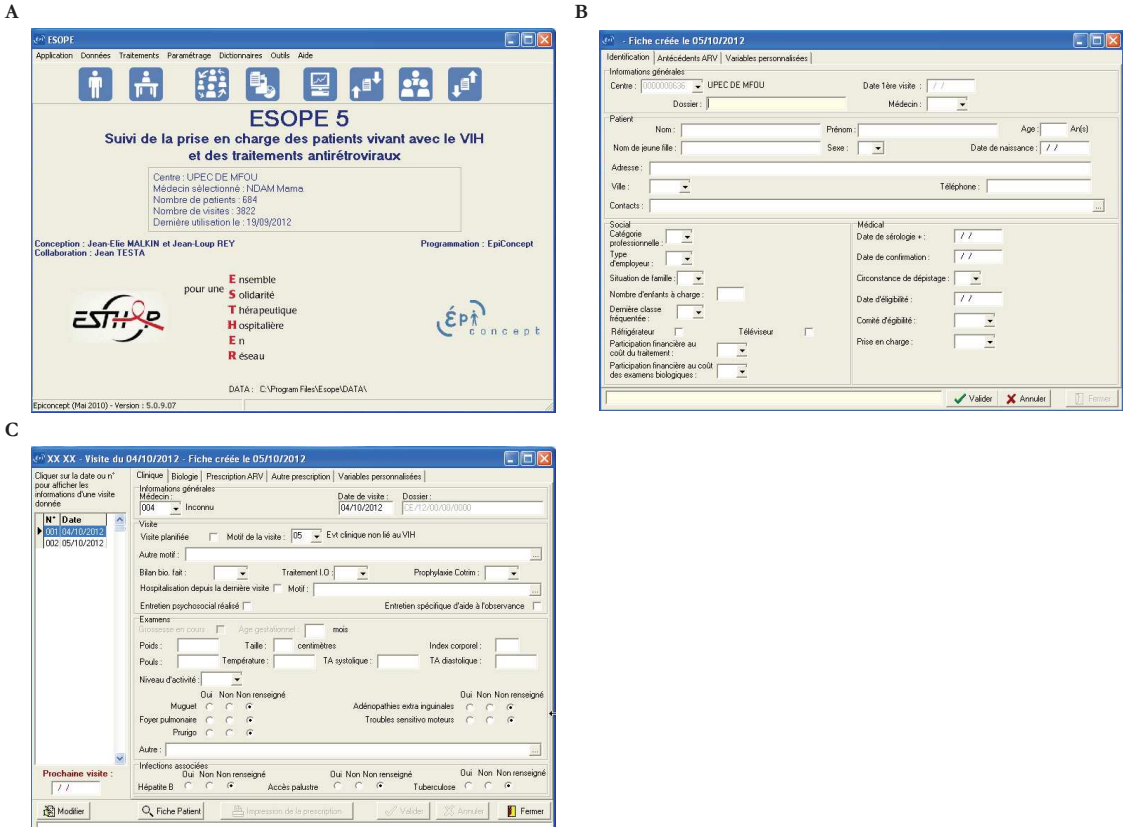


Figure 27. Interface du logiciel de prise en charge ESOPE

3 Délégation de la prise en charge du VIH des médecins aux infirmiers

Délégation de la prise en charge du VIH des médecins aux infirmiers

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord une introduction à la thématique développée et un résumé de l'Article I, puis le reste du chapitre est constitué de l'article lui-même (en anglais). Seuls, le format des références bibliographiques et la numérotation des figures ont été modifiés afin de s'intégrer de façon cohérente dans ce manuscrit de thèse. Le PDF de l'article tel qu'il a été publié en 2013 dans la revue Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome (Boullé et al., 2013b) est disponible en annexe (page 227) selon les préférences de lecture.

1. Introduction

Comme nous l'avons développé dans le chapitre précédent (*paragraphe 1.8* Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral*, page 67*), l'insuffisance de ressources humaines est un obstacle majeur à l'accès universel au traitement antirétroviral.

Une des solutions qui émerge pour pallier ce problème est la délégation des tâches. En septembre 2006, l'OMS a lancé le programme « Treat, Train, Retain » (TTR), qui la formalisait pour la première fois dans les objectifs mondiaux (World Health Organization et al., 2008). La délégation des tâches y est définie comme la redistribution rationnelle des tâches entre les travailleurs de santé. C'est le processus spécifique de confier, lorsque c'est approprié, des tâches à des personnels de santé avec une formation plus courte et moins de qualifications. La réorganisation du personnel qu'elle induit permet d'optimiser l'utilisation des ressources humaines existantes et d'éviter les goulets d'étranglement pour la délivrance des services. Lorsque des ressources humaines supplémentaires sont nécessaires, le processus peut également impliquer la redistribution de tâches bien délimitées à de nouveaux cadres de santé et à des travailleurs qui recevraient alors une formation spécifique, basée sur les compétences qu'ils doivent acquérir effectivement.

Cependant, les cliniciens non médecins n'existent pas dans tous les pays africains, et dans les pays d'Afrique francophone, la délégation des tâches aux infirmières est la plus susceptible de s'étendre (Mullan and Frehywot, 2007).

La délégation des tâches n'a pas été inventée pour surseoir à l'épidémie de VIH. Il y a de nombreux exemples de ce type de délégation pour la délivrance d'une grande variété de services de santé, incluant ceux liés au VIH. Dans un certain nombre de pays du Nord, pour la majorité anglo-saxons (comme l'Australie, la Grande-Bretagne, l'Irlande du nord et les Etats-Unis) le rôle des infirmiers a été étendu à la prescription de médicaments pour les traitements routiniers, et les patients vivant avec le VIH ont été encouragés à participer à la prise en charge de leur propre maladie chronique mais aussi à apporter leur soutien à d'autres patients au travers de programmes de patients « experts ».
La délégation des tâches dans les pays du Sud est en cours pour une variété de services et de pathologies (historiquement ce fut le cas pour la tuberculose, mais cela est également réalisé dans d'autres domaines, y compris non infectieux comme la psychiatrie, la circoncision, etc.)

Des travaux ont montré que la délégation des tâches dans le contexte de la décentralisation de la prise en charge du VIH permettait d'étendre l'accès aux soins en Afrique du Sud, au Malawi, au Lesotho, au Mozambique et en Zambie (Bedelu et al., 2007; Bemelmans et al., 2010; Cohen et al., 2009; Sherr et al., 2009; Stringer et al., 2006; Zachariah et al., 2006), de retenir les patients dans le système de soins, et était coût-efficace (Babigumira et al., 2009).

Néanmoins, les études permettant d'évaluer l'impact direct de la délégation des tâches des médecins vers les infirmiers sur les résultats biocliniques des patients en les comparant à des patients suivis classiquement par les médecins au même niveau de décentralisation (c'est à dire dans les centres de soin primaires) sont rares en Afrique subsaharienne. Seul un essai randomisé, l'essai CIPRA-SA, conduit de 2005 à 2009, a comparé la prise en charge par les médecins et les infirmiers et a montré que la thérapie monitorée par les infirmiers n'était pas inférieure à celle monitorée par les médecins (Sanne et al., 2010). D'autres évaluations faites pendant l'introduction de la délégation des tâches ou dans des lieux où elle était mise en place en routine suggèrent de bons résultats pour les patients (Bedelu et al., 2007; Bolton-Moore et al., 2007; Brennan et al., 2011; Chang et al., 2009; Cohen et al., 2009; Humphreys et al., 2010; Shumbusho et al., 2009).

La couverture par les antirétroviraux au Cameroun doit être améliorée de façon importante. Le Cameroun compte seulement 1,9 médecins et 16 infirmiers pour 10000 habitants (World Health Organization, 2011; World Health Organization et al., 2009), alors que le

seuil cumulé recommandé par l'OMS est de 23 personnels pour 10000 habitants (World Health Organization, 2006a).

Ces chiffres à l'échelle du pays masquent cependant une réalité encore plus difficile dans les zones rurales. Si, dans le centre (région de Yaoundé), il y a 1 médecin pour 3657 habitants, dans l'extrême nord, il n'y en a qu'un pour 61 873 habitants. Ce constat est identique en ce qui concerne la distribution territoriale des infirmiers (Figure 28, Tableau 7).

La délégation des tâches n'était pas officielle au Cameroun au moment de la mise en place de l'essai Stratall et ce cadre reste très limité dans les recommandations de 2010 (Ministère de la Santé Publique, 2010) (voir l'extrait ci-dessous). Des données sur l'efficacité de la délégation des tâches dans le contexte local étaient nécessaires afin de soutenir la mise en place d'un cadre règlementaire (Stilwell et al., 2008).

> *« Toute initiation au traitement ARV ne sera faite que par un médecin et après avis d'un comité thérapeutique multidisciplinaire et le TARV ne sera renouvelé que dans les CTA, CTAff ou UPEC désignés par décision ministérielle. Chacune de ces structures devra régulièrement mettre à jour la liste de ses prescripteurs d'ARV. Cependant, les renouvellements des ordonnances pourront se faire éventuellement dans certaines structures par un personnel infirmier formé et sous supervision du médecin traitant ».*

Extrait des Directives Camerounaises 2010 sur la délégation des tâches

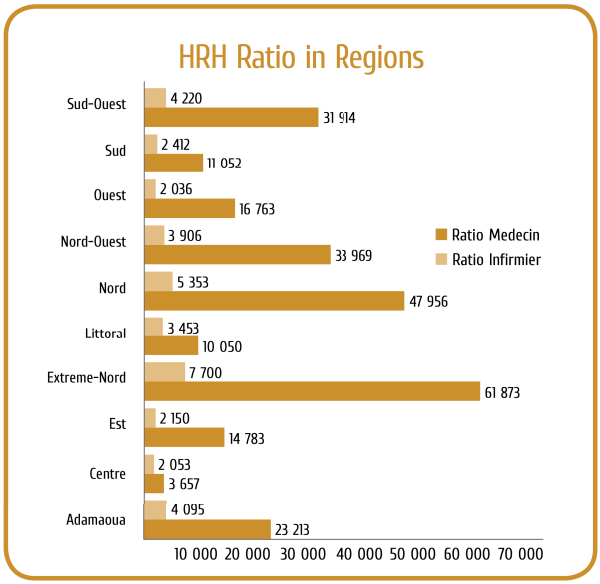


Figure 28. Répartition des ressources humaines en santé au Cameroun, en fonction des régions

Profession	Adamaoua	Centre	Est	Extrême-Nord	Littoral	Nord	Nord-Ouest	Ouest	Sud	Sud-Ouest	Total
Médecins	38	754	53	55	171	37	44	95	58	41	1346
Chirurgiens-dentistes	15	1	2	6			3	3	2	2	32
Pharmaciens	1	19		1	3			2		1	27
Administrateurs de la Santé Publique	1	17	1	1	1			1		1	23
Infirmiers	318	2200	477	578	1062	490	591	1123	367	420	7626
Techniciens médico-sanitaires	35	344	56	57	141			126	47	57	863
Génie sanitaire	9	148	11	32	42	16	28	48	17	21	372
Contractuels	32	221	154	18	31	22	59	31	38	29	635
Décisionnaires	52	708	68	105	121	160	121	196	56	107	1694
Autres	216	854	268	349	46	166	46	607	355	15	2958
Total	**702**	**5280**	**1089**	**1198**	**1660**	**891**	**889**	**2232**	**941**	**694**	**15 576**
Ratio Infirmiers/10 000 hab	*3,2*	*6,4*	*6,0*	*1,7*	*3,8*	*2,5*	*3,3*	*6,4*	*5,4*	*3,1*	*4,0*
Ratio Médecins/10 000 hab	*0,4*	*2,2*	*0,7*	*0,2*	*0,6*	*0,2*	*0,2*	*0,5*	*0,9*	*0,3*	*0,7*

Tableau 7. Répartition des ressources humaines en santé au Cameroun, en fonction des régions

2. Résumé de l'article I

Comme nous l'avons démontré dans l'introduction ci-dessus, la crise des ressources humaines qui frappe l'Afrique est forte, et le temps nécessaire à former d'éventuels nouveaux médecins pour pallier ce déficit est long. C'est pourquoi, à l'image de ce qui est parfois fait avec d'autres pathologies, l'OMS recommande la délégation des tâches des médecins vers des personnels moins formés, pour l'initiation et le suivi des patients sous traitement antirétroviral.

Notre objectif était ici d'évaluer l'impact de la délégation des tâches des médecins vers les infirmiers sur les résultats clinico-biologiques au cours du suivi du traitement de patients infectés par le VIH-1 dans les hôpitaux de District présentés dans la Figure 25 dans le cadre de l'essai d'intervention Stratall (voir *paragraphe 3.1 L'essai Stratall, page 88*).

Pour cela nous avons analysé la cohorte des 459 patients suivis dans l'essai entre 2006 et 2010. Ces patients, initialement naïfs de tout traitement antirétroviral étaient mis sous traitement puis suivis pendant 24 mois. Lors de leur suivi, une partie des consultations était assurée par des infirmiers, cette proportion variait suivant le bras de randomisation du patient dans l'essai initial, puisque les patients suivis dans le bras suivi biologique ne

devaient être reçus en consultations que par des médecins, alors que les visites de J14, M3, M9, M15 et M21 des patients suivis dans le bras suivi allégé étaient supposées être réalisées par des infirmiers. Nous avons construit un indicateur – le « ratio des consultants » - mesurant la part des visites assurées par les infirmiers dans le suivi de chaque individu. Pour cela, nous avons utilisé le ratio, actualisé après chaque nouvelle visite du nombre de consultations qui avaient été effectuées par des infirmiers, sur le nombre de visites qui avaient été assurées par des médecins. Lorsque le patient avait été vu par un médecin et un infirmier, le dénominateur et le numérateur de ce ratio n'étaient pas modifiés. Pour analyser l'impact des consultants sur les événement biologiques et cliniques s'ensuivant, nous avons analysé de façon longitudinale - à l'aide de modèle mixtes ou d'analyses de survie – le lien entre i) la suppression virologique, ii) le gain en nombre absolu de CD4 depuis l'initiation, iii) la survie et iv) la progression clinique et le ratio des consultants à la visite précédente (puisque le consultant vu à un instant t ne peut pas influencer les résultats mesurés à cette même visite).

Les 459 patients inclus dans cette analyse ont été suivis pendant un total de 749,1 Personne-Années (PA). Au cours de ce suivi, il y a eu 4 141 visites dont 976 (23,6 %) ont été déléguées aux infirmiers, soit 787 (37,4 %) dans le bras de suivi clinique uniquement et 189 (9,3 %) dans le bras suivi clinico-biologique. Le ratio des consultants n'était pas différent entre les patients perdus de vue et les autres. En ce qui concerne la suppression virologique, le ratio n'était pas associé en analyse multivariée (odds ratio ajusté 1.00, intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 0.59-1.67, p=0.990) après ajustement sur le sexe, l'âge, les valeurs à l'inclusion de CD4 et de charge virale et le mois de suivi. Il n'y avait pas non plus d'association du ratio avec le gain en CD4 (coefficient ajusté -3.6, IC 95 % -35,6 ; 28.5, p=0.827) par la réalisation d'un modèle linéaire mixte multivarié. Au cours du suivi, 76 décès ont été enregistrés, donnant un taux de mortalité de 10,1 pour 100 PA et aucune association n'était retrouvée entre la mortalité et le ratio des consultants (time ratio ajusté 1,39, IC 95 % 0,27-7,06). Dans l'analyse sur la progression clinique, 92 événements ont été comptabilisés : 58 patients ont été censurés au moment de leur décès, 32 patients ont été censurés pour l'occurrence d'un événement clinique classant 4 dans la classification de l'OMS, et 2 pour l'occurrence de ces deux événements le même jour, donnant un taux de progression vers le décès ou un événement classant stade 4 de 12,7 pour 100 PA. Là encore, le ratio des consultants n'était pas associé en analyse de survie multivariée (time ratio ajusté 1,6, IC 95 % 0,35-7,37, p=0,543).

Ce travail démontre que la délégation de certaines tâches à des infirmiers préserve les résultats clinico-biologiques des patients dans les deux premières années de traitement antirétroviral. Nos résultats sont concordants avec ceux de deux essais, CIPRA-SA et STRETCH réalisés en Afrique du Sud, et de données de routine issues de programmes de prise en charge. Même si notre étude présente certaines limites, comme le fait d'utiliser des données issues d'un essai clinique, ces résultats semblent assez généralisables car les cliniciens (médecins et infirmiers) impliqués dans la prise en charge n'étaient pas expérimentés dans la prise en charge du VIH, étaient fréquemment transférés et remplacés, ce qui rapproche les conditions de réalisation de l'essai de celles de la vie réelle.

En conclusion, nos travaux démontrent la faisabilité de la délégation des tâches dans le contexte d'un pays d'Afrique Centrale, quand beaucoup des travaux précédents concernaient l'Afrique de l'Est ou australe. L'argument du manque de ressources humaines ne doit donc pas être prétexté pour retarder le passage à l'échelle du traitement antirétroviral en zone décentralisée, et il est nécessaire d'apporter un cadre à cette délégation des tâches, qui sera peut-être formalisé dans la version 2015 des directives nationales de prise en charge du Cameroun.

3. Article I : Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial

Charlotte Boullé, MSc,[1] Charles Kouanfack, MD, PhD,[2] Gabrièle Laborde-Balen, MSc,[3] Maria Patrizia Carrieri, PhD,[4] Marlise Dontsop, MD, MSc,[2] Sylvie Boyer, PhD,[4] Avelin Fobang Aghokeng, PhD,[5] Bruno Spire, MD, PhD,[4] Sinata Koulla-Shiro, MD,[2,6] Eric Delaporte, MD, PhD,[1,7] Christian Laurent, PhD,[1] for the Stratall ANRS/ESTHER Study Group*

[1] Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France.

[2] Central Hospital, Yaoundé, Cameroon.

[3] French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon.
[4] INSERM, IRD, University Aix Marseille, UMR 912, Marseille, France.
[5] Virology laboratory IMPM/CREMER/IRD (UMI 233), Yaoundé, Cameroon.
[6] University Yaoundé 1, UMI 233, Yaoundé, Cameroon.
[7] Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France.

* Members listed at end of paper.

Published in Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2013 Apr 15; 62(5):569-76. doi: 10.1097/QAI.0b013e318285f7b6.

3.1. Abstract

Background: Task shifting to nurses for antiretroviral therapy (ART) is promoted by WHO to compensate for the severe shortage of physicians in Africa. We assessed the effectiveness of task shifting from physicians to nurses in rural district hospitals in Cameroon.

Methods: We performed a cohort study using data from the Stratall trial, designed to assess monitoring strategies in 2006-2010. ART-naive patients were followed-up for 24 months after treatment initiation. Clinical visits were performed by nurses or physicians. We assessed the associations between the consultant ratio (i.e. the ratio of the number of nurse-led visits to the number of physician-led visits) and HIV virological success, CD4 recovery, mortality and disease progression to death or to WHO clinical stage 4 in multivariate analyses.

Results: Of the 4,141 clinical visits performed in 459 patients (70.6 % female, median age 37 years), a quarter was task shifted to nurses. The consultant ratio was not significantly associated with virological success (odds ratio 1.00, 95 %CI 0.59-1.72, p=0.990), CD4 recovery (coefficient -3.6, 95 %CI -35.6; 28.5, p=0.827), mortality (time ratio 1.39, 95 %CI 0.27-7.06, p=0.693) or disease progression (time ratio 1.60, 95 %CI 0.35-7.37, p=0.543).

Conclusion: This study brings important evidence about the comparability of ART-related outcomes between HIV models of care based on physicians or nurses in resource-limited settings. Investing in nursing resources for the management of non-complex patients should help reduce costs and patient waiting lists while freeing up physician time for the management of complex cases, for mentoring and supervision activities, as well as for other health interventions.

3.2. Introduction

The shortage of healthcare workers is one of the major obstacles to the scale-up of antiretroviral therapy (ART), especially in sub-Saharan Africa where two-thirds of the world's 34 million HIV-infected people reside (Kober and Van Damme, 2004; Laurent, 2011; World Health Organization et al., 2011). The lack of physicians is the most critical issue with major consequences on treatment expansion as physician-initiated and monitored ART is the international reference model of care (Philips et al., 2008; Samb et al., 2007). The situation is not expected to improve in the near future as 32 African countries will not meet the required number of physicians to cover their needs by 2015 (Scheffler et al., 2008). Personnel shortages are most acute in rural areas where ART is now decentralized, in accordance with the World Health Organization's (WHO) public health approach (Gilks et al., 2006).

One of the solutions promoted by the WHO to overcome this shortage is task shifting, that is to say the transfer of HIV care from physicians to non-physician clinicians, nurses or community health workers (Samb et al., 2007; World Health Organization et al., 2008). This strategy is already used successfully for other health interventions in many settings in African and industrialized countries alike (e.g. the USA, the UK and Australia). It is worth noting that task shifting for ART is less common in French-speaking Western and Central African countries than in English-speaking Eastern and Southern African countries. Moreover, non-physician clinicians are quite rare in the former and, when such task shifting is used, it is mainly nurse-based (as is the case for task shifting in other domains of health) (Mullan and Frehywot, 2007).

A number of Eastern and Southern African programs adopting the strategy of task shifting to nurses have reported favorable but limited data on patient outcomes (Assefa et

al., 2012; Bedelu et al., 2007; Bemelmans et al., 2010; Brennan et al., 2011; Coetzee et al., 2004; Cohen et al., 2009; Shumbusho et al., 2009; Stringer et al., 2006). Recently, two trials in South Africa (CIPRA-SA and STRETCH) have demonstrated the effectiveness of nurse-monitored ART as compared with physician-monitored ART (Fairall et al., 2012; Sanne et al., 2010). In our study, we assessed the effectiveness of task shifting from physicians to nurses for ART in terms of HIV virological success, immunological recovery, mortality, and disease progression to death or to WHO clinical stage 4, using data from the Stratall ANRS/ESTHER trial in rural district hospitals in Cameroon.

3.3. Methods

Study population

This cohort study was performed between May 2006 and April 2010. The Stratall randomized trial was initially designed to compare the effectiveness and safety of a laboratory plus clinical monitoring strategy for ART (including HIV viral load and CD4 cell count), entitled LAB, with a strategy using clinical monitoring alone, entitled CLIN. The trial's methods and main results have been described extensively elsewhere (Laurent et al., 2011). Briefly, 459 ART-naive patients were recruited between May 2006 and January 2008 in nine district hospitals in Cameroon and followed up for 24 months after ART initiation by hospital healthcare workers. Patients were eligible if they were 18 years or older and had confirmed HIV-1 group M infection and WHO clinical stage 3 or 4 or WHO clinical stage 2 with a total lymphocyte count of fewer than 1200 cells per μL. The protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the Institutional Ethics Committee of the French Institut de Recherche pour le Développement. All the patients gave their written informed consent.

Procedures

Clinical visits including an interview and a physical examination were scheduled at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter. At week 2 and months 3, 9, 15, and 21, nurses assessed patients in the CLIN group and, in the case of adverse events, referred them to physicians for care. Systematic appointments with physicians were scheduled for all other visits. Patients in the LAB group were supposed to be seen by physicians for all study visits. In practice however, patients in both groups were sometimes visited by nurses instead of the scheduled physician and, in the CLIN group, physicians sometimes

performed visits scheduled for nurses. This situation arose because of the temporary unavailability of physicians, less than optimal local organization and potential inter-group contamination. Patients who did not attend scheduled appointments were telephoned or visited at home. Patients could also attend clinics whenever they felt unwell. Clinical staging of HIV disease was based on the 2006 revised WHO classification (World Health Organization, 2006b). CD4 cell count (FACSCount device, Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) and plasma viral load (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA) were assessed at baseline and every 6 months thereafter.

Statistical analysis

Data from the CLIN and LAB groups were pooled for the present analysis because they did not differ in terms of patient characteristics or outcomes (Laurent et al., 2011). In order to assess the effectiveness of task shifting from physicians to nurses, a consultant ratio was calculated for each patient at each follow-up time point. More precisely, the consultant ratio was constructed as the total number of visits made by nurses divided by the total number of visits made by physicians from recruitment to a given visit for each patient. Thus, the consultant ratio increased simultaneously to the number of visits made by nurses. For instance, if a patient was seen by a physician at the first and third visites and by a nurse at the second visit, then the consultant ratio at the third visit was 0.5 (e.g. 1/2). By contrast, if a patient was always seen by a physician at all three visits, then the consultant ratio was 0 (i.e.. 0/3). If a visit was carried out jointly by a nurse and a physician, it was deemed to be both a nurse-based visit and a physician-based visit. Because the consultant seen at any given visit could not influence patient outcomes during that same visit (HIV virological success, CD4 recovery, death or the presence of a new or recurrent WHO clinical stage 4 adverse event), the consultant ratio at the previous visit was therefore considered.

Virological success (<40 copies per mL) was assessed using mixed logistic regressions while CD4 cell count evolution from ART initiation was assessed using mixed linear regressions. Because Schoenfeld residuals in Cox analyses rejected the proportional hazards hypothesis for important covariates (e.g. consultant ratio), survival analyses (mortality on the one hand and disease progression to death or to a WHO clinical stage 4 adverse event on the other) were conducted using accelerated failure time models based on the lognormal distribution. The association between the presence of an adverse event and the type of consultant seen

at a given visit was investigated using a mixed logistic regression model. Lastly, losses to follow-up were assessed using a binomial generalized estimating equations (GEE) model.

Multivariate analyses were systematically adjusted for gender (women *versus* men), baseline age (≥35 *versus* <35 years), baseline CD4 cell count (≤200, 201-350 and >350 cells per μL) and baseline HIV viral load (continuous variable). They were also adjusted for the following baseline covariates when associated with a conservative *p* value of <0.25 in univariate analysis: body mass index (>18 *versus* ≤18 kg/m^2), WHO clinical stage (stage 4 *versus* stage 2 or 3), hemoglobin level (>10 *versus* ≤10 g per dL) and the monitoring strategy (CLIN *versus* LAB). A backward elimination procedure was used to determine the final model containing only the consultant ratio, gender, age, CD4 cell count and HIV viral load, together with significant covariates and potential confounders.

The time scale considered in this study was the number of months since ART initiation. Data were censored at the time of the first event among the following: death, WHO clinical stage 4 adverse event (for the analysis of disease progression), last visit for the patients lost to follow-up, or month 24 visit. Patients were considered lost to follow-up if their last visit occurred 3 months or more prior to the scheduled month 24 visit and if they were not known to be dead. All analyses were conducted using Stata version 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

3.4. Results

Characteristics of patients and follow-up

Of the 459 patients, 324 (70.6 %) were female, and median age at inclusion was 37 years (interquartile range [IQR] 30-45; Table 1). Almost all patients were at an advanced stage of HIV disease, 73.4 % and 26.4 % of them presenting with WHO clinical disease stage 3 and stage 4, respectively. Median CD4 cell count was 181 cells per μL (IQR 87-337) and HIV viral load was 5.6 $\log_{10}$ copies per mL (IQR 5.2-6.1). Two hundred and thirty-eight patients (51.9 %) were followed up using clinical monitoring alone and 221 (48.1 %) with laboratory plus clinical monitoring. There was no significant difference between the two groups in terms of patient characteristics (Tableau 8) or outcomes (Laurent et al., 2011).

The total and median follow-up durations equaled 749.1 person-years and 24.0 months (IQR 21.7-24.0), respectively. Of 4,141 clinical visits, 976 (23.6 %) were conducted by nurses alone and 52 (1.3 %) by both nurses and physicians. Nurses carried out 787 (37.4 %) visits in the CLIN group and 189 (9.3 %) in the LAB group. No association was found between the type of consultant seen at a given visit and the presence of a concomitant adverse event after adjustment for the visit and monitoring strategy (p=0.222). Median overall consultant ratio was 0.11 (IQR 0.00-0.50; Tableau 9). Thirty-eight (8.3 %) patients were lost to follow-up at month 24. The consultant ratio did not differ statistically for those who were lost to follow-up and those who were not (odds ratio [OR] 0.88, 95 % confidence interval [CI] 0.64-1.22, p=0.442) after adjustment for gender, age, clinical stage, viral load and CD4 cell count.

Tableau 8. Baseline characteristics of patients

	Total population (n=459)	Clinical monitoring group (CLIN; n=238)	Laboratory plus clinical monitoring group (LAB; n=221)
Gender			
Female	324 (70.6 %)	166 (69.7 %)	158 (71.5 %)
Male	135 (29.4 %)	72 (30.3 %)	63 (28.5 %)
Age (years)	37 (30-45)	36 (30-44)	37 (31-45)
≥ 35 years	259 (56.4 %)	124 (52.1 %)	135 (61.1 %)
Level of education*			
No formal education	10 (2.3 %)	5 (2.2 %)	5 (2.4 %)
Primary school	201 (45.7 %)	106 (46.5 %)	95 (44.8 %)
Secondary school or higher	229 (52.0 %)	117 (51.3 %)	112 (52.8 %)
Marital status†			
Married or cohabiting	140 (31.7 %)	78 (34.1 %)	62 (29.2 %)
Divorced or separated	13 (2.9 %)	5 (2.2 %)	8 (3.8 %)
Widowed	59 (13.4 %)	28 (12.2 %)	31 (14.6 %)
Single	229 (51.9 %)	118 (51.5 %)	111 (52.4 %)
Time to reach district hospital‡			
<30 min	193 (44.9 %)	110 (48.9 %)	83 (40.5 %)
30-60 min	134 (31.2 %)	60 (26.7 %)	74 (36.1 %)
61-120 min	68 (15.8 %)	37 (16.4 %)	31 (15.1 %)
>120 min	35 (8.1 %)	18 (8.0 %)	17 (8.3 %)
Bodyweight (Kg)	55 (49-61)	55 (49-60)	55 (49-61)
Body mass index (kg/m^2)§	20.1 (18.3-22.0)	19.9 (18.4-21.8)	20.1 (18.2-22.1)
>18 kg/m^2	357 (77.9 %)	187 (78.6 %)	170 (77.3 %)

Tableau 8. Baseline characteristics of patients (continued)

	Total population (n=459)	Clinical monitoring group (CLIN; n=238)	Laboratory plus clinical monitoring group (LAB; n=221)
WHO clinical stage			
2	1 (0.2 %)	1 (0.4 %)	0
3	337 (73.4 %)	174 (73.1 %)	163 (73.8 %)
4	121 (26.4 %)	63 (26.5 %)	58 (26.2 %)
CD4 cell count (cells per μL)	181 (87-337)	179 (68-323)	182 (96-345)
≤200	248 (54.0 %)	130 (54.6 %)	118 (53.4 %)
201-350	102 (22.2 %)	53 (22.3 %)	49 (22.2 %)
>350	109 (23.7 %)	55 (23.1 %)	54 (24.4 %)
HIV viral load (log_{10} copies per mL)[§]	5.6 (5.2-6.1)	5.6 (5.3-6.1)	5.6 (5.0-6.0)
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (8.5-11.1)	9.8 (8.5-11.0)	9.6 (8.5-11.2)
>10 g/dL	201 (43.8 %)	107 (45.0 %)	94 (42.5 %)
Cotrimoxazole prophylaxis	441 (96.1 %)	230 (96.6 %)	211 (95.5 %)
Initial antiretroviral regimen			
Stavudine, lamivudine, and nevirapine	303 (66.0 %)	152 (63.9 %)	151 (68.3 %)
Stavudine, lamivudine, and efavirenz	83 (18.1 %)	45 (18.9 %)	38 (17.2 %)
Zidovudine, lamivudine, and efavirenz	39 (8.5 %)	19 (8.0 %)	20 (9.1 %)
Zidovudine, lamivudine, and nevirapine	34 (7.4 %)	22 (9.2 %)	12 (5.4 %)

*Data are n (%) or median (IQR). p values are for comparisons between the clinical monitoring group and the laboratory plus clinical monitoring group. *Data missing for 19 patients. [†]Data missing for 18 patients. [‡]Data missing for 29 patients. [§]Data missing for one patient.*

Virological suppression

Viral loads below 40 copies per mL were observed in 60.0 %, 63.4 %, 69.3 %, and 67.5 % of patients after 6, 12, 18 and 24 months of ART, respectively. The consultant ratio was not significantly associated with virological success in univariate analysis (OR 0.96, 95 % CI 0.54-1.69, p=0.876), in contrast to gender, baseline CD4 cell count, baseline viral load and follow-up time point (i.e. time of visit – at 6, 12, 18 or 24 months; Tableau 9). In multivariate analysis, the consultant ratio remained unassociated with virological success (OR 1.00, 95 % CI 0.59-1.67, p=0.990) after adjustment for gender, age, baseline CD4 cell count, baseline viral load and follow-up time point.

Tableau 9. Factors associated with viral loads below 40 copies per mL after ART initiation using mixed logistic regressions.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95 % CI	*p*	aOR	95 % CI	*p*
Female gender	2.06	1.24-3.42	0.005	2.10	1.30-3.38	0.002
Age ≥ 35 years	1.39	0.88-2.20	0.160	1.80	1.15-2.80	0.009
Body mass index >18 kg/m^2	1.52	0.85-2.71	0.158			
WHO Stage 4	1.35	0.80-2.29	0.262			
CD4 cell count per µL						
≤200	Reference			Reference		
201-350	1.91	1.09-3.36	0.024	1.32	0.78-2.25	0.301
> 350	3.26	1.85-5.75	<0.001	1.51	0.88-2.61	0.137
HIV viral load (log_{10} copies per mL)	0.58	0.50-0.67	<0.001	0.60	0.52-0.69	<0.001
Hemoglobin >10 g/dL	1.42	0.90-2.26	0.133			
Consultant ratio	0.96	0.54-1.69	0.876	1.00	0.59-1.72	0.990
Clinical monitoring	0.99	0.62-1.56	0.956			
Follow-up time point (months)						
6	Reference			Reference		
12	1.21	0.83-1.75	0.316	1.21	0.84-1.76	0.309
18	1.72	1.17-2.53	0.005	1.74	1.18-2.56	0.005
24	1.52	1.03-2.23	0.033	1.45	0.99-2.14	0.056

CD4 cell count evolution

The median increase in CD4 cell count was 160 cells per µL (IQR 66-250) at month 6, 156 cells per µL (IQR 81-253) at month 12, 208 cells per µL (IQR 100-307) at month 18 and 231 cells per µL (IQR 96-341) at month 24. In contrast to gender, age, baseline CD4 cell count, viral load and hemoglobin level, and follow-up time point, the consultant ratio was not significantly associated with CD4 recovery in univariate analysis (coefficient 21.4, 95 % CI -11.1; 53.9, p=0.197; Tableau 10). After adjustment for gender, age, baseline CD4 cell count and viral load, and follow-up time point, the consultant ratio was still not significantly associated with CD4 recovery (coefficient -3.6, 95 % CI -35.6; 28.5, p=0.827).

Tableau 10. Factors associated with CD4 cell count evolution after ART initiation using mixed linear regressions.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	β	95 % CI	*p*	aβ	95 % CI	*p*
Female gender	35.2	3.9; 66.5	0.027	30.0	-1.4; 61.4	0.061
Age ≥ 35 years	-34.9	-62.8; -7.1	0.014	-32.7	-61.7; -3.7	0.027
Body mass index >18 kg/m^2	-6.9	-42.2; 28.4	0.700			
WHO Stage 4	28.6	-3.3; 60.6	0.079			
CD4 cell count per µL						
≤200	Reference			Reference		
201-350	9.8	-25.1; 44.8	0.582	29.0	-6.5; 64.5	0.110
> 350	-37.2	-71.2; -3.3	0.032	-14.9	-50.6; 20.8	0.414
HIV viral load (log_{10} copies per mL)	13.9	5.6; 22.2	0.001	13.9	5.1; 22.7	0.002
Hemoglobin >10 g/dL	-34.6	-62.5; -6.7	0.015			
Consultant ratio	21.4	-11.1; 53.9	0.197	-3.6	-35.6; 28.5	0.827
Clinical monitoring	-13.5	-41.5; 14.6	0.346			
Follow-up time point (months)						
6	Reference			Reference		
12	2.7	-14.7; 20.2	0.760	3.8	-13.8; 21.4	0.674
18	41.9	24.3; 59.6	<0.001	43.9	26.0; 61.8	<0.001
24	64.9	47.0; 82.8	<0.001	65.3	47.2; 83.4	<0.001

Mortality

Seventy-six (16.6 %) patients died, giving a mortality rate of 10.1 deaths per 100 person-years (95 % CI 8.1-12.7). Survival was 88.0 % at 6 months, 87.1 % at 12 months, 84.5 % at 18 months and 82.8 % at 24 months. In univariate analysis, the consultant ratio was not significantly associated with time to death (time ratio [TR] 1.24, 95 % CI 0.23-6.73, p=0.802), in contrast to gender, body mass index, clinical stage, CD4 cell count, viral load and hemoglobin level (Tableau 11). When adjusted for gender, age, body mass index, CD4 cell count and viral load, the consultant ratio was still not associated with death (TR 1.39, 95 % CI 0.27-7.06, p=0.693)

Tableau 11. Factors associated with survival after ART initiation using accelerated failure time analyses.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95 % CI	*p*	aOR	95 % CI	*p*
Female gender	3.84	1.20-12.30	0.023	5.86	1.77-19.42	0.004
Age ≥ 35 years	1.01	0.34-3.00	0.991	1.49	0.49-4.56	0.484
Body mass index >18 kg/m^2	8.69	2.56-29.48	0.001	8.34	2.44-28.51	0.001
WHO Stage 4	0.23	0.07-0.74	0.013			
CD4 cell count per µL)						
≤200	Reference			Reference		
201-350	2.61	0.68-10.05	0.163	1.21	0.31-4.70	0.780
> 350	10.27	2.19-48.22	0.003	2.92	0.61-14.06	0.182
HIV viral load (log_{10} copies per mL)	0.48	0.32-0.71	<0.001	0.55	0.37-0.83	0.004
Hemoglobin >10 g/dL	2.83	0.93-8.60	0.067			
Consultant ratio	1.24	0.23-11.73	0.286	1.39	0.27-7.06	0.693
Clinical monitoring	0.56	0.19-1.65	0.291			

Survival without WHO stage 4 adverse events

Ninety-two (20.0 %) subjects had progression to death (n=58) or to a new/recurrent WHO stage 4 adverse event (n=32) or both (n=2); the incidence rate of disease progression was 12.7 per 100 person-years. Survival without WHO stage 4 adverse events was 85.4 %, 83.8 %, 81.0 % and 79.3 % at months 6, 12, 18 and 24, respectively. The consultant ratio was not significantly associated with disease progression in univariate

analysis, (TR 1.25, 95 % CI 0.25-6.23, p=0.784) unlike gender, body mass index, clinical stage, CD4 cell count and viral load which were (Tableau 12). After multiple adjustment, the consultant ratio remained unassociated with disease progression (TR 1.60, 95 % CI 0.35-7.37, p=0.543).

Tableau 12. Factors associated with survival without a new or recurrent WHO stage 4 adverse event after ART initiation using accelerated failure time analyses.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95 % CI	*p*	aOR	95 % CI	*p*
Female gender	3.24	1.09-9.59	0.034	3.66	1.24-10.85	0.019
Age ≥ 35 years	1.11	0.40-3.06	0.844	1.44	0.52-4.00	0.488
Body mass index >18 kg/m^2	6.95	2.21-21.86	0.001	5.03	1.63-15.50	0.005
WHO Stage 4	0.24	0.08-0.70	0.009	0.24	0.08-0.67	0.007
CD4 cell count per µL						
≤200	Reference			Reference		
201-350	1.97	0.58-6.68	0.276	0.80	0.24-2.69	0.714
> 350	13.92	3.22-60.23	<0.001	3.47	0.79-15.23	0.098
HIV viral load (log_{10} copies per mL)	0.53	0.37-0.75	<0.001	0.62	0.44-0.88	0.008
Hemoglobin >10 g/dL	2.66	0.95-7.49	0.064			
Consultant ratio	1.25	0.25-6.23	0.784	1.60	0.35-7.37	0.543
Clinical monitoring	0.53	0.19-1.46	0.219			

3.5. Discussion

This study in rural district hospitals in Cameroon showed that task shifting from physicians to nurses does not compromise the patient outcomes in the first two years of ART. Our results were consistent with those of the CIPRA-SA and STRETCH trials and the reports of programmatic data (Assefa et al., 2012; Bedelu et al., 2007; Bemelmans et al., 2010; Brennan et al., 2011; Coetzee et al., 2004; Cohen et al., 2009; Fairall et al., 2012; Sanne et al., 2010; Shumbusho et al., 2009; Stringer et al., 2006). In another study using the Stratall data, we found that task shifting to nurses was associated with a better patient quality of life compared with the traditional physician-led monitoring of ART (Suzan-Monti et al., 2012).

Altogether these results are reassuring for the many African patients, healthcare workers and program managers who face a severe shortage of physicians. Moreover, achieving universal access to HIV treatment in Africa by 2015, as encouraged by the United Nations Millennium Development Goals, will require a larger taskforce, as 51 % of the 10.4 million African patients eligible for ART were not yet being treated as of December 2010 while new HIV infections exceeded treatment initiations (World Health Organization et al., 2011). In August 2010, the Cameroonian national AIDS program officialized the monitoring of ART by nurses in conjunction with physicians (Ministère de la Santé Publique, 2010).

In our study, almost all the physicians and nurses were initially inexperienced in HIV care as the Stratall trial began simultaneously with the national program of decentralization of HIV care (Boyer et al., 2010; Ministère de la Santé Publique, 2005). Over the study period, numerous healthcare workers (mostly physicians) were transferred to other health facilities, generally being replaced by inexperienced staff. This reflects the routine clinical care situation in district hospitals and favors the generalizability of our findings to current routine care. However, our findings could have been different if the healthcare workers had been more experienced in HIV care, as the quality of care has been associated with professional experience (Landon et al., 2005; Wilson et al., 2005).

Training, mentoring, supervision, and referral are all crucial elements to achieving good quality ART care through task shifting (World Health Organization et al., 2008). In our study, the nurses (like the physicians) were trained before and during the study period, worked together with the physicians within the clinics, were involved in the local therapeutic committee which met weekly or fortnightly to discuss new or current patients, and were monitored every two weeks by clinical research assistants.

It is worth noting that the crisis in human resources is also affecting nurse staffing levels (Philips et al., 2008). However, training is shorter (3-4 years *versus* 7-9 years) and salaries are lower for nurses than for physicians. Nurses are also more plentiful and frequently present within the clinics than physicians. The fact that nurses in our study were transferred less often to other health facilities than physicians - which is a great advantage to them both in terms of acquiring professional experience in the field of HIV and ART care and in building sustained relationships with patients - also supports the strategy of task shifting

from physicians to nurses. Cost-effectiveness studies of task shifting to nurses are required in the local context and should take direct and indirect costs into account. In addition, national policies must be drawn up through consultation with professional healthcare associations in order to clearly delineate the tasks and responsibilities for nurses (Miles et al., 2007).

One of the strengths of our study was the availability of regular clinical follow-up data. Another was that the effectiveness of the nurse-based care of treated patients was assessed with regard to physician-based care working in the same clinic. Furthermore, our study was performed in rural district hospitals where the number of physicians is small and where ART is now commonly provided in accordance with the WHO-recommended strategy of decentralized, integrated delivery of care (Gilks et al., 2006). Finally, the representativeness of the nurses and physicians in our study was good as they were involved in routine hospital activities, were not specialists in HIV care (who work in reference clinics) and were not supported by additional study staff.

Our study has several limitations. First, the patients were followed up for 24 months. Yet the quality of care provided by nurses could be less favorable in the longer-term than that provided by physicians, as the management of patients becomes more complex due to therapeutic failures, HIV resistances and drug-related side effects. Second, our data were recorded in the context of a trial. The representativeness of our study population and procedures could therefore be questionable. Nevertheless, our patients were comparable to those followed up in the Cameroonian national AIDS program and our study procedures incorporated the good clinical practices required in such settings (Boyer et al., 2010). Third, the patients were not randomly assigned to nurses or physicians. Although the type of consultant seen at a given visit was not associated with the presence of a concomitant adverse event, a selection bias cannot be ruled out as the sickest patients may have been preferentially consulted by physicians. However, the organization within our clinics does not suggest this. Fourth, because our study assessed the effectiveness of task shifting in patients followed up by on-site nurses and/or physicians - as this is likely the actual situation in current routine clinical care when both professional groups are present - our findings may not be generalizable to health facilities without on-site physicians.

In conclusion, this study brings important evidence about the comparability of ART related outcomes between HIV models of care based on physicians or nurses in resource-limited settings. The lack of physicians should therefore not be used as a pretext to inhibit ART expansion. However, physicians remain key actors in ART care, especially for the management of complex cases (which are likely to become more frequent as patients accumulate years on ART), as well as mentoring and supervision activities. Investing in nursing resources for the management of non-complex patients should help to reduce costs and patient waiting lists while freeing up physician time to carry out these essential activities and other health interventions.

3.6. Acknowledgements

We thank all the patients and staff of the district hospitals who participated in the study as well as Jude Sweeney (Rome, Italy) for the English revision and editing of the manuscript.

Stratall ANRS/ESTHER Study Group

M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M.G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M.P. Carrieri, F. Marcellin, J-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S-C. Abega, C-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, HD. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenko, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, EB. Ngock, N. Obam (District hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J.J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (District hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F.X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D.R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (District hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A.A. Bonongnaba, E. Foaleng, R.M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S.A. Ngono, D. Ngono Menounga, S.S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewole, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S.O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District hospital, Sa'a, Cameroon).

Tableau 13. Supplementary Table 1: Summary data of consultant ratio

Visit	Week 2 (n=410)	M1 (n=422)	M3 (n=391)	M6 (n=379)	M9 (n=365)	M12 (n=360)	M15 (n=338)	M18 (n=344)	M21 (n=334)	M24 (n=339)
Consultant ratio (median [IQR])	0.00 [0.00; 0.00]	0.00 [0.00; 0.50]	0.33 [0.00; 0.33]	0.25 [0.00; 0.67]	0.20 [0.00; 0.50]	0.20 [0.00; 0.75]	0.18 [0.00; 0.60]	0.29 [0.00; 0.60]	0.25 [0.00; 0.50]	0.38 [0.10; 0.67]

M, month; IQR, interquartile range

4 Prédiction de la résistance du VIH aux antirétroviraux

Prédiction de la résistance du VIH aux antirétroviraux

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord un résumé de l'Article II, puis le reste du chapitre est constitué de l'article lui-même (en anglais). Seuls le format des références bibliographiques et la numérotation des figures ont été modifiés afin de s'intégrer de façon cohérente dans ce manuscrit de thèse. Le PDF de l'article tel qu'il a été publié en 2013 dans la revue Clinical Infectious Diseases (Boullé et al., 2013a) est disponible en annexe (page 241) selon les préférences de lecture.

1. Introduction

Dans le contexte du passage à l'échelle des antirétroviraux, l'émergence de résistances dans les pays aux faibles ressources est un risque majeur, comme en témoigne l'augmentation de la prévalence de résistance transmise (Hamers et al., 2013; Stadeli and Richman, 2012) qui est espérée diminuer en améliorant les pratiques de changement vers les régimes de seconde ligne (Phillips et al., 2011). Les facilités de laboratoire sont encore restreintes dans les pays aux ressources limitées, mais même quand elles existent elles restent peu accessibles pour les patients dans la pratique clinique de routine. Au Cameroun, même si le traitement est donné gratuitement, les examens complémentaires ne sont pris en charge que partiellement par le programme national. Les numérations de CD4 pour les bilans semestriels sont sponsorisées mais il demeure un reste à charge pour les patients, et le coût des charges virales (prévues une fois par an) est totalement assumé par les patients. Le troisième rapport trimestriel TAW 2010 révèle que 64,2 % des services de prise en charge du VIH ont appliqué le surcoût des examens biologiques en violation de la décision ministérielle n° 0858/MSP/CAB du 14/09/2009 qui fixait le coût du bilan d'orientation CD4 à 2500 TCFA, le bilan pré-thérapeutique à 500 FCFA et le bilan de suivi semestriel à 3000 FCFA. 75 % des CTA/UPEC ont connu des ruptures de réactifs de laboratoire ainsi que 65 % de cas de défaillance de compteur CD4 (Treatment Access Watch, 2010).

Dans ce contexte, l'identification du meilleur moment pour changer de traitement est une des questions qui prend une place de plus en plus fondamentale en raison des limitations en infra-structures de laboratoire.

D'un côté, une modification précoce ou inutile entraîne des coûts majorés étant donné que les régimes de seconde ligne recommandés restent 3 fois plus chers que les

premières lignes (Hamers et al., 2012; Médecins Sans Frontières, 2012). De plus, au Cameroun comme dans d'autres pays, la décentralisation est encore partielle, et les régimes de seconde ligne ne sont disponibles que dans une minorité de centres urbains, ce qui conduit à une possible perte de vue de certains patients. En outre, les deuxièmes lignes sont également plus complexes, avec un plus grand nombre de comprimés et/ou de prises, ce qui ne facilite pas l'observance.

D'un autre côté, changer le traitement trop tard fait perdre des chances au patient étant donné la rapide accumulation de mutations génotypiques de résistance entraînant une potentielle perte d'activité des rares régimes ultérieurs disponibles à l'heure actuelle (Sigaloff et al., 2011), et rester sous une première ligne en échec est associé à un risque plus élevé de mortalité par rapport à un changement au moment adéquat (Barth et al., 2008; Gsponer et al., 2012; Keiser et al., 2010). Les données d'études comparatives ont montré que le suivi clinique seul augmentait le nombre de changements inutiles - c'est à dire celui de patients ayant en réalité une charge virale indétectable - par rapport au suivi clinique et immunologique, avec ou sans charge virale (Chang et al., 2010; World Health Organization, 2010b). Dans l'essai HBAC, sur les 61 patients dont on savait a posteriori qu'ils étaient en échec virologique, seulement 13 ont été passés en deuxième ligne : 7 (44 %) sur 16 dans le bras charge virale, 4 (15 %) sur 26 dans le bras CD4, et 2 (11 %) sur 19 dans le bras clinique uniquement. Dans le bras suivi clinique et CD4, tous les participants dont le traitement a été changé pour une deuxième ligne, en revanche, avaient une charge virale détectable, indiquant une concordance raisonnable entre suivi immunologique et virologique. Dans le bras suivi clinique uniquement, cependant, 88 % des participants passés en deuxième ligne à cause du diagnostic d'un évènement classant SIDA avaient en réalité une charge virale indétectable (Mermin et al., 2011). L'essai DART, quant à lui, rapporte un taux plus élevé de changements dans le bras laboratoire, mais pas de données sur la validité de ces modifications. Dans Stratall, aucun changement de régime n'avait été réalisé dans le bras clinique. Il y a donc deux points à considérer pour définir les bonnes pratiques de changement de traitement : le taux brut de changement, et la détermination optimale du moment pour changer de traitement (Johnston et al., 2012).

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'échec d'un TARV. Au moment de la réalisation de cette étude, dans les pays du Nord, une charge virale (CV) détectable, supérieure à 50 ou à 200 copies/ml ou une non réduction de 2 $\log_{10}$ copies/ml à l'initiation faisaient partie de la définition de l'échec virologique (Department of Health and Human

Services and Services, 2011; Yeni, 2010). De son côté, l'OMS retennait des critères virologiques (CV>5000 copies/ml), immunologiques ($CD4<CD4_{inclusion}$ ou CD4<50 % de la valeur maximale atteinte sous traitement, ou persistance de CD4<100 cellules/mm3) ou cliniques (évènements classant stade 4, et/ou tuberculose et infections bactériennes sévères).

En Afrique, le suivi des patients en routine est essentiellement clinique, les examens biologiques - en particulier les mesures de CV - étant coûteux et peu accessibles. Il a été constaté une mise sous une nouvelle ligne d'ARV plus tardive en absence de données de CV (Keiser et al., 2009b). Des niveaux de CD4 plus bas à l'initiation de la 2ème ligne sont alors constatés, or, il s'agit d'un des prédicteurs de la mortalité sous traitement (Pujades-Rodriguez et al., 2010).

Il y a une accumulation de preuves qui démontrent que l'échec immunologique n'est pas un bon prédicteur de l'échec virologique, puisque de 8 à 40 % des individus en échec immunologique ont une charge virale indétectable et risquent d'être changés de traitement alors qu'ils n'en ont pas besoin (Kantor et al., 2009; Keiser et al., 2009a; Mee et al., 2008; Rawizza et al., 2011; van Oosterhout et al., 2009). Des données d'études transversales montrent une proportion importante de résistance chez les patients virémiques, mais peu de données sont disponibles sur le temps qu'ils ont passé avec une réplication virale active (Charpentier et al., 2011; Dagnra et al., 2011; El-Khatib et al., 2010; Marconi et al., 2008; Murphy et al., 2010; Péré et al., 2012; van Zyl et al., 2011). En outre, une proportion non négligeable de patients en échec virologique arrive à une suppression virale après un renforcement de l'observance (Mazoyer et al., 2010)

A cause de ces changements tardifs, une réplication active du virus a lieu dans le sang en présence de molécules ARV en concentrations sub-optimales et dont certaines ont une faible barrière génétique (c'est le cas notamment de la lamivudine, de la névirapine et de l'efavirenz, couramment utilisés en première ligne); l'ensemble favorise l'émergence de mutations de résistance. Les profils de mutations sélectionnés par les souches du VIH-1 de sous-type non B sont peu connus, néanmoins, y figurent entre autres les mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), et la mutation M184V (conférant la résistance au 3TC). Il semble de plus que la sélection de

mutations de résistance aux analogues de la thymidine (TAMs) ne soit pas évitable à plus ou moins long terme.

2. Résumé de l'article II

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction ci-dessus, identifier le moment le plus opportun pour passer à une deuxième ligne de traitement antirétroviral est un véritable challenge dans les pays du Sud étant donné les difficultés d'accès aux plateformes de laboratoire. Notre étude est originale car c'est la première qui compare la performance de différents critères définissant l'échec thérapeutique pour l'identification du gold-standard de la résistance du VIH aux antirétroviraux, quand les études précédentes en contexte africain ont uniquement comparé la performance de critères clinique et/ou immunologique pour identifier l'échec virologique. Ces résultats étaient attendus au moment de la réalisation de cette étude, car les recommandations 2010 de l'OMS, alors en vigueur, caractérisaient le niveau de preuve pour la problématique de *« quand changer le traitement ? »* de *« faible niveau de preuve »*.

Pour cette analyse, nous avons utilisé les données de la cohorte de patients suivis dans le cadre de l'essai Stratall, comme décrit au paragraphe *3.1 L'essai Stratall, page 88*. Dans l'essai, la résistance était testée quand la charge virale était supérieure à 5000 copies/mL sur deux échantillons consécutifs (patient 1, Figure 29) ou lorsque la dernière charge virale était au dessus de ce seuil (patient 2, Figure 29). Dans ces cas, le génotype de résistance était également réalisé sur le prélèvement d'inclusion pour s'assurer de l'absence de résistance primaire transmise.

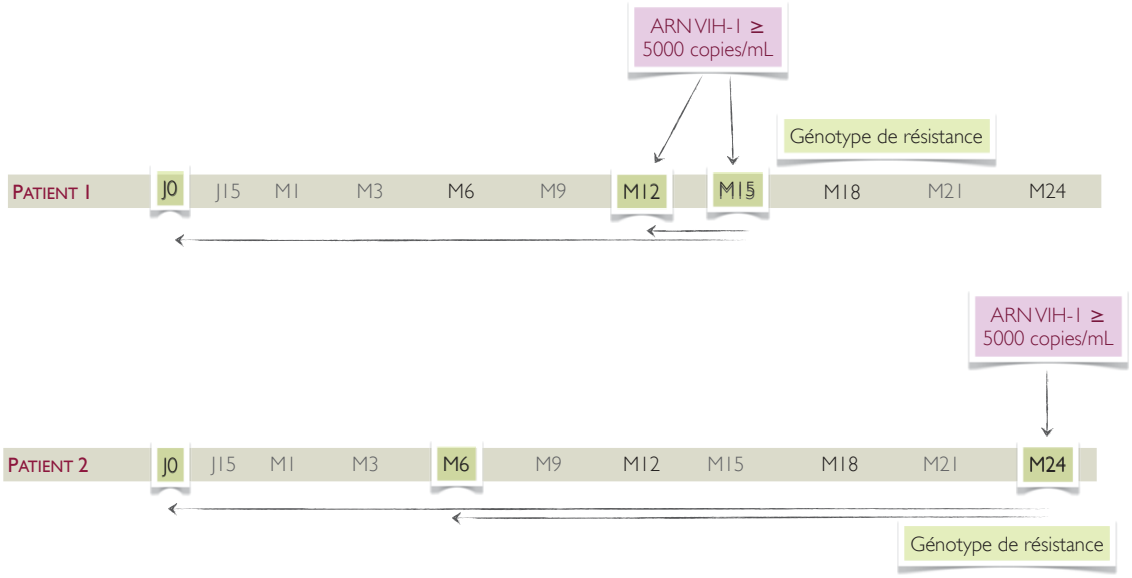


Figure 29. Réalisation des génotypes de résistance dans Stratall

Nous avons comparé l'émergence de la résistance aux antirétroviraux à :

(i) une charge virale concomitante ≥5000 copies/mL ;

(ii) une baisse concomitante des CD4 à la valeur initiale, à 50 % de la valeur maximale atteinte sous traitement, ou des CD4 persistants <100 cells/µL ;

(iii) un événement clinique concommitant, nouveau ou récurrent, soit classant stade 4 soit une tuberculose pulmonaire ou une infection bactérienne sévère ;

(iv) une observance <100 % entre le premier mois et la visite précédant l'échec par chacune de ces définitions. Ce seuil avait été choisi pour augmenter la sensibilité à détecter les tendances à la non-observance.

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives et leurs intervalles de confiance à 95 % étaient estimés par *bootstrap*.

Sur les 459 participants, 2 ayant des résistances primaires et 1 infecté par le VIH-1 de type O ont été exclus de l'analyse. Le *flowchart* de l'analyse est présenté Figure 30.

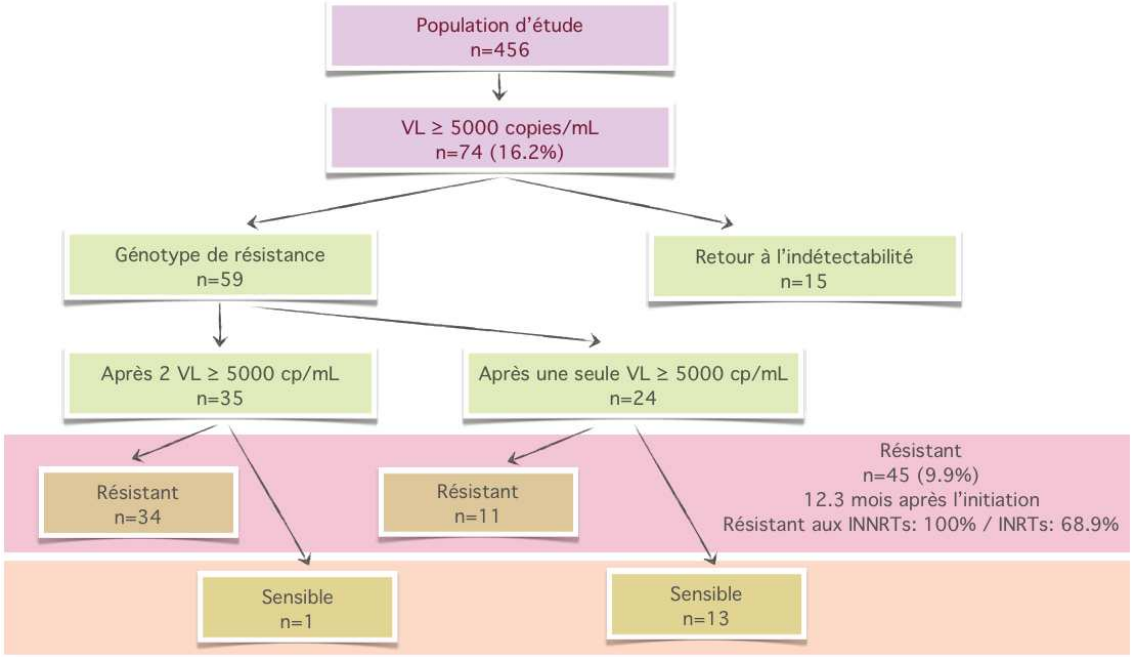


Figure 30. Flowchart de l'analyse de résistances

Notre étude a montré que les critères immunologiques et cliniques étaient très peu performants pour identifier la résistance du VIH aux antirétroviraux au moment opportun, et que le changement après 2 charges virales élevées consécutives - comme le recommande l'OMS - apparaissait être la stratégie la plus appropriée, avec une valeur prédictive positive de 97,3 %. Ces résultats soulignent ainsi l'importance du déploiement de stratégies adaptées de suivi de la charge virale.

3. Article II : Prediction of HIV Drug Resistance Based on Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial in Cameroon

Charlotte Boullé,[1] Charles Kouanfack,[2] Gabrièle Laborde-Balen,[1] Avelin Fobang Aghokeng,[1,3] Sylvie Boyer,[4,5,6] Maria Patrizia Carrieri,[4,5,6] Serge Kazé,[2] Jean-Marc Mben,[2] Marlise Dontsop,[2] Bruno Spire,[4,5,6] Martine Peeters,[1] Eitel Mpoudi-Ngolé,[3] Eric Delaporte,[1,7] Christian Laurent,[1] for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group*

[1] Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233 TransVIHMI, Montpellier, France,

[2] Central Hospital, Yaoundé, Cameroon,

[3] Virology laboratory IRD/IMPM/CREMER (UMI 233), Yaoundé, Cameroon,

[4] INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France,
[5] University Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France,
[6] ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France,
[7] Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France

* Members listed at end of paper

Published in *Clinical Infectious Diseases*. 2013; Aug 15; 57(4):604-7. doi: 10.1093/cid/cit323

3.1. Abstract

Our study in Cameroonian rural district hospitals showed that the immunologic and clinical failure criteria had poor performance to identify HIV drug-resistance in a timely manner. Switching to second-line antiretroviral therapy after two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL, as recommended by the WHO, appeared the most appropriate strategy.

3.2. Introduction

The identification of the optimum time for switching to second-line antiretroviral therapy (ART) remains challenging in resource-constrained settings because of laboratory limitations (World Health Organization, 2010c). Undetected HIV resistance on first-line therapy increases the risk of morbidity, mortality, HIV transmission (including drug-resistant viruses), and accumulation of resistance mutations (Hamers et al., 2013). The latter subsequently may compromise the efficacy of second-line regimens. Conversely, premature or unnecessary switching to second-line ART may be harmful for both the patients and the health system because these regimens are less accessible, more complex, and more expensive (Médecins Sans Frontières, 2012). The issue is especially critical as the usual first-line regimens include two drugs with a weak genetic barrier (namely lamivudine or emtricitabine, and nevirapine or efavirenz).

In routine heath care in Africa, switching to second-line ART is often decided on the basis of clinical or immunologic failure criteria, rarely on virologic failure criteria.

Moreover, resistance testing is very uncommon, and the World Health Organization (WHO) recognizes that the current recommendation on "when to switch ART" is based on "low quality of evidence". While previous studies compared clinical and/or immunologic failure *versus* virologic failure (Kantor et al., 2002; Mee et al., 2008; Rawizza et al., 2011; Reynolds et al., 2009; Sigaloff et al., 2011), we assessed the performance of virologic, immunologic, clinical, and adherence criteria alone or combined to identify HIV drug-resistance in rural district hospitals in Cameroon.

3.3. Patients and methods

A sub-study of the Stratall trial – designed to compare monitoring strategies – was performed between May 2006 and April 2010 in nine district hospitals in Cameroon among ART-naive patients followed-up for 24 months after ART initiation (Laurent et al., 2011). Briefly, patients were eligible if they were ≥18 years, had HIV-1 group M infection, and WHO-stage 3 or 4 or WHO-stage 2 with a total lymphocyte count ≤1200 cells/μL. The National Ethics Committee of Cameroon and the Institutional Ethics Committee of the French Institut de Recherche pour le Développement approved the protocol.

Clinical visits were scheduled at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter. The first-line antiretroviral regimen included two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus one non-NRTI (NNRTI). Clinical staging of HIV disease was based on the 2006 WHO classification (World Health Organization, 2006b). ART adherence was measured through validated face-to-face questionnaires administrated by community health workers at months 1, 3, 6, 12, 18, and 24. This tool investigates the respect of the dosing schedule in both the previous 4 days and 4 weeks. Data on adherence collected by physicians or nurses during clinical visits were also used to increase the sensitivity to detect non-adherence behaviors (Meresse et al., 2013).

Plasma viral load (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA) and CD4 cell count (FACSCount device, Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) were recorded at baseline and every 6 months thereafter. Genotypic mutations associated with antiretroviral drug resistance (Abbott Viroseq assay, Celera Diagnostics, Alameda, CA, USA) were assessed when the viral load was ≥5000 copies/mL on two consecutive samples or when the patient's last available viral load was above this threshold. If resistance

was detected in those samples, the corresponding baseline samples were also tested to detect primary resistances. Mutations were classified as minor or major using the ANRS consensus statements on antiretroviral drug-resistance version from September 2012 (ANRS, n.d.). Viral load, CD4 cell count, and resistance testing were performed in a reference HIV laboratory accredited by the WHO for HIV resistance testing and registered to Centers for Disease Control and Prevention and Quality Assessment and Standardization for Immunological measures relevant to HIV/AIDS external quality-control programs for viral load and CD4 cell count, respectively.

The emergence of HIV resistance during follow-up was compared to: (i) a concomitant viral load ≥5000 copies/mL, (ii) a concomitant fall of CD4 count to baseline, 50 % fall from on-treatment peak CD4 value, or persistent CD4<100 cells/μL, (iii) a concomitant, new or recurrent, WHO stage 4 condition, pulmonary tuberculosis, or severe bacterial infection, and (iv) an adherence <100 % from month 1 to the visit preceding the point of failure by each of the above definitions. This threshold was chosen to increase the sensitivity to detect non-adherence behaviors. This threshold was chosen to increase the sensitivity to detect non-adherence behaviors. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (and 95 % confidence intervals [95 %CI]) of criteria for resistance development were estimated using bootstrap procedures. Patients (n=12) who switched to second-line regimens during follow-up were excluded from the analysis thereafter.

3.4. Results

Of 459 Stratall participants, two with primary resistances and one infected with a group O virus were excluded from this analysis. The remaining 456 patients were mostly women (70.8 %) and had a median age at inclusion of 37 years (interquartile range [IQR] 30-45). Of them, 73.5 % and 26.3 % were at WHO clinical stage 3 and stage 4, respectively. Median CD4 cell count was 181 cells/μL (IQR 87-336) and viral load was 5.6 $\log_{10}$ copies/mL (IQR 5.2-6.1). The first-line antiretroviral regimen was stavudine, lamivudine and nevirapine (n=301, 66.0 %), stavudine, lamivudine and efavirenz (n=82, 18.0 %), zidovudine, lamivudine and efavirenz (n=39, 8.6 %), or zidovudine, lamivudine and nevirapine (n=34, 7.5 %). Thirty-eight patients (8.3 %) were lost to follow-up at month 24. The total and median follow-up durations equaled 712 person-years and 24 months (IQR 18-24), respectively.

Seventy-four patients had at least one follow-up viral load ≥5000 copies/mL. Of them, 15 had isolated viral loads ≥5000 copies/mL followed by lower viral loads thanks to adherence intervention, 35 had two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL, and 24 had isolated viral loads ≥5000 copies/mL at their last measure. The latter two groups were tested for resistance. Forty-five patients (34 with two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL and 11 with one only) had resistance after a median time of 12.3 months (IQR 6.5-18.1) from ART initiation. All 45 patients had resistance to NNRTIs - specifically to nevirapine (n=45) and efavirenz (n=42) - and 31 (68.9 %) also had resistance to NRTIs - specifically to lamivudine/emtricitabine (n=31). Thirty-eight patients had resistance from the first or isolated viral load ≥5000 copies/mL. The positive predictive value to identify resistance was 50.8 % (95 %CI 39.3-63.0) for the first or isolated viral load ≥5000 copies/mL and 97.3 % (95 %CI 90.3-100.0) for two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL.

Tableau 14. Performance of virologic, immunologic, clinical, and/or adherence criteria to identify HIV drug-resistance among 456 patients receiving antiretroviral therapy in nine district hospitals in Cameroon, 2006-2010, Stratall ANRS 12110/ESTHER trial

Criteria	Sensitivity			Specificity			Positive predictive value			Negative predictive value		
	n/N	*%*	*95 %CI*	*n/N*	*%*	*95 %CI*	*n/N*	*%*	*95 %CI*	*n/N*	*%*	*95 %CI*
Virologic (unconfirmed)[1]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38/74	50.8	39.3-63.0	NA	NA	NA
Virologic (confirmed)[2]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34/35	97.3	90.3-100.0	NA	NA	NA
Immunologic	17/40	42.2	27.9-58.1	321/416	77.2	73.1-81.1	17/112	15.0	8.8-21.8	321/344	93.3	90.5-96.1
Clinical	3/44	6.5	0.0-15.4	379/412	92.0	89.1-94.5	3/36	8.1	0.0-18.8	379/420	90.2	87.4-93.1
Virologic and immunologic	18/42	42.5	28.0-58.3	399/414	96.4	94.5-98.1	18/33	54.1	37.1-72.0	399/423	94.3	92.0-96.6
Virologic and clinical	3/44	6.5	0.0-15.4	410/412	99.5	98.8-100.0	3/5	60.0	0.0-100.0	410/451	90.9	88.2-93.6
Virologic and adherence	30/39	76.7	63.0-88.9	388/417	93.0	90.5-95.3	30/59	50.8	37.5-63.0	389/397	97.7	96.1-99.0
Immunologic and clinical	2/44	4.3	0.0-11.5	404/412	98.1	96.6-99.3	2/10	18.8	0.0-50.0	404/446	90.6	87.9-93.3
Immunologic and adherence	15/42	35.9	20.5-51.4	356/414	86.0	82.4-89.0	15/73	20.3	11.7-29.7	356/383	92.9	90.3-95.6
Clinical and adherence	2/45	4.3	0.0-11.1	386/411	93.9	91.5-96.1	2/27	6.9	0.0-18.8	386/429	90.0	87.1-92.8

[1] A single viral load ≥5000 copies/mL. [2] Two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL.
Virologic criterion: viral load ≥5000 copies/mL. Immunologic criteria: fall of CD4 count to baseline, 50 % fall from on-treatment peak CD4 value, or persistent CD4<100 cells/µL. Clinical criteria: new or recurrent, WHO stage 4 condition, pulmonary tuberculosis, or severe bacterial infection. Adherence criterion: adherence <100 %. The number of data available at months 6, 12, 18, and 24 was 370, 352, 340, and 318 for viral load, 369, 353, 340, and 318 for CD4 cell count, 384, 363, 348, and 330 for clinical assessment, and 389, 378, 364, and 343 for adherence assessment, respectively. Adherence <100 % was achieved in 184, 217, 245, and 263 patients at months 6, 12, 18, and 24, respectively.
CI confidence interval; NA, not applicable.

Tableau 14 shows that the performance was low for all other criteria. Immunologic failure alone had a sensitivity of 42.2 % and a positive predictive value of 15.0 %, and occurred a median time of 5.1 months (IQR 0.0-7.2; range 0.0-18.9) after the emergence of resistance. When a viral load ≥5000 copies/mL confirmed the immunologic failure, the sensitivity remained similar but the positive predictive value increased to 54.1 %. The highest sensitivity (76.7 %) was achieved with the combined virologic and adherence criterion; the positive predictive value was then 50.8 %. The median delay between resistance emergence and this combined criterion was 0.0 month (IQR 0.0-4.8; range 0.0-17.7). The clinical-based criteria had the lowest sensitivity (4.3 % to 6.5 %). The specificity was below 95 % for most criteria. Finally, the negative predictive value ranged between 90 % and 98 % for all criteria.

3.5. Discussion

This study in rural district hospitals in Cameroon showed that switching to second-line ART after two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL as recommended by the WHO appeared appropriate in almost all cases (World Health Organization, 2010c). However, the second viral load should be measured shortly after adherence intervention following the first elevated viral load (ideally one month) because most patients have resistance from this measurement. By contrast, switching after a single viral load ≥5000 copies/mL would result in numerous patients being prescribed prematurely or unnecessarily second-line ART. Indeed, half of our patients with a single or the first of two viral loads ≥5000 copies/mL had no resistance. This figure is comparable to a previous finding in routine health care in Cameroon (Kouanfack et al., 2009) but higher than reported elsewhere (Marconi et al., 2008).

As expected, clinical failure criteria and, to a lesser extent, immunologic failure criteria had poor performance to identify HIV resistance in a timely manner. The use of a single viral load ≥5000 copies/mL to confirm treatment failure reduced the number of false positive. However, half the patients classified as having a treatment failure would have only required adherence intervention. On the other hand, the use of immunologic failure criteria to confirm clinical failure (also recommended by the WHO) only slightly improved the performance compared to clinical failure alone and was less sensitive than immunologic

failure alone. ART adherence criterion was only helpful when a single viral load ≥5000 copies/mL was used.

Our study has several limitations. First, resistance testing was only performed in samples with viral load ≥5000 copies/mL corresponding to the threshold recommended by the WHO to define virologic failure in resource-constrained settings. We cannot rule-out a few cases of resistance despite viral loads <5000 copies/mL. Patients who resuppressed following a single viral load ≥5000 copies/mL were not genotyped because one can reasonably assume that they had not developed resistance. Second, viral load and CD4 cell count were monitored every 6 months. The performance of criteria could have been different with a longer schedule (Gupta et al., 2009), more likely to be encountered in routine clinical care. Third, the number of events for clinical-based combined criteria was small limiting the precision of our estimates. These estimates should therefore be seen as indicative only.

In conclusion, this study showed that only a virologic failure confirmed on two consecutive viral loads allows adequate switches to second-line ART. The use of other criteria may result in many patients with resistance remaining on failing first-line ART on the one hand and in many other patients switched unnecessarily or prematurely to expensive second-line ART on the other hand. These findings emphasize the need for viral load monitoring (for instance through point-of-care testing) and support the WHO-recommended strategy of switching to second-line ART after a confirmed virologic failure despite adherence intervention.

3.6. Acknowledgments

The results of this study will be presented at the 7th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; Kuala Lumpur, Malaysia; June 30–July 3, 2013. We thank all patients and staff of the district hospitals who participated in the study.

Financial support. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER).

Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group

M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M.G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M.P. Carrieri, F. Marcellin, J-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S-C. Abega, C-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, HD. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenko, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, EB. Ngock, N. Obam (District hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J.J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (District hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F.X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D.R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (District hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A.A. Bonongnaba, E. Foaleng, R.M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S.A. Ngono, D. Ngono Menounga, S.S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewole, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S.O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District hospital, Sa'a, Cameroon).

Potential conflicts of interest

All authors: no conflicts.

Financial support

The study was supported by grants from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS 12110) and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER).

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

5 Impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral

Impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord un résumé de l'Article III, puis le reste du chapitre est constitué de l'article lui-même (en anglais), qui est *under review* dans la revue Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. Seuls le format des références bibliographiques et la numérotation des figures ont été modifiés afin de s'intégrer de façon cohérente dans ce manuscrit de thèse.

1. Introduction

Comme nous l'avons abordé dans la synthèse bibliographique, les hommes et les femmes ne sont pas égaux face à l'infection par le VIH. En particulier, nous avons vu dans le *paragraphe 1.4* Inégalités dans l'infection par le VIH-1 *page 44* que les femmes sont plus fréquemment infectées que les hommes en Afrique subsaharienne.

Pour autant, les inégalités de genre ne se font pas ressentir que pour les femmes. Les travaux de Bila et collègues décrivent l'asymétrie de genre en rapport avec la fréquentation des centres de prise en charge du VIH en Afrique. En effet, il y a davantage de femmes séropositives que d'hommes qui fréquentent les centres de traitement (Bila and Egrot, 2009; Braitstein et al., 2008; Muula et al., 2007). A la fin de l'année 2010, 55 % des femmes et 41 % des hommes éligibles à un traitement antirétroviral (ARV) en Afrique subsaharienne le recevaient effectivement.

Pour la sous-région d'Afrique Centrale et d'Afrique de l'Ouest, la couverture était de 23 % chez les hommes et de 35 % chez les femmes (World Health Organization et al., 2011). Les hommes ont moins souvent recours au dépistage que les femmes, sont généralement pris en charge à un stade plus avancé de la maladie (Chen et al., 2008; Cornell et al., 2009), et sont plus souvent perdus de vue (Ochieng-Ooko et al., 2010). La vulnérabilité des hommes se dessine donc plus tardivement dans l'histoire de la maladie, c'est à dire au moment de la prise en charge thérapeutique une fois l'infection contractée.

Les travaux menés au Nord n'ont pas démontré d'impact du genre sur le risque d'échec thérapeutique. Dans ces cohortes, la proportion d'hommes et de femmes en échec virologique est similaire.

La majorité des études menées en Afrique sub-Sahrienne rapportaient une surmortalité précoce sous traitement des hommes (Braitstein et al., 2008; Chen et al., 2008; Ferradini et al., 2006; Kigozi et al., 2009; May et al., 2010) En revanche, peu de données immuno-virologiques étaient disponibles, et il n'était pas toujours possible d'ajuster les analyses sur l'observance. Il a été montré que les hommes ont une restauration immunologique inférieure à celle des femmes après ajustement sur le taux initial de CD4 (Maman et al., 2012). Une étude en République Démocratique du Congo a également montré une différence de genre, au désavantage des hommes, en ce qui concerne l'apparition de résistances sous traitement (Muwonga et al., 2011).

2. Résumé de l'article III

Notre objectif était d'évaluer l'existence de différences entre hommes et femmes sur i) l'observance au traitement antirétroviral et ii) la suppression virologique, le reconstitution immunitaire, la mortalité et la progression clinique en ajustant sur l'observance, mesurée de façon validée.

Nous avons utilisé pour cette étude la cohorte des 459 patients suivis dans Stratall, selon les modalités décrites au paragraphe *3.1 L'essai Stratall, page 88*. L'observance était mesurée par :

- L'administration de questionnaires face-à face validés, classant l'observance en 4 niveaux *(100 % ; 80-99 % ; <80 % ; interruptions >2 jours consécutifs*), dont la sensibilité était augmentée par le recueil par les soignants
- La mesure des concentrations plasmatiques des antirétroviraux à M6 par chromatographie de phase liquide couplée à la spectrométrie de masse, réalisée à l'hôpital Bichat-Claude Bernard.

L'association du sexe avec les différents critères d'intérêt a été évaluée par des modèles mixtes ou des modèles de survie dits à temps accélérés car l'analyse des résidus de Schoenfeld avait rejeté l'hypothèse des risques proportionnels.

Les 135 (29,4 %) hommes et les 324 (70,6 %) femmes inclus dans l'étude différaient pour ce qui concerne l'âge (médiane 42 ans *versus* 35 ans), l'indice de masse corporelle (médiane 20,4 *versus* 19,9 kg/m^2), l'hémoglobinémie (médiane 10,1 *versus* 9,5 g/dL), et le

régime INNTI (efavirenz chez 34,8 % *versus* 23,1 %). En revanche, ils étaient comparables sur les caractéristiques liées au VIH : stade clinique OMS, niveau de CD4, charge virale, et prescription de cotrimoxazole, ainsi que sur les fonctions rénales et hépatiques.

L'observance et les concentrations plasmatiques étaient identiques entre hommes et femmes, et liées à l'indétectabilité et corrélées entre elles ce qui validait leur mesure.

Le sexe masculin était associé avec l'échec virologique (odds ratio ajusté 2.18, IC 95 % 1.31-3.62, *P*=0.003), avec une plus faible reconstitution immunitaire (coefficient ajusté -58.7 au mois 24, IC 95 % -100.8; -16.6, *P*=0.006) et avec une progression plus rapide vers le décès (time ratio ajusté 0.30, IC 95 % 0.12-0.78, *P*=0.014) et/ou à un événement classant OMS stade 4 (time ratio ajusté 0.27, IC 95 % 0.09-0.79, *P*=0.017).

Ce pronostic péjoratif des hommes était cohérent avec des données déjà publiées. Parmi les mécanismes putatifs pour expliquer cette différence, on pouvait rejeter le fait que les hommes arrivent à un stade plus avancé à l'initiation du traitement (contredit par les caractéristiques à l'inclusion des hommes et des femmes explicitées ci-dessus) et qu'il y ait une différence au niveau des perdus de vue. A priori, nos mesures d'observance semblaient fiables, et nous amenaient à la conclusion que les hommes Africains sont plus sujets à l'échec du traitement antirétroviral que leurs consœurs, et que cette vulnérabilité dépasse les questions d'observance. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer les causes de cette vulnérabilité, y compris l'exploration des pistes biologiques et hormono-dépendantes. Néanmoins, il nous semblait important de rappeler qu'un soutien personnalisé à l'observance reste un élément déterminant dans la réussite du traitement antirétroviral et ne doit pas être négligé.

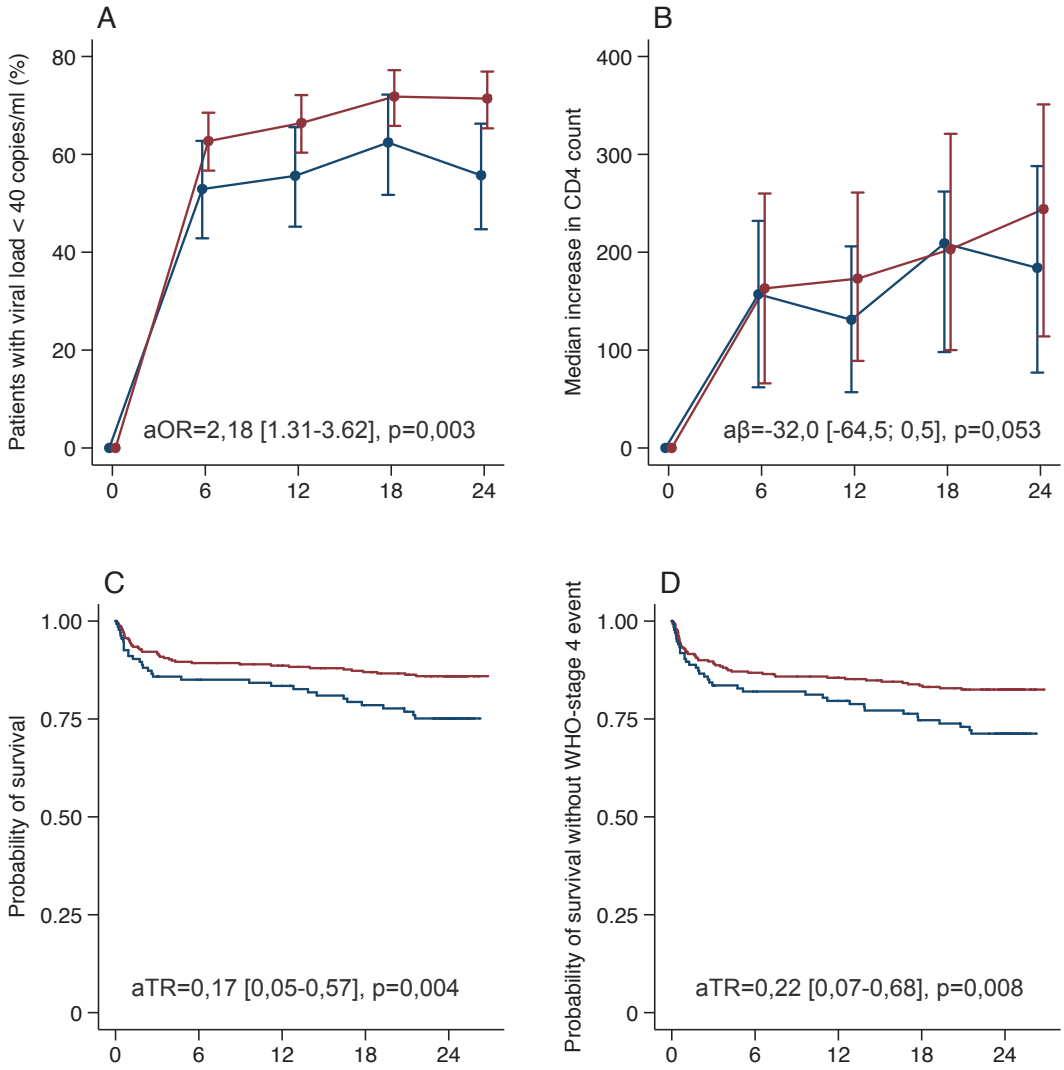


Figure 31. Association du sexe avec la suppression virale, le gain en CD4, la mortalité et la progression clinique

— rouge, femmes ; — bleu, hommes

3. Article III : Gender differences in adherence and response to antiretroviral treatment in the Stratall trial in rural disctrict hospitals in Cameroon

Charlotte BOULLÉ,[1] Charles KOUANFACK,[2] Gabrièle LABORDE-BALEN,[1] Sylvie BOYER,[3,4,5] Avelin Fobang AGHOKENG,[1] Maria Patrizia CARRIERI,[3,4,5] Serge KAZÉ,[2] Marlise DONTSOP,[2] Jean-Marc MBEN,[2] Sinata KOULLA-SHIRO,[2] Gilles PEYTAVIN,[6,7] Bruno SPIRE,[3,4,5] Eric DELAPORTE,[1,8] Christian LAURENT,[1] for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group*

[1] Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233 TransVIHMI, Montpellier, France,
[2] Central Hospital, Yaoundé, Cameroon,
[3] INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France,
[4] University Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France,
[5] ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France,
[6] AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie, Paris, France,
[7] IAME, UMR 1137, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité and INSERM, Paris, France,
[8] Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France.

* Members listed at end of paper

3.1. Abstract

Background: Evidence of gender differences in antiretroviral treatment (ART) outcomes in sub-Saharan Africa is conflicting. Our objective was to assess gender differences in 1) adherence to ART and 2) virologic failure, immune reconstitution, mortality, and disease progression adjusting for adherence.

Methods: Cohort study among 459 ART-naïve patients followed-up 24 months after initiation in 2006-2010 in nine rural district hospitals. Adherence to ART was assessed using 1) a validated tool based on multiple patient self-reports and 2) antiretroviral plasma concentrations. The associations between gender and the outcomes were assessed using multivariate mixed models or accelerated time failure models.

Results: One hundred thirty-five patients (29.4 %) were men. At baseline, men were older, had higher BMI and hemoglobin level, and received more frequently efavirenz than women. Gender was not associated with self-reported adherence (P=0.872, 0.169 and 0.867 for moderate adherence, low adherence and treatment interruption, respectively) or with antiretroviral plasma concentrations (P=0.549 for nevirapine/efavirenz). By contrast, male gender was associated with virologic failure (odds ratio 2.18, 95 %CI 1.31-3.62, P=0.003), lower immunologic reconstitution (coefficient -58.7 at month 24, 95 %CI -100.8;

-16.6, *P*=0.006), and faster progression to death (time ratio [TR] 0.30, 95 %CI 0.12-0.78, *P*=0.014) and/or to WHO stage 4 event (TR 0.27, 95 %CI 0.09-0.79, *P*=0.017).

Conclusions: Our study provides important evidence that African men are more vulnerable to ART failure than women and that the male vulnerability extends beyond adherence issues. Additional studies are needed to determine the causes for this vulnerability in order to optimize HIV care. However, personalized adherence support remains crucial.

3.2. Introduction

In sub-Saharan Africa, women are more vulnerable to HIV infection than men; the former account for 57 % of all people living with HIV (UNAIDS, 2013). In this region, the majority of infections occur through heterosexual transmission. Female vulnerability to HIV infection is related to biologic and social factors (Dunkle et al., 2004) and is being addressed through specific actions for "Women, Girls, and Gender Equality" recommended by UNAIDS (UNAIDS, 2009).

Nonetheless, gender inequalities are not confined to women. Men have less access to antiretroviral treatment (ART) than women. In 2011, men accounted for 44 % of the people eligible for ART in Africa, but represented only 36 % of those receiving ART (World Health Organization, 2013b). Several factors can explain this male underrepresentation: men are less likely to use voluntary testing, have poorer health-seeking behaviors, and have a higher opportunity cost of visiting treatment center (because they are more likely to have paid jobs). As a consequence, they are also enrolled into care at a more advanced HIV disease stage with lower CD4 cell counts (Braitstein et al., 2008; Hawkins et al., 2011).

Once on ART, men are more often lost to follow-up and experience greater mortality than women, independently of their later initiation of treatment (Braitstein et al., 2008; Ferradini et al., 2006; Hawkins et al., 2011; Kigozi et al., 2009; May et al., 2010; Ochieng-Ooko et al., 2010). Although studies did not show gender differences in immunovirologic response to ART (Datay et al., 2010; De Beaudrap et al., 2013; Ferradini et al., 2006), others showed poorer outcomes in men (Anude et al., 2013; Auld et al., 2011; Boyer et al., 2010; Cornell et al., 2012; DART Virology Group and Trial Team, 2006; Fox et al., 2012; Hawkins et al.,

2011; Kipp et al., 2010; Maman et al., 2012; Martinson et al., 2014; Maskew et al., 2013; McGuire et al., 2012; Mosha et al., 2013; Muwonga et al., 2011; Nachega et al., 2008; Nash et al., 2008; Penot et al., 2014; Sempa et al., 2013; Toure et al., 2008). Whether a gender difference in adherence to ART is the main determinant of the male vulnerability to therapeutic failure is unclear because data are limited and conflicting. We therefore assessed gender differences in adherence to ART using 1) a validated tool that distinguishes different levels of adherence and treatment interruptions based on multiple patient self-reports and 2) antiretroviral plasma concentrations in patients receiving ART in rural district hospitals in Cameroon. We then assessed gender differences in virologic failure, immune reconstitution, mortality, and disease progression in these patients after adjustment for adherence.

3.3. Patients and methods

Study population

We performed a cohort study among 459 ART-naive patients followed-up between 2006 and 2010 in the Stratall trial. This trial was initially designed to compare the effectiveness and safety of an exclusively clinical monitoring strategy with those of a clinical plus laboratory monitoring strategy (including HIV viral load and CD4 cell count). The National Ethics Committee of Cameroon and the Institutional Ethics Committee of the French Institut de Recherche pour le Développement approved the protocol. All patients provided written informed consent. The methods have been described extensively elsewhere (Laurent et al., 2011). Briefly, patients were eligible if they were ≥18 years, had HIV-1 infection and WHO stage 3/4 or WHO stage 2 with a total lymphocyte count <1,200 cells/μL. Included patients were followed-up in nine district hospitals for 24 months after ART initiation.

Procedures

Clinical visits were scheduled at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter. Patients who did not attend scheduled appointments were telephoned or visited at home. Patients could also attend clinics whenever they felt unwell. The first-

line antiretroviral regimen included two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus one non-NRTI (NNRTI).

Adherence to ART was primarily measured through face-to-face questionnaires administrated by community health workers at months 1, 3, 6, and every 6 months thereafter using a validated scale constructed to limit recall and social desirability bias (Meresse et al., 2013; 2014). This tool includes 14 questions related to pills taken during the previous 4 days (patients were asked to list, for each molecule, the daily number of prescribed pills they had taken during each of the 4 previous days) and respect of the dosing schedule during the previous 4 days and 4 weeks. Another item, focusing on the occurrence of treatment interruptions lasting >2 consecutive days during the previous 4 weeks, was also included in the questionnaire (Oyugi et al., 2007). Patients were classified into 4 adherence categories using a validated algorithm (Meresse et al., 2014): 1) "high adherence" if they had taken 100 % of their prescribed drug doses in the previous 4 days and completely adhered to the prescription schedules in the previous 4 weeks; 2) "moderate adherence" if they had taken 80 % to 99 % of prescribed drug doses during the previous 4 days or had globally adhered to the prescription schedules in the previous 4 weeks (without treatment interruption for >2 consecutive days); 3) "low adherence" if they had taken <80 % of the doses prescribed during the previous 4 days or reported to have not fully respected the prescription during the previous 4 weeks (without treatment interruption for >2 consecutive days); 4) "treatment interruption" if they had ever interrupted treatment for >2 consecutive days during the previous 4 weeks. Additionally, patients were asked by physicians or nurses at each clinical visit to detail the number of pills taken during the previous 7 days. These data were then used to reclassify patients who reported lower adherence than that declared in the face-to-face questionnaires, to increase the sensitivity to detect moderate or low adherence, and treatment interruption.

We also assessed adherence by measurement of antiretroviral plasma concentrations at month 6 using Ultra Performance Liquid Chromatography combined with tandem mass spectrometry (Waters Corporation Milford, USA). Measurements were performed in the Bichat-Claude Bernard Hospital in Paris. Limit of quantification for each drug was 10 ng/mL. Adherence in previous week(s) was judged adequate if the plasma concentration reached 3,000 ng/mL for nevirapine and 1,000 ng/mL for efavirenz corresponding to their efficacy thresholds. According to their long half lives (approximately

30 hours for nevirapine and 50 hours for efavirenz), plasma concentrations above the respective thresholds mean adequate adherence at least in previous 6-9 and 10-15 days for nevirapine and efavirenz, respectively

Plasma HIV-RNA (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, USA) and CD4 cell count (FACSCount device, Becton Dickinson, USA) were recorded at baseline and every 6 months thereafter. Genotypic mutations associated with antiretroviral drug resistance (Abbott Viroseq assay, Celera Diagnostics, USA) were assessed when the viral load (VL) was ≥5,000 copies/mL on two consecutive samples or when the patient's last VL was above this threshold. If resistance was detected in those samples, the corresponding baseline samples were also tested to detect primary resistances. Resistance interpretation was conducted using the French agency for research on AIDS consensus statements on antiretroviral drug resistance. VL, CD4 cell count, and resistance testing were performed in Yaoundé in a reference HIV laboratory accredited by the WHO for HIV resistance testing and registered to the CDC and QASI external quality-control programs for VL and CD4 cell count, respectively.

Statistical analyses

Continuous variables were summarized using medians and interquartile ranges (IQR), and when necessary were categorized using medians or standard cutoffs. The Mann-Whitney test was used to compare their distributions between women and men. Categorical variables were summarized using percentages and compared between genders using the χ^2 or the Fisher's exact tests.

The association of gender with outcomes was assessed as follows: 1) ART adherence using multinomial mixed regressions with the "high adherence" category as the reference for the dependent variable; 2) virologic failure (≥40 copies/mL) using mixed logistic regressions; 3) CD4 cell count evolution from ART initiation using mixed linear regressions; 4) mortality, disease progression to death or to a new or recurrent WHO stage 4 event, or the emergence of resistances using accelerated failure time models based on the lognormal distribution because Schoenfeld residuals in Cox analyses rejected the proportional hazards hypothesis. All variables with $P<0.25$ in univariate analyses were entered in the multivariate models and a manual stepwise backward approach was used to determine the final models. Plausible interactions with gender were also tested. Analyses

were systematically adjusted for age, body mass index (BMI), hemoglobin level, and antiretroviral regimen (nevirapine *versus* efavirenz) because those variables differed between women and men at the time of ART initiation (table 1). Analyses were also systematically adjusted for adherence level.

The 4-level adherence score was validated against the achievement of virologic suppression (<40 copies/mL) using a mixed logistic regression. All analyses were conducted using Stata 12.1 (StataCorp, College Station, USA).

3.4. Results

Study population and follow-up

Of the 459 patients, 135 (29.4 %) were men. At ART initiation, men were significantly older than women (median 42 *versus* 35 years), had higher BMI (20.4 *versus* 19.9 kg/m^2) and hemoglobin level (10.1 *versus* 9.5 g/dL), and were less likely to receive nevirapine (65.2 % *versus* 76.9 %). By contrast, both genders were comparable in terms of HIV disease stage, CD4 cell count, VL, renal and hepatic functions, monitoring strategy, and intake of cotrimoxazole prophylaxis (Tableau 15).

The median follow-up time was 23.9 months for men (IQR 12.8-24.2) and 24.0 months for women (IQR 23.3-24.3, P=0.025). Fourteen men (10.4 %) and 24 women (7.4 %) were lost to follow-up (P=0.352).

Adherence to ART

The 4-level adherence score was associated with the achievement of virologic suppression (68.9 % in the "high adherence" group, 66.1 % in the "moderate adherence" group, 50.0 % in the "low adherence" group, and 39.1 % in the "treatment interruption" group; P<0.001). Men and women had comparable adherence behaviors over the study period (Figure 32). In multivariate analysis, gender was not associated with adherence (P=0.872, 0.169 and 0.867 for moderate adherence, low adherence and treatment interruption, respectively; Tableau 16).

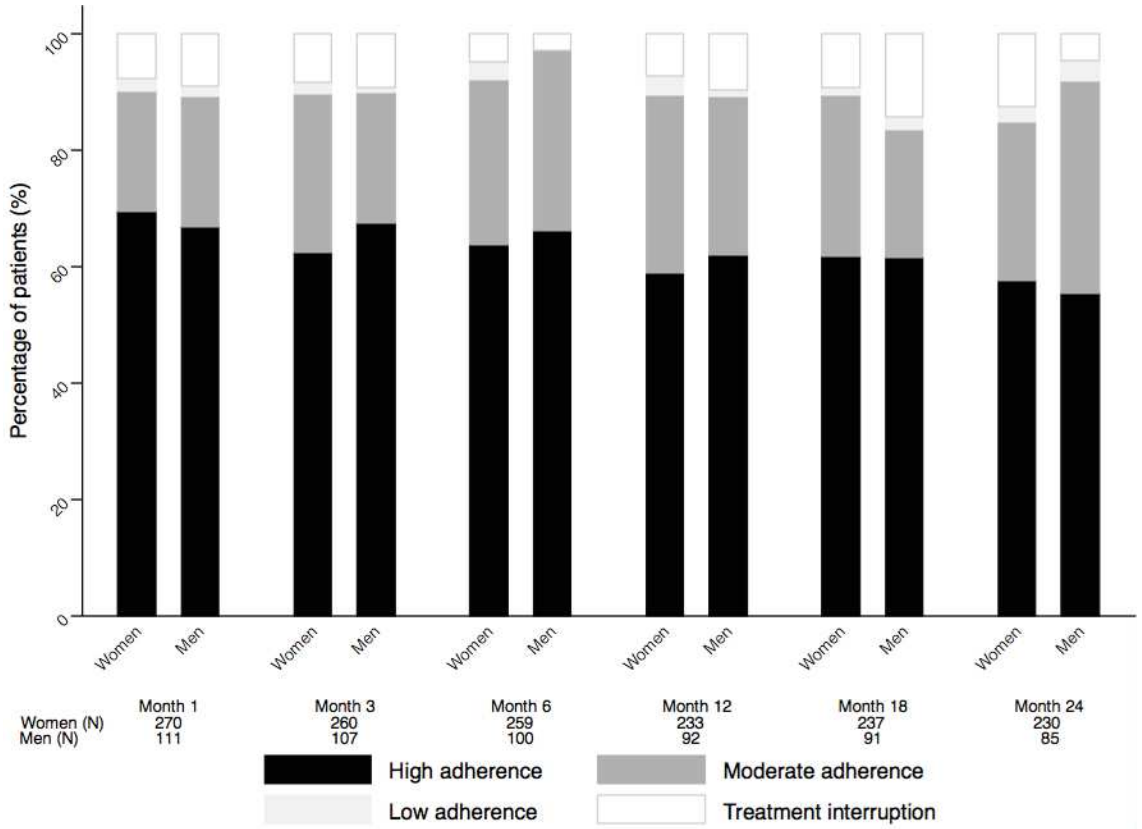


Figure 32. Adherence to ART by gender.

Tableau 15. Baseline characteristics of patients.

	Total population (n=459)	Women (n=324)	Men (n=135)	*P*
Age (years)	37 (30-45)	35 (29-43)	42 (34-48)	<0.001
>37	227 (49.5 %)	136 (42.0 %)	91 (67.4 %)	<0.001
Bodyweight (kg)	55 (49-61)	52 (47-58)	61 (56-67)	<0.001
Body mass index (kg/m^2)*	20.0 (18.3-22.0)	19.9 (18.0-21.6)	20.4 (19.0-22.3)	0.003
>20	233 (50.9 %)	153 (47.4 %)	80 (59.3 %)	0.020
WHO stage				
2	1 (0.2 %)	1 (0.3 %)	0	0.601
3	337 (73.4 %)	241 (74.4 %)	96 (71.1 %)	
4	121 (26.4 %)	82 (25.1 %)	39 (28.9 %)	
CD4 cell count (cells/μL)	181 (87-337)	183 (90-335)	168 (76-348)	0.567
≤200	248 (54.2 %)	175 (54.0 %)	73 (54.1 %)	0.958
201-350	102 (22.4 %)	73 (22.5 %)	29 (21.5 %)	
>350	109 (23.5 %)	76 (23.5 %)	33 (24.4 %)	
HIV viral load (log_{10} copies/mL)*	5.6 (5.2-6.1)	5.6 (5.2-6.1)	5.6 (5.2-6.0)	0.687
>5.6	237 (51.8 %)	167 (54.5 %)	70 (52.2 %)	0.892
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (8.5-11.1)	9.5 (8.4-10.9)	10.1 (9.0-11.7)	0.001
>10	201 (43.8 %)	130 (40.1 %)	71 (52.6 %)	0.014
Glomerular filtration rate$ (mL/min/1.73m^2)	101.3 (72.2-131.1)	96.4 (70.3-130.0)	107.9 (77.7-133.5)	0.091
Aspartate aminotransferase (IU/L)	28 (20-43)	28 (19-43)	30 (20-43)	0.425
Alanine aminotransferase (IU/L)	19 (13-32)	19 (12-31)	20 (13-35)	0.157
Cotrimoxazole prophylaxis	441 (96.1 %)	312 (96.3 %)	129 (95.6 %)	0.710
Monitoring strategy				
Clinical	221 (48.1 %)	158 (48.8 %)	63 (46.7 %)	0.682
Clinical and laboratory	238 (51.9 %)	166 (51.2 %)	72 (53.3 %)	

Tableau 15. Baseline characteristics of patients (continued).

Antiretroviral regimen				
Stavudine, lamivudine, and nevirapine	303 (66.0 %)	226 (69.8 %)	77 (57.0 %)	0.045
Stavudine, lamivudine, and efavirenz	83 (18.1 %)	53 (16.4 %)	30 (22.2 %)	
Zidovudine, lamivudine, and efavirenz	39 (8.5 %)	22 (6.8 %)	17 (12.6 %)	
Zidovudine, lamivudine, and nevirapine	34 (7.4 %)	23 (7.1 %)	11 (8.2 %)	
NNRTI-based antiretroviral regimen				
Nevirapine	337 (73.4 %)	249 (76.9 %)	88 (65.2 %)	0.010
Efavirenz	122 (26.6 %)	75 (23.1 %)	47 (34.8 %)	

Data are n (%) or median (IQR). [*]Data missing for one patient. [$]CKD-EPI formula. NNRTI, non nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Antiretroviral plasma concentrations at month 6 were comparable between men and women (Tableau 17). Specifically, 84 men (80.0 %) and 224 women (83.0 %, *P*=0.549) had adequate concentrations of either nevirapine (>3,000 ng/mL) or efavirenz (>1,000 ng/mL). Concentrations below these thresholds were associated with lower self-reported adherence (*P*<0.001); such low concentrations were observed in 12.9 % of patients with high adherence, 20.4 % of those with moderate adherence, 25.0 % of those with poor adherence, and 62.5 % of those reporting treatment interruptions. Concentrations below these thresholds were also associated with a concomitant virologic failure, as 52.2 % of those with low concentrations had concomitant virologic failure, as compared to 37.3 % of those with high concentrations (*P*=0.028).

Among patients with efavirenz concentration <1,000 ng/mL, men had higher concentrations (median 712 ng/mL, IQR 629-752) than women (334 ng/mL, IQR 80-625, *P*=0.023). By contrast, there were no differences in concentrations between men and women in those with nevirapine concentrations <3,000 ng/mL. Only 5 men and 9 women had undetectable concentrations for all the drugs included in their regimens.

Finally, 52.4 % of men and 52.0 % of women (*P*=0.951) simultaneously reported high adherence and had adequate concentrations of nevirapine or efavirenz.

Virologic failure

Viral loads above 40 copies/mL were seen in 47.6 % (50/105), 44.4 % (44/99), 37.6 % (35/93), and 44.3 % (39/88) of men after 6, 12, 18, and 24 months of ART, respectively. In women, these proportions were 37.3 % (101/271), 33.6 % (88/262), 28.2 % (72/255), and 28.6 % (71/248), respectively. Male gender was significantly associated with a higher probability of virologic failure in univariate analysis (odds ratio [OR] 2.05, 95 % confidence interval [CI] 1.23-3.40, *P*=0.006). By multivariate analysis, male gender remained independently associated with virologic failure (adjusted OR [aOR] 2.18, 95 %CI 1.31-3.62, *P*=0.003; Tableau 18).

Tableau 16. Multivariate multinomial mixed analysis of factors associated with adherence.*

	Moderate adherence			Low adherence			Treatment interruption		
	aOR	95 %CI	*P*	aOR	95 %CI	*P*	aOR	95 %CI	*P*
Male gender	1.03	0.73-1.45	0.872	0.55	0.24-1.29	0.169	1.04	0.66-1.63	0.867
Age >37 years	0.96	0.71-1.30	0.784	0.80	0.41-1.56	0.508	0.71	0.47-1.06	0.091
Body mass index >20 kg/m²	1.09	0.81-1.47	0.569	1.34	0.69-2.59	0.385	1.28	0.86-1.91	0.221
HIV viral load >5.6 $\log_{10}$ copies/mL	1.11	0.83-1.50	0.478	2.52	1.25-5.06	0.009	1.28	0.86-1.90	0.220
Hemoglobin >10 g/dL	0.87	0.64-1.18	0.392	1.17	0.60-2.26	0.651	0.99	0.66-1.47	0.950
Nevirapine regimen	1.00	0.71-1.41	0.998	1.21	0.58-2.52	0.613	1.72	1.12-2.64	0.013
Follow-up time point (month)									
1	Reference			Reference			Reference		
3	1.37	0.94-1.98	0.101	0.89	0.30-2.64	0.836	1.25	0.72-2.17	0.419
6	1.51	1.04-2.18	0.030	1.18	0.43-3.22	0.753	0.63	0.33-1.20	0.158
12	1.78	1.21-2.59	0.003	1.73	0.65-4.64	0.275	1.34	0.75-2.39	0.321
18	1.48	1.01-2.17	0.046	0.89	0.28-2.80	0.844	1.68	0.97-2.89	0.063
24	1.83	1.25-2.68	0.002	1.61	0.58-4.43	0.358	1.77	1.02-3.07	0.043

* *Taking the "high adherence" category as the reference*

Tableau 17. Antiretroviral plasma concentrations at month 6 by gender (ng/mL).

	Women	Men	*P*
AZT	37 (<10-133)	<10 (<10 – 61)	0.253
d4T	30 (<10-94)	24 (<10-62)	0.307
3TC	34 (<10-89)	23 (<10- 78)	0.471
NVP	4541 (3602- 5781)	4231 (3479 – 5196)	0.186
>3000	47 (74.6 %)	28 (82.4 %)	0.454
EFV	1554 (827-2524)	1638 (1155 – 2495)	0.590
>1000	177 (85.5 %)	56 (78.9 %)	0.190
NNRTI >Cmin	224 (83.0 %)	84 (80.0 %)	0.549

Data are n (%) or median (IQR).

Two patients with primary resistances at inclusion and another infected with a group O virus were excluded from the analysis of HIV drug resistance emergence. Resistance emerged in 12 men (9.0 %) and 33 women (10.2 %). The corresponding incidence rates were 6.2 per 100 person-years (95 %CI 3.5-11.0) and 6.4 per 100 person-years (95 %CI 4.5-9.0), respectively. Gender was not associated with the emergence of resistance in univariate analysis (time ratio [TR] 0.98, 95 %CI 0.60-1.62, *P*=0.950) or in multivariate analysis (aTR 0.86, 95 %CI 0.51-1.44, *P*=0.558; *see* Supplementary Table 1 (Tableau 19, page 162)). There were no differences between both genders at the time of resistance emergence in terms of number of NNRTI-associated mutations (*P*=0.397), NRTI-associated mutations (*P*=0.625), or the M184V mutation (*P*=0.419).

Immune reconstitution

The median increase in CD4 cell count from ART initiation was 157 cells/µL (IQR 62-232) at month 6, 131 cells/µL (IQR 57-206) at month 12, 209 cells/µL (IQR 98-262) at month 18, and 184 cells/µL (IQR 77-288) at month 24 in men. In women, the median increase was 163 cells/µL (IQR 66-260), 173 cells/µL (IQR 89-261), 203 cells/µL (IQR 100-321), and 244 cells/µL (IQR 114-351), respectively. By univariate analysis, male gender was associated with a lower CD4 recovery (β -35.1, 95 %CI -66.4; -3.9, *P*=0.028). By multivariate analysis there was a significant interaction between gender and follow-up time point, meaning that the trajectory of CD4 recovery differed between men and women. On average, men gained 25.3 (95 %CI -15.7; 66.3, *P*=0.227) fewer CD4 cells than their female

counterparts at month 12, 20.2 (95 %CI -20.9; 61.2, *P*=0.335) fewer CD4 cells at month 18, and 58.7 (95 %CI 16.6; 100.8, *P*=0.006) fewer CD4 cells at month 24 (Tableau 18).

Survival

Thirty-two men (23.7 %) and 44 women (13.6 %) died. Mortality rate was 15.4 per 100 person-years (95 %CI 10.9-21.8) in men and 8.1 per 100 person-years (95 %CI 6.0-10.8) in women. Survival in men was 85.0 %, 83.4 %, 78.5 %, and 75.1 % at months 6, 12, 18, and 24, respectively. In women, survival was 89.3 %, 88.6 %, 86.9 %, and 85.9 %, respectively. By univariate analysis, male gender was associated with a lower survival (TR 0.25, 95 %CI 0.08-0.79, *P*=0.018). The multivariate analysis confirmed this finding (aTR 0.30, 95 %CI 0.12-0.78, *P*=0.014; Tableau 18).

Disease progression

Thirty-seven men (27.4 %) and 55 women (17.0 %) had disease progression to death or to a WHO stage 4 event. The incidence rate of disease progression was 18.6 per 100 person-years (95 %CI 13.5-25.6) in men and 10.4 per 100 person-years (95 %CI 8.0-13.6) in women. Survival without WHO stage 4 event after 6, 12, 18, and 24 months of treatment was 82.0 %, 79.6 %, 74.7 %, and 71.3 % in men and 86.8 %, 85.5 %, 83.5 %, and 82.5 % in women, respectively. Male gender was significantly associated with a faster disease progression in univariate analysis (TR 0.30, 95 %CI 0.10-0.88, *P*=0.028) and multivariate analysis (aTR 0.27, 95 %CI 0.09-0.79, *P*=0.017; Tableau 18).

Tableau 18. Univariate and multivariate analyses of factors associated with virologic failure (mixed logistic regression), gain in CD4 cell count (mixed linear regression), death and disease progression (accelerated failure time models).

	Viral Load > 40 cp/ml						Gain in CD4 cell count					
	Univariate			Multivariate			Univariate			Multivariate		
	OR	95 %CI	*P*	aOR	95 %CI	*P*	β	95 %CI	*P*	aβ	95 %CI	*P*
Male gender	2.05	1.23-3.40	0.006	2.18	1.31-3.62	0.003	-35.1	-66.4; -3.9	0.028			
Age > 37 years	0.62	0.39-0.99	0.044	0.53	0.33-0.85	0.008	-17.5	-45.5; 10.4	0.219	-10.5	-39.2; 18.3	0.476
Body mass index > 20 kg/m^2	1.08	0.69-1.72	0.730	1.22	0.79-1.90	0.369	-2.0	-30.1; 26.1	0.890	7.7	-20.5; 35.8	0.594
WHO stage 4	0.74	0.44-1.26	0.269				28.6	-3.3; 60.6	0.079			
CD4 count (cells/µL)												
<200	1.00			1.00			Ref.					
201-350	0.52	0.30-0.91	0.022	0.66	0.38-1.15	0.147	9.8	-25.1; 44.8	0.582			
>350	0.31	0.18-0.55	<0.001	0.50	0.28-0.88	0.016	-37.2	-71.2; -3.3	0.032			
Viral load > 5.6 $\log_{10}$ copies/mL	4.01	2.57-6.26	<0.001	3.89	2.44-6.19	<0.001	21.9	-6.1; 49.9	0.125			
Hemoglobin > 10 g/dL	0.70	0.44-1.11	0.130	0.88	0.56-1.37	0.564	-34.6	-62.5; -6.7	0.015	-31.7	-59.9; -3.5	0.041
Clinical and biological monitoring	1.04	0.66-1.65	0.858				-13.8	-41.8; 14.2	0.333			
Nevirapine regimen	0.80	0.47-1.36	0.406	0.75	0.45-1.24	0.266	12.1	-20.2; 44.4	0.462	14.5	-17.8; 46.7	0.380
Adherence												
High adherence	1.00			1.00			Ref.			Ref.		
Moderate adherence	1.30	0.89-1.89	0.171	1.22	0.85-1.77	0.284	3.1	-15.1; 21.4	0.736	3.1	-14.5; 20.8	0.700
Low adherence	1.97	0.71-5.48	0.195	1.63	0.58-4.56	0.351	6.6	-43.7; 56.9	0.796	9.6	-39.0; 58.1	0.727
Treatment interruption	4.98	2.73-9.11	<0.001	5.74	3.14-10.48	<0.001	-15.7	-45.3; 14.0	0.301	-27.6	-56.4; 1.1	0.060
Follow-up time point (month)												
6	1.00			1.00			Ref.					
12	0.82	0.57-1.19	0.293	0.73	0.49-1.08	0.112	2.7	-14.7; 20.2	0.760			
18	0.58	0.39-0.84	0.005	0.52	0.35-0.78	0.001	41.9	24.3; 59.6	<0.001			
24	0.67	0.45-0.98	0.038	0.55	0.36-0.83	0.004	64.9	47.0; 82.8	<0.001			
Follow-up time point (month) + Gender												
6 + Female gender										Ref.		
12 + Female gender										8.4	-12.8; 29.5	0.437

18 + Female gender	51.6	30.6; 2.7	<0.001
24 + Female gender	83.3	61.8; 104.7	<0.001
6 + Male (Ref. 6 + Female gender)	8.5	-31.4; 48.4	0.677
12 + Male (Ref. 12 + Female gender)	-25.3	-66.3; 15.7	0.227
18 + Male (Ref. 18 + Female gender)	-20.2	-61.2; 20.9	0.335
24 + Male (Ref. 24 + Female gender)	-58.7	-100.8; -16.6	0.006

Tableau 18. Univariate and multivariate regression analyses of factors associated with virologic failure (mixed logistic regression), gain in CD4 cell count (mixed linear regression), death and disease progression (accelerated failure time models). (continued)

	Death						Progression to death or WHO stage 4 event					
	Univariate			Multivariate			Univariate			Multivariate		
	TR	95 %CI	*P*	aTR	95 %CI	*P*	TR	95 %CI	*P*	aTR	95 %CI	*P*
Male gender	0.25	0.08-0.79	0.018	0.30	0.12-0.78	0.014	0.30	0.10-0.88	0.028	0.27	0.09-0.79	0.017
Age > 37 years	1.23	0.42-3.65	0.704	2.47	1.01-6.02	0.047	1.36	0.50-3.75	0.548	3.07	1.13-8.31	0.028
Body mass index > 20 kg/m²	6.04	1.99-18.31	0.001	2.40	1.00-5.77	0.049	5.05	1.82-14.03	0.002	2.27	0.87-5.91	0.093
WHO stage 4	0.23	0.07-0.73	0.012				0.23	0.08-0.69	0.008			
CD4 count (cells/µL)												
<200	1.00						1.00					
201-350	2.59	0.67-10.00	0.168				1.95	0.57-6.63	0.285			
>350	10.41	2.21-48.92	0.003				14.10	3.26-61.08	<0.001			
Viral load > 5.6 $\log_{10}$ copies/mL	0.27	0.09-0.82	0.022				0.32	0.11-0.89	0.029			
Hemoglobin > 10 g/dL	2.80	0.92-8.53	0.071	1.10	0.48-2.50	0.822	2.63	0.93-7.42	0.068	1.50	0.59-3.83	0.395
Clinical and biological monitoring	0.55	0.18-1.65	0.286				0.52	0.19-1.45	0.214			
Nevirapine regimen	0.52	0.16-1.71	0.280	0.37	0.15-0.91	0.031	0.60	0.20-1.86	0.381	0.40	0.14-1.10	0.075
Adherence												
High adherence	1.00			1.00			1.00			1.00		
Moderate adherence	1.37	0.51-3.74	0.534	1.40	0.54-3.62	0.489	1.16	0.40-3.40	0.780	1.18	0.41-3.37	0.757
Low adherence	0.77	0.09-6.65	0.809	0.68	0.08-5.45	0.714	1.29	0.09-17.82	0.851	1.05	0.08-14.27	0.972
Treatment interruption	0.46	0.14-1.48	0.192	0.64	0.21-1.91	0.421	0.52	0.14-1.90	0.319	0.70	0.19-2.54	0.591

3.5. Discussion

This study in rural district hospitals in Cameroon showed a higher risk of ART failure in men. Importantly, the worse therapeutic response in men was not related to a gender difference in adherence to ART. The vulnerability of men was also not related to a difference in HIV disease stage at the time of treatment initiation.

Our findings add to the growing body of evidence to suggest that men who access ART in sub-Saharan Africa are more at risk of therapeutic failure than women, independently of their later initiation of treatment (Anude et al., 2013; Auld et al., 2011; Boyer et al., 2010; Braitstein et al., 2008; Cornell et al., 2012; DART Virology Group and Trial Team, 2006; Ferradini et al., 2006; Fox et al., 2012; Hawkins et al., 2011; Kigozi et al., 2009; Kipp et al., 2010; Maman et al., 2012; Martinson et al., 2014; Maskew et al., 2013; May et al., 2010; McGuire et al., 2012; Mosha et al., 2013; Muwonga et al., 2011; Nachega et al., 2008; Nash et al., 2008; Ochieng-Ooko et al., 2010; Penot et al., 2014; Sempa et al., 2013; Toure et al., 2008). Moreover, we studied a wide range of ART outcomes including virologic failure, immune reconstitution, mortality, and disease progression, and all results were concordant. By contrast, the previous studies only focused on some of these outcomes. It is worth noting that some studies did not show gender differences in therapeutic failure (Cornell et al., 2009; Datay et al., 2010; De Beaudrap et al., 2013; Ferradini et al., 2006) but that, to our knowledge, no studies have found a higher risk of failure in women in this setting.

The crucial finding of our study is that adherence to ART did not explain the male vulnerability to therapeutic failure. Indeed, there was no gender difference in adherence and the analyses of ART effectiveness were adjusted for adherence. Although the measurement of adherence is subject to biases, the validity of our finding appeared good. First, our data on patient self-reported adherence were obtained using a validated questionnaire (Meresse et al., 2014; 2013), which sensitivity to detect non-adherent behaviors was enhanced by incorporating adherence data reported during clinical visits. Because the patterns of adherence are major determinants of ART effectiveness, we used an adherence scale that distinguishes different levels of adherence and treatment interruptions. Second, the absence of gender difference in adherence was observed with both the patient self-reports and the measurement of antiretroviral plasma concentrations. Third, the data from self-reports were associated with those from plasma concentrations.

Finally, the data from both methods were associated with virologic effectiveness. A gender difference in reporting adherence was unlikely as suggested by the comparable antiretroviral plasma concentrations between men and women.

Altogether, our findings highlighted the higher risk of therapeutic failure in men independently of their adherence behaviors. Similarly, a cross-sectional survey in Cameroon found a worse immunologic response in men despite a better adherence to ART (Boyer et al., 2010). In Tanzania where men were less likely to attend clinical visits than women (adherence to ART was unfortunately not reported), mortality and immunologic failure remained higher in men when the analyses were restricted to the period of good adherence for all patients (Hawkins et al., 2011). Although they did not compare adherence between men and women, other studies found that men were more at risk of therapeutic failure after adjustment for adherence (DART Virology Group and Trial Team, 2006; Nachega et al., 2008; Toure et al., 2008). By contrast, the higher mortality in South African men observed in univariate analysis did not persist after adjustment for adherence and baseline characteristics; in this study, men were less likely to have a pharmacy-claim adherence above 80 % than women (Nachega et al., 2006).

Gender differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of antiretroviral drugs might explain the vulnerability of men to ART failure (Gandhi et al., 2004; Ofotokun et al., 2007). However, antiretroviral plasma concentrations in our study were comparable between men and women (although the former had higher bodyweight and BMI).

The vulnerability of men to ART failure could also be related to intrinsic biologic differences between both genders. Because male hormones down-regulate the thymic function (Nancy J Olsen, 2011), men may have a lesser ability to regenerate their CD4 stock while on ART. Also, Mathad *et al* suggested that men had a less favorable immune profile before ART with significantly higher C-reactive protein, lipopolysaccharide and soluble CD14 than women (Mathad et al., 2014).

A strength of our study is that it was performed in a large cohort with regular follow-up and record of adherence, biologic and clinical data. The proportion of patients lost to follow-up was also limited and comparable between men and women. By contrast,

in addition to the limitation related to the difficulty for measuring adherence as underlined above, the fact that our data were recorded in the context of a trial may give rise to a problem of representativeness of our study population and procedures. Nevertheless, the main demographic and medical characteristics, and the adherence behaviors of our patients were comparable with those followed-up in the Cameroonian national AIDS program (Boyer et al., 2010) and our study procedures incorporated the good clinical practices required in such settings.

In conclusion, this study provides important evidence that African men are more vulnerable to ART failure than women and that the male vulnerability extends beyond adherence issues. Additional studies are needed to determine the causes for this male vulnerability, including by investigating biologic/hormonal hypotheses. However, personalized adherence support remains crucial.

3.6. Acknowledgements

CL, CK and ED designed and coordinated the Stratall trial. CK and GLB coordinated the implementation of the trial. GLB, SB, MPC, SK, MD, JMM and BS contributed to data collection. AFA and GP did the main laboratory analyses. CB and CL designed the gender substudy and wrote the first draft of the manuscript. CB did the statistical analyses of the gender substudy. All authors contributed to the interpretation of data and reviewed the manuscript.

The results of this study have been presented at the seventh Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites AFRAVIH 2014 in Montpellier, France, 27–30 April 2014.
We thank all the patients and staff of the district hospitals who participated in the study.

Financial support: The study was supported by grants from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS 12110) and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER).

Potential conflicts of interest: All authors: No reported conflicts.

Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group

M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M.G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M.P. Carrieri, F. Marcellin, J-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S-C. Abega, C-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, HD. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenko, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, EB. Ngock, N. Obam (District hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J.J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (District hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F.X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D.R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (District hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A.A. Bonongnaba, E. Foaleng, R.M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S.A. Ngono, D. Ngono Menounga, S.S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewole, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S.O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District hospital, Sa'a, Cameroon).

Tableau 19. Supplementary Table 1: Univariate and multivariate regression analyses of factors associated with the emergence of HIV drug resistance (accelerated failure time models).

	Univariate			Multivariate		
	TR	95 % CI	*P*	aTR	95 % CI	*P*
Male gender	0.98	0.60-1.62	0.950	0.86	0.51-1.44	0.558
Age > 37 years	1.93	1.21-3.08	0.005	1.60	1.00-2.57	0.051
Body mass index > 20 kg/m²	1.14	0.73-1.79	0.573	1.15	0.73-1.81	0.542
WHO stage 4	1.31	0.77-2.26	0.318			
CD4 count (cells/µL)						
<200	1.00			1.00		
201-350	2.97	1.48-5.96	0.002	2.25	1.14-4.42	0.019
>350	2.45	1.31-4.56	0.005	1.80	0.96-3.37	0.068
Viral load > 5.6 $\log_{10}$ copies/mL	0.44	0.27-0.71	0.001	0.53	0.33-0.86	0.011
Hemoglobin > 10 g/dL	1.10	0.70-1.73	0.680	0.79	0.50-1.26	0.325
Clinical and biological monitoring	1.12	0.72-1.74	0.631			
Nevirapine regimen	1.47	0.85-2.57	0.172	1.69	0.95-2.99	0.074
Adherence						
High adherence	Ref.			Ref.		
Moderate adherence	1.31	0.74-2.31	0.369	1.23	0.72-2.10	0.446
Low adherence	0.49	0.17-1.41	0.188	0.64	0.23-1.81	0.404
Treatment interruption	0.49	0.26-0.95	0.033	0.47	0.25-0.90	0.022

6 Évaluation d'une prise en charge de routine : le cas de l'UPEC de Mfou

Évaluation d'une prise en charge de routine : le cas de l'UPEC de Mfou

1. Introduction

Le programme de décentralisation du Cameroun a débuté très tôt, comme cela a été précisé dans le *paragraphe 2.6 Le programme de décentralisation du Cameroun, page 85*. Une des Unités de Prise En Charge (UPEC) ainsi créée était située à Mfou, le chef lieu du département du Méfou-et-Afamba. Située a environ 30 km de la capitale Yaoundé, elle compte environ 20 000 habitants (voir la carte de la Figure 25, page 89). Les antirétroviraux y sont disponibles depuis 2005. Avant cela, l'hôpital ne pouvait que suivre les patients, les traiter pour les maladies opportunistes, dont la tuberculose, et les référer à l'hôpital de Yaoundé pour la dispensation d'antirétroviraux.

Pour améliorer la prise en charge des patients et la gestion des programmes d'accès aux antirétroviraux, il est absolument indispensable d'avoir un suivi-évaluation performant et fiable (Cooper et al., 2007; Dabis et al., 2011; Gray, 2010; Jaffar et al., 2010; Katzenstein et al., 2010; World Health Organization, 2007; Zachariah et al., 2009). C'est pour cela que l'informatisation des données standardisées des patients suivis dans les CTA fait partie des priorités définies par le Ministère de la Santé Publique du Cameroun, dans l'objectif de disposer d'informations fiables sur le programme national (Forster et al., 2008).

Pour y parvenir, le logiciel ESOPE a été retenu, et son déploiement bénéficie de l'appui d'ESTHER dans l'ensemble des régions. Deux sites pilotes ont toutefois été retenus : le CTA de l'Hôpital Central de Yaoundé (Hôpital de Jour) et l'UPEC de Mfou (Hôpital de district), cette dernière devant devenir un site décentralisé de référence dans ce domaine.

A Mfou, les données démographiques, cliniques et biologiques habituelles des patients sont sont recueillies lors des consultations de routine par les médecins et les agents de relai communautaires à l'aide du dossier papier standardisé du Ministère de la Santé Publique depuis avril 2001.

2. Objectifs de l'étude

Evaluer la prise en charge de routine dans un hôpital de district, y compris le taux de suppression virologique, et la prévalence de la résistance.

3. Méthodologie

Données

Les données figurant dans l'ensemble des dossiers médicaux de l'hôpital de Mfou ont été saisies par un agent de saisie de 2011 à 2014 dans le logiciel ESOPE (voir paragraphe 3.2 Le projet ESOPE, page 93) de manière tout d'abord rétrospective puis prospective. Ces données ont été contrôlées conjointement par l'opératrice de saisie de Mfou et l'équipe de l'UMI 233 à Montpellier, en définissant comme données source celles contenues dans les dossiers médicaux. Enfin, les données ont été anonymées avant analyse.

Schéma d'étude et examens biologiques

Une enquête transversale réalisée entre le 6 février 2013 et le 22 janvier 2014 a ciblé l'ensemble des patients suivis à l'hôpital de district de Mfou, âgés de plus de 15 ans et sous traitement antirétroviral depuis plus de 6 mois. Les patients ont été contactés téléphoniquement à partir des numéros de téléphone renseignés dans le logiciel ESOPE ou dans les registres des agents de relais communautaires, et les patients le désirant pouvaient avoir accès gratuitement à un prélèvement pour la réalisation d'une charge virale. Pour les patients qui le souhaitaient, le prélèvement était réalisé dans le laboratoire de l'hôpital de district de Mfou et était envoyé après anonymisation pour analyse au laboratoire de référence de l'IMPM/CREMER à Yaoundé. La charge virale était déterminée par la méthode Generic HIV Charge Virale (Biocentric, Bandol, France) (Rouet et al., 2007). Lorsque la charge virale était supérieure à 1000 copies par mL, un génotype de résistance était réalisé (Abbott Viroseq assay, Celera Diagnostics, USA) et l'interprétation a été réalisée à l'aide de l'algorithme de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales) dans sa version de septembre 2013. Les mutations de résistances figurant dans la liste « Major HIV-1 drug resistance mutations » (Stanford HIV drug resistance database, 2013), accessible sur le site de Stanford, ont été systématiquement analysées. Les substitutions par d'autres acides aminés ont été indiquées : il s'agit de celles citées dans l'algorithme ANRS (ANRS, 2014), ou dans la liste de l'international AIDS

society (Wensing et al., 2014). Les substitutions par des acides aminés non cités dans les listes expertes ci-dessus ont été indiquées pour information.

Méthodes statistiques

Les variables quantitatives ont été résumées en utilisant la médiane et l'écart interquartile, et comparées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été résumées en utilisant les effectifs et les pourcentages, et comparées en utilisant les tests du chi-deux ou le test exact de Fisher, quand cela était approprié.
L'analyse des facteurs associés à une charge virale supérieure à 1000 copies par ml ou à la présence d'une résistance aux antirétroviraux a été effectuée par des régressions logistiques multivariées pour lesquelle, le sexe, l'âge, ainsi que les variables ayant une valeur *p* inférieure à 0.30 dans les modèles univariés ont été entrées dans les modèles complets. Une régression descendante manuelle a ensuite été effectuée afin de ne conserver que les variables ayant une valeur *p* inférieure à 0.05 en multivarié.

4. Résultats

L'UPEC de Mfou recense 1120 dossiers de patients ayant été suivis sous traitement antirétroviral. Parmi ceux-ci, 407 n'étaient pas éligibles car avaient été transférés vers d'autres structures, avaient moins de 15 ans, étaient décédés ou étaient sous traitement depuis moins de 6 mois (Figure 33). Finalement, 418 patients se sont présentés pour obtenir un prélèvement de charge virale gratuitement et ont pu être inclus dans l'analyse, soit 58,6 % du nombre total de personnes éligibles.

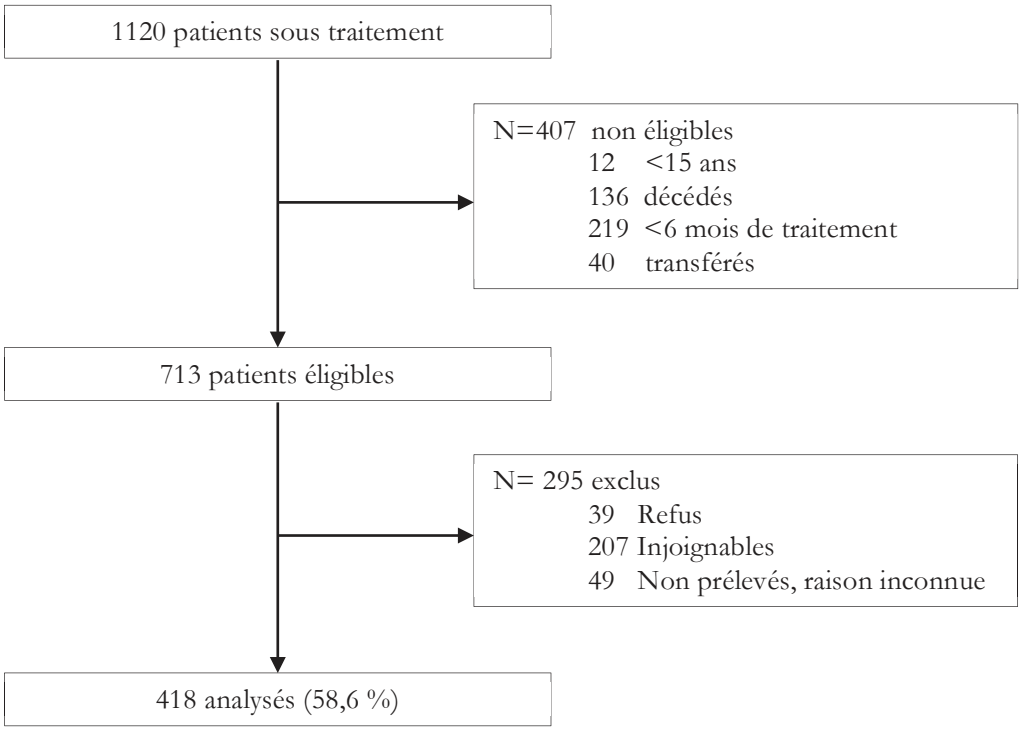


Figure 33. Flowchart des patients inclus dans l'étude transversale à Mfou

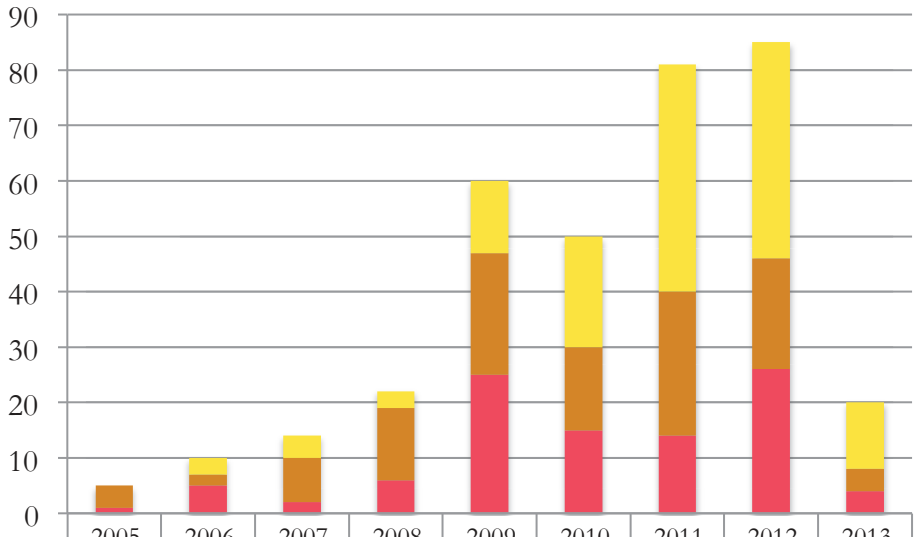
Les 418 patients inclus dans l'étude étaient comparables aux 295 patients non inclus, excepté pour ce qui concerne l'hémoglobine à l'inclusion (médiane 10,2 g/dl EIQ 9,0-11,6 *versus* 9,9 g/dl EIQ 8,4-11,2), quoique cette différence ne soit pas cliniquement significative. La date d'initiation du traitement des patients non inclus tendait à être légèrement supérieure à celle des patients inclus, mais cela s'explique par la différence de censure appliquée, puisque les patients inclus ont été censurés au moment de la réalisation de la charge virale, alors que les patients ne l'ayant pas reçue ont tous été censurés à la dernière date à laquelle ils étaient tous encore éligibles, c'est à dire au 1er janvier 2014. Parmi les 400 patients pour lesquels un sérotype était disponible, tous étaient VIH-1 groupe M, sauf 1 VIH-1 groupe O et un VIH-1 groupe M/N.

Tableau 20. Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus et non inclus

	Inclus (n=418)			Non inclus (n=295)			*p*
	N	*n (%) ou médiane (EIQ)*		*N*	*n (%) ou médiane (EIQ)*		
Sexe	*418*			*295*			0,618
Masculin		105	(25,1 %)		79	(26,8 %)	
Féminin		313	(74,9 %)		216	(73,2 %)	
Age (ans)	*417*	41,6	(35,3-48,7)	*291*	41,4	(33,8-48,9)	0,453
Poids (kg)	*381*	58	(50-65)	*280*	56	(50-64)	0,216
Hémoglobine (g/dL)	*361*	10,2	(9,0-11,6)	*253*	9,9	(8,4-11,2)	0,013
CD4 (cellules/mm^3)	*349*	171	(93-243)	*241*	186	(88-275)	0,345
Stade OMS	*403*			*295*			0,264
1		37	(8,9 %)		16	(5,4 %)	
2		43	(10,3 %)		28	(9,5 %)	
3		298	(71,3 %)		230	(78,0 %)	
4		25	(6,0 %)		21	(7,1 %)	
Situation matrimoniale	*402*			*290*			0,155
Célibataire/divorcé		200	(49,8 %)		140	(48,3 %)	
Marié/en concubinage		153	(38,1 %)		126	(43,5 %)	
Veuf (ve)		49	(12,2 %)		24	(8,3 %)	
Niveau d'étude	*324*			*187*			0,264
Aucun		14	(4,3 %)		12	(6,4 %)	
Primaire		105	(32,4 %)		66	(35,3 %)	
Secondaire		181	(55,9 %)		102	(54,6 %)	
Supérieur		24	(7,4 %)		7	(3,7 %)	
Date d'initiation TARV	*418*	15/12/10	(16/04/09-30/01/12)	*293*	16/03/11	(22/03/09-24/05/12)	0,056

Parmi les 418 patients inclus, seuls 25 (6,1 %) avaient été diagnostiqués à la suite d'un dépistage volontaire. La grande majorité (n=370 ; 90,5 %) avait réalisé le test de dépistage du VIH suite à des manifestations cliniques, 13 (3,2 %) l'avaient fait dans le cadre des examens prénataux ou de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, et 1 (0,2 %) l'avait fait dans le cadre du don du sang. La majorité des patients habitaient à Yaoundé (n=272 ; 65,1 %). Seuls 100 (23,9 %) étaient originaires de Mfou, et 13 (7,9 %) venaient depuis Akonolinga. Vingt-trois patients avaient déjà été suivis dans un autre centre (UPEC ou CTA) avant d'être suivis à l'UPEC de Mfou.

83,5 % des patients avaient une mesure de CD4 à l'inclusion. Pour ces derniers, la médiane était de 171 cellules par mm^3 (EIQ 93-243). La répartition des CD4 à l'inclusion se faisait de la manière suivante : 37 (10,6 %) avaient des CD4<50 cellules/mm^3, 61 (17,5 %) avaient des CD4 compris entre 50 et 99 cellules/mm^3, 114 (32,6 %) avaient des CD4 compris entre 100 et 199 cellules/mm^3, 117 (33,5 %) avaient des CD4 compris entre 200 et 349 cellules/mm^3 et enfin 20 (5.7 %) avaient des CD4>350 cellules/mm^3.

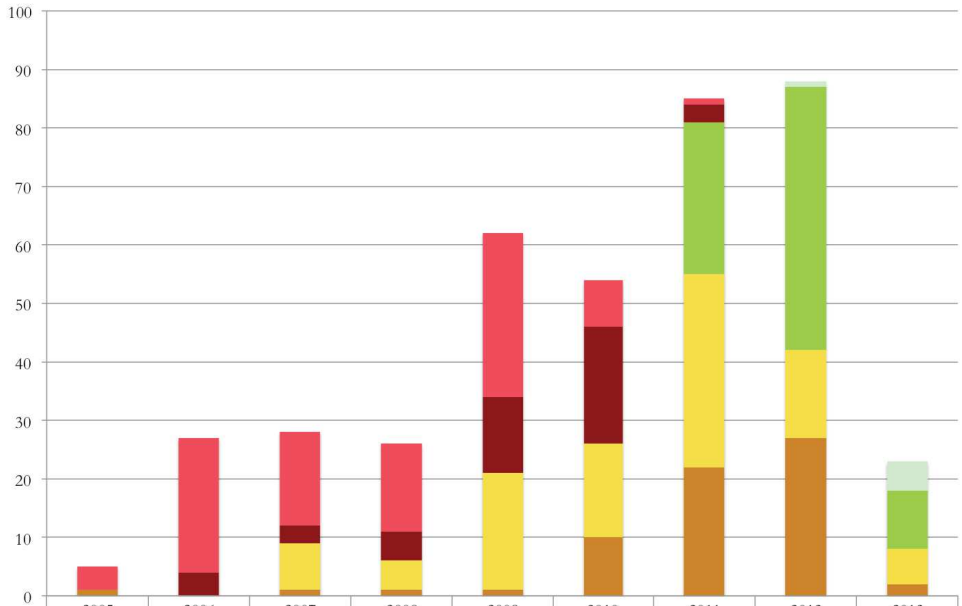


	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≥200	0	3	4	3	13	20	41	39	12
100-199	4	2	8	13	22	15	26	20	4
<100	1	5	2	6	25	15	14	26	4

Figure 34. Evolution du nombre de CD4 des patients à l'inclusion en fonction de l'année de début de traitement

Seuls 11,5 % des patients avaient plus de 200 CD4 par mm^3 sur la période 2005-2008, et ce chiffre est allé en constante progression atteignant 40,9 % en 2009-2012, et finalement 60 % sur 2013. En revanche, si 27,5 % patients se présentaient avec moins de 100 CD4 par mm^3 à l'initiation en 2005-2008, ce chiffre est monté à 32,6 % des patients en 2009-2012 pour revenir à 20,0 % en 2013 (Figure 34).

Au moment de l'initiation de leur traitement antirétroviral dans le centre de Mfou, les patients avaient été mis sous différents schémas de première ligne, en fonction de l'année de prise en charge initiale. Notamment, les régimes contenant de la stavudine (d4T) ont fortement diminué entre l'année 2010 où ils représentaient 51,8 % des régimes prescrits et l'année 2011 où seuls 3 ont été prescrits (soit 3,5 % du total) pour finalement disparaître à partir des prescriptions initiales de 2012. Le ténofovir (TDF) a été prescrit à partir de 2011, et a vu son utilisation augmenter de 30,6 % en 2011 à 52,3 % en 2012 puis 65,2 % en 2013.



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
d4T/3TC/NVP	4	23	16	15	28	8	1	0	0
d4T/3TC/EFV	0	4	3	5	13	20	3	0	0
TDF/3TC/NVP	0	0	0	0	0	0	0	1	5
TDF/3TC ou FTC/EFV	0	0	0	0	0	0	26	45	10
AZT/3TC/NVP	0	0	8	5	20	16	33	15	6
AZT/3TC/EFV	1	0	1	1	1	10	22	27	2

Figure 35. Régime de première ligne en fonction de l'année d'initiation du traitement à Mfou

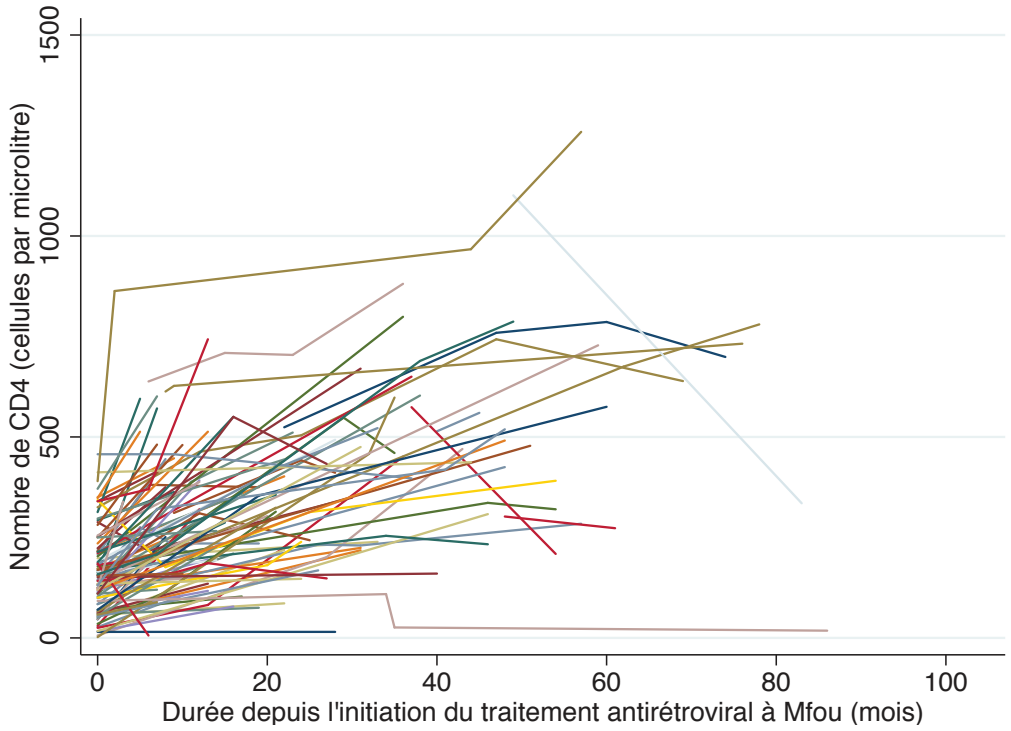


Figure 36. Profile plot représentant l'évolution du nombre de CD4 dans la cohorte des patients suivis à Mfou en fonction de leur durée de traitement antirétroviral.

Parmi les patients, 36 (8,6 %) n'avaient aucune valeur de CD4 documentée dans leur dossier, 274 (65,6 %) en avaient uniquement une, 67 (16,0 %) en avaient 2, et 41 (9,8 %) en avaient entre 3 et 6. Pour les 99 patients ayant une valeur de CD4 documentée à l'inclusion, et une deuxième au cours du suivi, le gain médian était de 133 CD4 par mm^3 (EIQ 48-237 CD4 par mm^3), après une durée médiane de 13 mois (EIQ 8-24 mois).

Sur les 418 patients, 260 ont eu au moins une modification dans leur traitement. Plus spécifiquement, 159 (38,0 %) patients ont eu une modification, 55 (13,2 %) en ont eu 2, et 33 (7,9 %) en ont eu 3 ou plus. Le délai médian entre l'initiation du traitement et la première modification était de 22,4 mois (EIQ 11,2-34,7 mois). La raison de cette première modification était l'intolérance pour 36 patients (15,2 % ; après un délai médian de 6,6 mois EIQ 2,0-25,2 mois), l'indisponibilité des médicaments pour 134 (54,7 % ; après un délai médian de 25,6 mois EIQ 15,7-40,5 mois), la non-observance pour 1 (0,4 %) et l'échec pour 2 (0,8 %), l'hépatite B pour 1 (0,4 %) et la grossesse pour 7 (2,9 %), et cette raison n'était pas précisée pour 63 (25,9 %). Le délai médian entre deux modifications successives était de 10,4 mois (EIQ 5,3-22,4 mois).

Après une durée médiane de traitement de 28 mois (EIQ 14-48 mois), 320 (76,6 %) patients avaient une charge virale inférieure à 1000 copies par ml. Sur les 98 patients ayant une charge virale détectable, elle était en médiane de 5,1 $\log_{10}$ copies par ml (EIQ 4,3-5,7 $\log_{10}$ copies par ml).

	Univarié			Multivarié		
	OR	IC 95 %	*P*	aOR	IC 95 %	*P*
Sexe féminin	0,91	0,54-1,52	0,713	0,93	0,50-1,73	0,809
Age ≥ 40 years	0,73	0,47-1,16	0,181	0,81	0,47-1,41	0,463
Poids ≥ 58 kg	0,89	0,55-1,43	0,620			
Stade OMS 3/4	1,40	0,76-2,60	0,281			
Nombre de CD4 à l'inclusion (par µL)						
<100	Ref.			Ref.		
100-199	0,61	0,33-1,12	0,112	0,54	0,28-1,05	0,070
≥200	0,51	0,28-0,93	0,027	0,62	0,32-1,18	0,143
Hemoglobine ≥ 10 g/dL	0,89	0,54-1,45	0,627			
Situation familiale						
Célibataire/divorcé(e)	Ref.			Ref.		
Marié(e)/Concubin(e)	0,88	0,53-1,43	0,595	0,98	0,54-1,76	0,943
Veuf(ve)	0,47	0,20-1,12	0,089	0,31	0,11-0,90	0,031
Dernière classe fréquentée						
Aucun/Primaire	Ref.					
Secondaire/Supérieur	1,31	0,76-2,25	0,326			
Duree de traitement (par année)	1,13	1,01-1,26	0,030	1,32	1,06-1,65	0,014
Schéma d'initiation						
AZT+3TC+EFV	Ref.			Ref.		
AZT+3TC+NVP	1,99	0,86-4,60	0,105	1,26	0,45-3,48	0,662
TDF+3TC/FTC+EFV	1,65	0,68-4,00	0,265	1,15	0,39-3,39	0,796
TDF+3TC+NVP	1,24	0,13-11,92	0,850	1,15	0,11-12,38	0,906
d4T+3TC+EFV	3,86	1,54-9,66	0,004	3,52	1,09-11,34	0,035
d4T+3TC+NVP	2,10	0,91-4,88	0,084	1,09	0,33-3,59	0,882
Nombre de modifications de traitement						
0	Ref.			Ref.		
1	0,71	0,42-1,22	0,215	0,42	0,18-0,99	0,048
2 ou plus	1,11	0,61-2,00	0,738	0,42	0,15-1,17	0,096
Indisponibilité des antirétroviraux pendant suivi	1,27	0,79-2,03	0,321			

Tableau 21. Facteurs associés avec une charge virale supérieure à 1000 copies par ml.

En analyse univariée, une charge virale détectable était associée à une durée de traitement plus longue (OR=1,13, 1,01-1,26, p=0,030), et à une initiation par un régime contenant de la stavudine. Le fait d'avoir un nombre de CD4 élevé à l'initiation (OR=0,51 ; IC 95 % 0,28-0,93 ; *p*=0,027) était protecteur. En analyse multivariée, la durée de traitement (OR=1,32 ; IC 95 % 1,06-1,65 ; *p*=0,014) et l'initiation avec un régime de d4T+3TC+EFV (OR=3,52 ; IC 95 % 1,09-11,34 ; *p*=0,035) étaient des facteurs de risque indépendants. En revanche, le fait d'être veuf (OR=0,31 ; IC 95 % 0,11-0,90 ; *p*=0,031), et d'avoir eu une seule modification de traitement (OR=0,42 ; IC 95 % 0,18-0,99, *p*=0,048) étaient protecteurs.

Parmi les 98 patients ayant une charge virale supérieure à 1000 copies par ml, tous étaient porteurs d'un VIH-1 groupe M. Tous les prélèvements ont pu être amplifiés pour le génotypage à la recherche de mutations de résistance aux antirétroviraux. Les génotypes identifiés étaient en majorité le CRF02_AG (n=66, 67.4 %), ainsi que les CRF01_AE, CRF11_cpx, CRF18_cpx et CRF22_01A1 (n=4, 4.1 % pour chaque CRF). Le détail est indiqué dans le Tableau 22.

Génotype (N=98)	n	(%)
CRF02_AG	66	(67,4 %)
CRF01_AE	4	(4,1 %)
CRF11_cpx	4	(4,1 %)
CRF18_cpx	4	(4,1 %)
CRF22_01A1	4	(4,1 %)
URF	3	(3,1 %)
F1	3	(3,1 %)
A	2	(2,0 %)
CRF36_cpx	2	(2,0 %)
D'	2	(2,0 %)
09_cpx	1	(1,0 %)
CRF25_cpx	1	(1,0 %)
CRF37_cpx	1	(1,0 %)
F	1	(1,0 %)

Tableau 22. Génotypes

Dans l'ensemble, 75 patients (76,5 % de ceux ayant une charge virale détectable, et 17,9 % de l'ensemble des patients testés) étaient résistants aux INTI, et 57 (58,2 % de ceux ayant une charge virale détectable et 13,6 % de l'ensemble des patients testés) étaient

également résistants aux INTI. Un patient présentait également un polymorphisme conférant une résistance à la rilpivirine et une possible résistance à l'étravirine, qui n'est pas prise en compte dans les chiffres précédents.

Tous les patients présentant une mutation de résistance aux INTI étaient porteurs de la mutation M184VI qui confère une résistance à la FTC et au 3TC, et 7 patients étaient porteurs de plus de deux mutations majeures de résistance aux INTI (Tableau 23). 18 patients étaient porteurs d'au moins une mutation aux analogues de la thymidine (TAM), et 8 en portaient au moins 3.

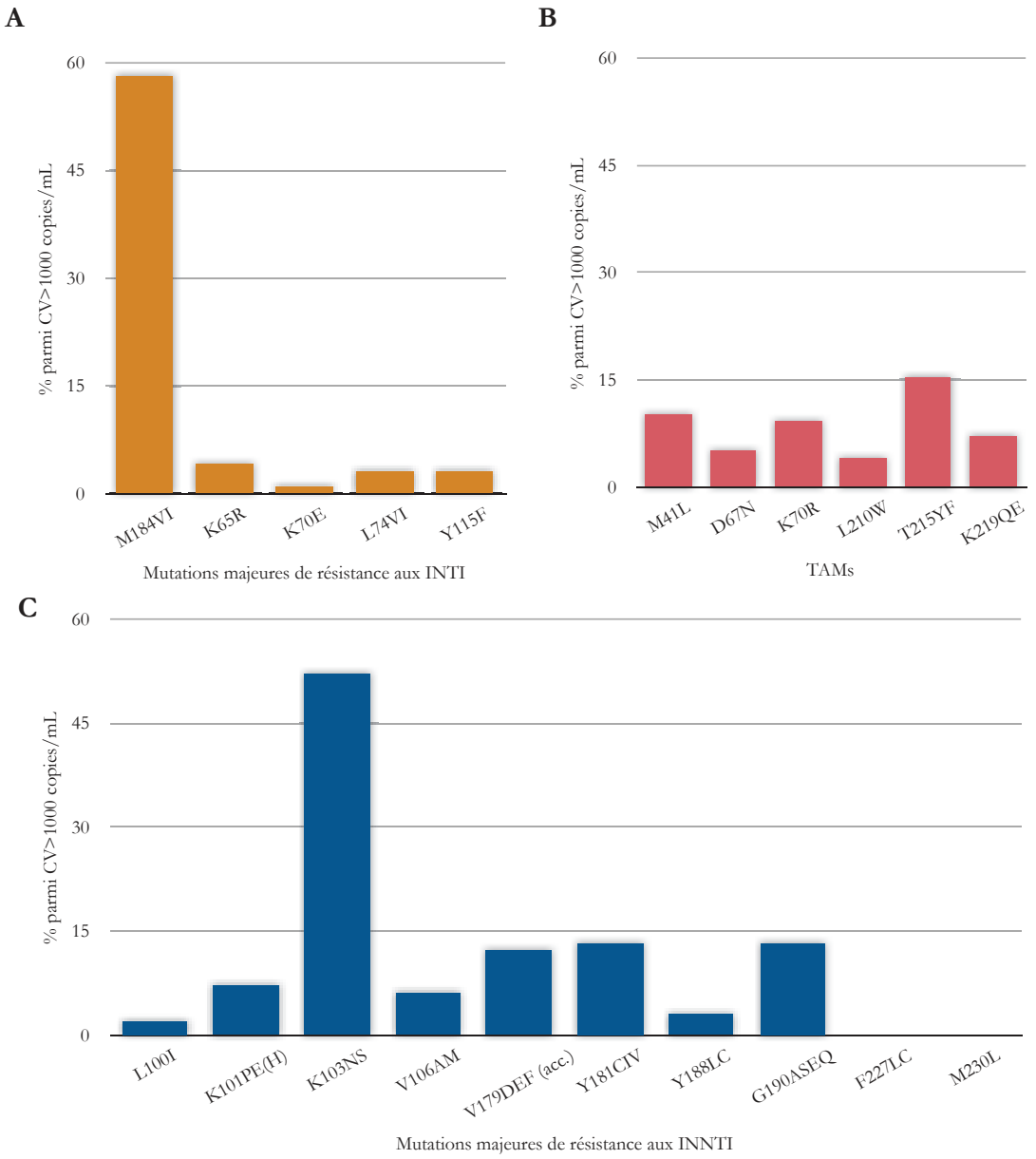


Figure 37. Fréquence des mutations majeures de résistances aux INTIs, INTIs et TAMs.

Acc : accessoire

Mutation		*n (N=98)*
Mutations majeures de résistance aux INTI		
M184VI		
	V (MV)	55
	I	2
K65R		4
K70E		1
L74I		3
Y115F		3
TAMs		
M41L		10
D67N		
	N (DN)	5
	E	1
K70R		9
L210W		
	W (LW)	3
	LRW	1
T215YF		
	F	4
	FY	2
	NSTY	1
	Y	8
K219QE		
	E (EK)	4
	EKQ	1
	Q	2
	R (KR)	2
Mutations majeures de résistance aux INNTI		
L100I	I	2
K101PE(H)		
	E	5
	H	1
	HQ	1
	KQ	2
	KQR	1
	KT	1
K103NS		
	N (KN)	49
	NS	1
	S	1
	R	3
V106AM(I)		
	A	4
	M	2
	I	1
V179DEF		
accessory	D	2
	E (EV)	10
	I (IV)	4
	L	1
	S	1
	T	1
Y181CIV		13
Y188LC		
	CY	1
	L	2
G190ASEQ		
	A (AG)	11
	EG	1
	S	1
F227LC		0
M230L		0

Tableau 23. Fréquence des mutations de résistance.

En rouge figurent les substitutions sur lesquels toutes les listes d'experts ne sont pas concordantes (Stanford HIV-db, ANRS, IAS Benett el al, 2009). Ces substitutions ne sont pas prises en compte dans le texte. En bleu figurent pour information les substitutions par des acides aminés dont la surveillance n'est pas recommandée, et qui en conséquence ne sont pas prise en compte dans le texte ou dans la Figure 37.

Parmi les patients porteurs de mutations de résistance aux antirétroviraux, tous étaient résistants aux INNTI, et les mutations les plus prévalentes étaient la K103N (n=51) qui confère une résistance à EFV et NVP, la Y181CIV (n=13) qui engendre une résistance à tous les INNTI commercialisés, la G190ASE(Q) (n=13) qui donne une résistance à EFV et NVP et possiblement à l'ETR, et la mutation accessoire V179DEF (n=12) qui peut réduire la sensibilité à tous les INNTI.

Aucun patient n'était porteur des mutations de multi-résistance Q151M et T69Ins, en revanche 1 portait la muation T69D qui réduit la sensibilité à la ddI et peut réduire la sensibilité à la d4T.

Sur les 74 patients pour lesquels le régime antirétroviral en cours étaient connu et qui étaient résistants aux INNTI et/ou aux INTI, 18 (24,3 %) étaient résistants à toutes les molécules contenues dans leur régime, 39 (52,7 %) étaient sous une monothérapie fonctionnelle, soit d'AZT (n=33, 86,8 %), soit de TDF (n=5, 13,2 %).

Nombre de molécules actives dans le régime (N=74)	*Schémas de première ligne*			*Molécules restant actives*		
0	3TC/AZT/EFV	5	27,8 %			
n=18 (24,3 %)	3TC/AZT/EFV	10	55,6 %			
	TDF/3TC/EFV	2	11,1 %			
	TDF/FTC/EFV	1	5,6 %			
1	3TC/AZT/EFV	13	34,2 %	AZT	33	86,8 %
n=39 (52,7 %)	3TC/AZT/NVP	20	52,6 %	TDF	5	13,2 %
	TDF/3TC/EFV	4	10,5 %			
	TDF/3TC/NVP	1	2,6 %			
2	3TC/AZT/EFV	9	50,0 %	AZT 3TC	13	72,2 %
n=17 (23,0 %)	3TC/AZT/NVP	5	27,8 %	AZT EFV	3	16,7 %
	TDF/FTC/EFV	3	16,7 %	TDF 3TC	1	5,6 %
	TDF/3TC/EFV	1	5,6 %	TDF FTC	1	5,6 %

Tableau 24. Nombre de molécules restant actives dans le régime des patients porteurs de mutations de résistance.

Les patients ayant une résistance aux INNTI et aux INTI avaient une charge virale médiane de 5,0 $\log_{10}$ copies par ml (EIQ 4,5-5,6).

Sur les 98 patients ayant une charge virale détectable, 7 avaient également une résistance croisée à l'abacavir (ABC) et à la didanosine (ddI), deux molécules pouvant être utilisées en deuxième ligne, 3 avaient une résistance croisée à l'ABC uniquement, et enfin 9 avaient une résistance croisée possible à l'ABC, soit un total de 25,3 %. Cinq patients étaient porteurs de mutation de résistance et 7 avaient une possible résistance à l'étravirine, molécule candidate pour être proposée la troisième ligne.

	Charge virale 1000-4999 copies/mL	Charge virale ≥5000 copies/mL
Résistance aux INTI	4 (57,1 %)	71 (78,0 %)
Résistance aux INTI	3 (42,9 %)	54 (59,3 %)
Total	7	91

Tableau 25. Répartition de la résistance en fonction du niveau de charge virale

Les patients avec une charge virale supérieure à 5000 copies par ml étaient plus souvent porteurs de mutations de résistance aux INNTI ($p<0.001$) et aux INTI ($p<0.001$) que ceux ayant une charge virale comprise entre 1000 et 5000 copies par ml (Tableau 25).

En analyse univariée, la durée de traitement sous antirétroviraux (OR=1,19 par année; IC 95 % 1,05-1,34 ; p=0,005), l'initiation avec un régime de d4T+3TC+EFV (OR=4,97 ; IC 95 % 1,87-13,22 ; p=0,001) et un antécédant d'indisponibilité des antirétroviraux pendant le suivi (OR=1,73 ; IC 95 % 1,04-2,88 ; p=0,034) étaient associé à une plus fréquente résistance aux antirétroviraux. En revanche, un nombre élevé de CD4 à l'inclusion était un facteur protecteur. En analyse multivariée, seules la durée de traitement (OR=1,32 ; IC 95 %1,03-1,67 ; p=0,025) et l'initiation sous d4T+3TC+EFV étaient associés de manière indépendante à la résistance (OR=4,57 ; IC 95 % 1,30-16,15 ; *p*=0,018).

	Univarié			Multivarié		
	OR	IC 95 %	*P*	aOR	IC 95 %	*P*
Sexe féminin	0,90	0,51-1,60	0,733	0,86	0,43-1,71	0,666
Age ≥ 40 years	0,77	0,47-1,28	0,317	0,77	0,42-1,42	0,408
Poids ≥ 58 kg	0,88	0,52-1,48	0,629			
Stade OMS 3/4	1,95	0,92-4,11	0,079			
Nombre de CD4 à l'inclusion (par µL)						
<100	Ref.			Ref.		
100-199	0,49	0,25-0,96	0,038	0,45	0,22-0,94	0,033
≥200	0,47	0,25-0,90	0,025	0,63	0,31-1,28	0,201
Hemoglobine ≥ 10 g/dL	0,81	0,48-1,39	0,451			
Situation familiale						
Célibataire/divorcé(e)	Ref.					
Marié(e)/Concubin(e)	0,86	0,50-1,47	0,577			
Veuf(ve)	0,56	0,22-1,40	0,215			
Dernière classe fréquentée						
Aucun/Primaire	Ref.					
Secondaire/Supérieur	1,36	0,75-2,46	0,317			
Duree de traitement (par année)	1,19	1,05-1,34	0,005	1,32	1,03-1,67	0,025
Schéma d'initiation						
AZT+3TC+EFV	Ref.			Ref.		
AZT+3TC+NVP	1,52	0,59-3,93	0,384	0,94	0,29-3,06	0,921
TDF+3TC/FTC+EFV	1,30	0,47-3,57	0,608	0,87	0,25-3,04	0,826
TDF+3TC+NVP	1,66	0,17-16,30	0,665	1,62	0,14-18,26	0,696
d4T+3TC+EFV	4,97	1,87-13,22	0,001	4,57	1,30-16,15	0,018
d4T+3TC+NVP	2,21	0,87-5,58	0,094	1,28	0,34-4,76	0,712
Nombre de modifications de traitement						
0	Ref.			Ref.		
1	0,91	0,50-1,64	0,743	0,40	0,14-1,10	0,075
2 ou plus	1,62	0,86-3,06	0,138	0,45	0,14-1,48	0,189
Indisponibilité des antirétroviraux pendant suivi	1,73	1,04-2,88	0,034			

Tableau 26. Facteurs associés avec la présence d'une résistance à au moins une classe d'antirétroviraux du régime en analyse univariée et multivariée.

5. Discussion

Les résultats de notre étude montrent un taux d'échec virologique de 23,4 % après 28 mois de traitement en médiane, et une prévalence globale de résistance aux antirétroviraux de 17,9 % dans cet hôpital de district rural, soit 76,5 % des patients ayant une charge virale supérieure à 1000 copies par ml.

Ces résultats sont comparables avec les taux de suppression virologique recensés dans la littérature. En effet, dans une étude menée par Kouanfack et collègues avec un suivi de routine à Yaoundé, 22,5 % des patients présentaient une charge virale supérieure à 1000 copies per ml après 24 mois de suivi, avec un taux de résistance global de 16.9 % sur les 178 patients inclus (Kouanfack et al., 2009). En outre, nos résultats comparable à ceux observés dans plusieurs autres études au suivi de routine mais qui avaient un temps de suivi moins important. Notamment, une méta-analyse après seulement 12 mois de traitement estimait le taux de suppression virologique à 77,5 % (IC 95 %: 67,6–86,1; $n = 1201$) en intention de traiter dans les pays à bas et moyen niveau de revenu avec un seuil identique de 1000 copies par ml (McMahon et al., 2013). Le taux de succès virologique obtenu dans notre étude était supérieur à ce qui est parfois observé, puisqu'une étude retrouvait un taux de succès virologique de 69,2 % dans des cliniques au suivi de routine au Togo. Le taux de résistance retrouvé ici était également inférieur puisque dans cette dernière étude, après 10 à 14 mois de traitement, 24,5 % de patients étaient globalement porteurs d'une souche résistante aux antirétroviraux, soit 82,2 % des patients ayant une charge virale détectable (Dagnra et al., 2011). Nos résultats sont également meilleurs que ceux rapportés par Laurent et collègues, qui montraient que 16,4 % des patients étaient porteurs de mutation de résistance aux antirétroviraux après seulement 10 mois de traitement en médiane (Laurent et al., 2006). Une étude au Kenya retrouvait quant à elle, après 13,9 mois de traitement, une proportion d'échec virologique de 24,6 %, et parmi ces patients virémiques seuls 52,7 % présentaient une résistance aux antirétroviraux (Hassan et al., 2014). Au final, nos résultats sont dans la moyenne puisqu'une méta analyse estimait le taux de résistance parmi les patients en échec virologique à 88,3 % (IC 95 % 82,2-92,9) chez les patients peu monitorés comparé à 61,0 % (48,9-72,2) chez les patients ayant un suivi régulier (Gupta et al., 2009).

L'accumulation de mutations de résistance aux antirétroviraux est facilitée par l'absence de suivi virologique, et le dépistage tardif de l'échec de la première ligne de traitement. Dans notre étude, 27,6 % des patients ayant une charge virale supérieure à 1000 copies par ml avaient une résistance (certaine ou possible) à au moins une molécule parmi l'abacavir, la didanosine et l'étravirine, ce qui est comparable avec le chiffre de 23 % de patients ayant des profils de résistance compromettant les secondes lignes après 36,5 mois en médiane au Malawi (Hosseinipour et al., 2009).

Comme cela est très fréquemment constaté, la mutation M184VI était présente chez tous les patients et certains avaient une accumulation de mutation de résistance, notamment la mutation K103N était fréquemment retrouvée (Wallis et al., 2010). De manière similaire à Aghokeng et collègues, nous n'avons pas retrouvé une émergence fréquente de la mutation K65R ou Q151M (Aghokeng et al., 2013) malgré le fait que certains des patients recevaient du ténofovir. Cela est peut-être à rapprocher de la fréquence importante des TAMs dans notre étude, qui étaient présentes chez 24 % des patients ayant une souche de VIH résistante aux antirétroviraux, puisque ces mutations pourraient avoir un effet antagoniste sur la K65R, ne favorisant ainsi pas sa sélection (Parikh et al., 2006; 2007).

Au niveau programmatique, on constate une augmentation du nombre de CD4 à la mise sous traitement, ce qui peut s'expliquer par une meilleure performance des programmes de dépistage et de lien aux centres de traitement, mais également par la hausse successive du seuil de CD4 recommandé pour la mise sous traitement. La suppression graduelle du d4T, actée à partir de juillet 2010 au Cameroun, a été rapidement effective à Mfou. Les rares initiations sous d4T en 2011 ayant été faites sur quelques jours très rapproché, il est probable qu'une rupture partielle de stock d'antirétroviraux explique cette décision, pour ne pas retarder la mise sous traitement de patient le nécessitant. Ces résultats sont conformes à ce qui a été effectué au niveau national pour le Cameroun (World Health Organization, 2014b). Cette nécessité d'écarter la stavudine des régimes prescrits est d'ailleurs encore soulignée dans notre étude puisqu'une initiation sous un régime de d4T+3TC+EFV était un facteur de risque indépendant d'échec virologique et d'apparition de résistance aux antirétroviraux, indépendamment du temps depuis lequel les patients étaient sous traitement. Ce phénomène peut être lié partiellement à la toxicité connue de la d4T, qui est elle même un facteur reconnu d'inobservance (Al-Dakkak et al.,

2013; Campbell et al., 2010; Charurat et al., 2010; Kranzer and Ford, 2011; Mills et al., 2006). En revanche, le fait que cet observation ne soit pas reconduite pour ce qui concerne la Triomune © (d4T+3TC+NVP en combinaison à dose fixe) laisse à penser que l'inobservance était peut être facilitée par le fait que ce régime soit dispensé en plusieurs comprimés.

Notre étude présente certaines limites, dues majoritairement à sa nature transversale. Les patients inclus dans notre étude étaient comparables avec les non-inclus. En revanche, les mesures de charge virales n'étaient effectuées que chez des patients toujours vivants et suivis, ce qui surestime vraisemblablement les résultats qui seraient obtenus dans la vie réelle.

En conclusion, le taux d'échec virologique dans cette UPEC était comparable, voire plus faible que ce qui est observé dans les programmes au suivi de routine après un recul plus faible. Ces résultats pourront être utiles pour informer les cliniciens et les programmes.

7 Conclusions

Conclusions

Dans ce dernier chapitre, nous concluons la thèse en synthétisant les principaux résultats obtenus, en formulant des recommandations de santé publique sur la base de ces résultats, puis en proposant des perspectives de recherche pour continuer à améliorer la prise en charge en zone décentralisée au Cameroun en particulier, et en Afrique subsaharienne en général.

1. Synthèse des travaux

1.1. Travaux sur la délégation des tâches

Pour répondre au premier objectif de la thèse, le chapitre 3 (Article I) s'est intéressé à l'analyse de l'impact de la délégation de certaines visites de suivi du traitement antirétroviral à des infirmiers sur les résultats clinique et biologiques des patients, et a montré que ceux-ci étaient préservés pendant les deux premières années de traitement antirétroviral. Pour cela, la suppression virologique, la reconstitution immunologique, la mortalité et la progression clinique ont été analysées en fonction du *consultant ratio* qui mesurait la proportion des visites effectuées par des infirmiers au cours du suivi.

Nos résultats étaient concordants avec ceux des deux essais CIPRA-SA et STRETCH qui se déroulaient en Afrique du Sud et avec des données de programmes (Assefa et al., 2012; Bedelu et al., 2007; Bemelmans et al., 2010; Brennan et al., 2011; Coetzee et al., 2004; Cohen et al., 2009; Fairall et al., 2012; Sanne et al., 2010; Shumbusho et al., 2009; Stringer et al., 2006). En juillet 2014, une revue Cochrane sur le sujet "Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy" a mené aux mêmes conclusions, avec un niveau de preuve intermédiaire, que la délégation des tâches n'entraînait pas de surmortalité ni d'augmentation du nombre de patients perdus de vue dans les programmes (Tableau 27).

Ces résultats sont rassurants pour les pays africains, les directeurs de programmes, les décideurs politiques et les travailleurs de santé qui font tous face aux mêmes difficultés devant le manque de ressources humaines allouées à la santé, d'autant plus qu'il a été estimé qu'il aurait fallu doubler chaque année pendant 10 ans leur nombre, tout en restreignant le plus possible l'émigration des travailleurs qualifiés pour que le déficit soit comblé en 2017

(World Health Organization et al., 2011). En outre, une analyse réalisée par Suzan-Monti et collègues utilisant la même cohorte a montré que la délégation des tâches des médecins aux infirmiers était associée à une meilleure qualité de vie relative à la santé - qui est un déterminant important de l'observance -, dans quatre dimensions : physique, psychologique, niveau d'indépendance, et environnement.

Doctor versus nurse or clinical officer for initiation and maintenance of antiretroviral therapy for HIV-infected patients

Patient or population: HIV-infected patients
Settings: Lower and middle income countries
Intervention: Doctor versus nurse or clinical officer for initiation and maintenance of antiretroviral therapy

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Doctor versus nurse or clinical officer for initiation and maintenance of antiretroviral therapy				
Death (RCTs) Follow-up: 12 months	**194 per 1000**	**186 per 1000** (159 to 217)	**RR 0.96** (0.82 to 1.12)	2770 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**[1]	
Death (Cohorts) Follow-up: 12 months	**92 per 1000**	**113 per 1000** (105 to 122)	**RR 1.23** (1.14 to 1.33)	39160 (2 studies)	⊕⊕○○ **low**[2]	
Lost to follow-up (RCTs) Follow-up: 12 months	**77 per 1000**	**56 per 1000** (42 to 75)	**RR 0.73** (0.55 to 0.97)	2770 (1 study)	⊕⊕⊕○ **moderate**[3]	
Lost to follow-up (cohorts) Follow-up: 12 months	**297 per 1000**	**89 per 1000** (15 to 577)	**RR 0.3** (0.05 to 1.94)	39156 (2 studies)	⊕○○○ **very low**[4]	
Death or loss to follow-up (RCTs) Follow-up: 12 months	**271 per 1000**	**241 per 1000** (214 to 273)	**RR 0.89** (0.79 to 1.01)	2770 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Death or loss to follow-up (Cohorts) Follow-up: 12 months	**389 per 1000**	**280 per 1000** (187 to 416)	**RR 0.72** (0.48 to 1.07)	39160 (2 studies)	⊕○○○ **very low**[5,6]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] The confidence interval is narrow and does not include appreciable harm or benefit.
[2] Not downgraded for risk of bias. Two retrospective cohorts provided data. Bedelu 2007 included patients with higher CD4 counts at the health centre. As this is likely to favour the intervention, we did not downgrade for risk of bias.
[3] Downgraded by 1 for imprecision. There was a low number of events after adjusting for clustering (<300 events).
[4] Downgraded by 1 for imprecision. The confidence interval includes both appreciable harm and appreciable benefit.
[5] Downgraded by 1 for imprecision. 95% CI includes appreciable benefit and null value
[6] Not downgraded for inconsistency. Despite quantitative heterogeneity, both studies showed that attrition was decreased with task shifting of ART initiation and maintenance to nurses or clinical officers.

Tableau 27. Résumé des résultats de la revue Cochrane sur le task-shifting

Il est également important de prendre en compte le coût de cette délégation des tâches, en particulier au travers de données de coût-efficacité, car les personnels auxquels de nouvelles tâches sont confiées ne peuvent plus passer autant de temps sur leurs tâches habituelles (Fulton et al., 2011). Les données actuelles suggèrent que la délégation des tâches permette une diminution des coûts et l'économie du temps médical pour d'autres

tâches (Long et al., 2011; Mdege et al., 2013) mais ne prennent pas en compte l'ensemble des coûts indirects, qui devraient être évalués. Un cadre légal doit également impérativement être tracé pour encadrer et promouvoir la délégation des tâches dans la conception retenue par l'OMS (World Health Organization et al., 2008) pour que les travailleurs impliqués, notamment les infirmières se sentent valorisées, impliquées ce qui est un élément fondamental pour la durabilité de ces initiatives (Iwu and Holzemer, 2014; O'Malley et al., 2014) et pour que les directeurs de programmes se sentent en mesure de l'appliquer (Baine and Kasangaki, 2014).

1.2. Travaux sur la prédiction de l'échec au traitement antirétroviral

Pour répondre au deuxième objectif de la thèse, le chapitre 4 (Article II) s'est intéressé à l'étude de la performance de différents critères pour prédire l'apparition de résistances au traitement antirétroviral dans les hôpitaux de district de l'essai Stratall.

Nos résultats nous permettent de préciser trois points principaux :

1. Un changement de traitement antirétroviral pour une deuxième ligne après deux charges virales consécutives supérieures à 5000 copies par mL - comme recommandé dans les recommandations de l'OMS de 2010 - était presque toujours approprié ;
2. Lorsqu'un patient présente une charge virale supérieure à 5000 copies par mL, cette charge virale devrait être contrôlée rapidement puisque la majorité de nos patients présentaient une résistance au traitement dès la première charge virale détectable ;
3. Les critères cliniques, et immunologiques, mêmes combinés à l'observance avaient des performances très limitées pour l'identification de la résistance dans un timing adéquat, et leur utilisation aurait entraîné des changements de traitement chez des patients qui ne nécessitaient en réalité qu'un renforcement de l'adhérence.

1.3. Travaux sur l'impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral

Pour répondre au troisième objectif de la thèse, le chapitre 5 (Article III) s'est intéressé à l'influence du sexe sur l'efficacité du traitement antirétroviral. Notre étude nous a permis de faire émerger les points suivants :

1. Les hommes et les femmes avaient une observance similaire, qu'elle soit rapportée au travers de l'administration de questionnaires validés, ou approximée par le dosage des concentrations antirétrovirales plasmatiques.
2. Les hommes et les femmes inclus dans l'étude avaient des caractéristiques liées au VIH similaires au moment de l'initiation du traitement : notamment, ils étaient comparables en termes de stade OMS, de nombre de CD4, et de charge virale à l'initiation.
3. Le sexe masculin était associé à la persistance de la réplication virale, à une moins bonne restauration immunologique, à une plus forte mortalité et à un plus fort taux de progression clinique sous traitement, après ajustement sur les différences entre hommes et femmes à l'inclusion et sur l'observance.

Nos résultats sur l'impact du genre sur la suppression virologique sont consistants avec ceux observés dans l'étude DART qui se déroulait en Ouganda et au Zimbabwe, ainsi qu'avec des rapports d'autres études (Kipp et al., 2010; Mosha et al., 2013; Muwonga et al., 2011; Nachega et al., 2006). Ils confirment également d'autres travaux rapportant une plus faible reconstitution immunitaire chez les hommes (Maman et al., 2012; Maskew et al., 2013). En revanche, nos résultats s'opposent à ceux d'une revue de la littérature et d'une analyse poolée de cohortes qui suggéraient qu'il n'y a pas de différence entre les deux sexes (Braitstein et al., 2006; Nicastri et al., 2007), ce qui est considéré comme acquis dans les pays du Nord (Addo and Altfeld, 2014).

Les mécanismes putatifs qui sous-tendent les associations observées avec le sexe sont les suivants:

- des comportements plus pauvres de recours aux soins chez les hommes entrainant une arrivée à un stade de la maladie plus avancée au moment de la mise sous traitement ;
- des différences dans le taux de perdus-de-vue conduisant à une mortalité plus élevée ;
- des facteurs comportementaux, comme une moins bonne observance des hommes ;
- et/ou les différences biologiques entre les deux sexes.

Or, dans notre étude, les hommes et les femmes débutant un traitement avaient des caractéristiques liées aux maladies similaires ce qui rend la première hypothèse peu plausible. Ensuite, il n'y avait pas de différences pour ce qui concerne les perdus de vue entre les deux sexes.

La différence d'observance est la première et presque exclusive explication avancée par la plupart des auteurs pour expliquer les différences liées au sexe dans les résultats du traitement (Bastard et al., 2011; Bila and Egrot, 2009; Kranzer et al., 2010). Nachega et collègues ont suggéré que l'observance peut varier selon le sexe (Nachega et al., 2006). Cependant, nos données ne soutenaient pas cette hypothèse puisque si l'observance variait dans le temps, elle était similaire entre hommes et femmes.

Il n'y a pas consensus actuel sur le *gold standard* de mesure de l'adhérence. Ici, nous avons utilisé un questionnaire validé (Meresse et al., 2014; 2013) dont la sensibilité pour détecter les comportements non-observants était améliorée par l'intégration des informations signalées aux médecins et aux infirmières lors des visites cliniques.

La contre-argumentation communément admise est qu'il pourrait y avoir un rapport différentiel de l'observance de la part des hommes comparativement aux femmes. La reproductibilité de nos résultats sera un élément important pour affirmer leur niveau de preuve, néanmoins le constat d'une observance identique chez les hommes et les femmes est étayé pour la première fois dans nos travaux par l'équivalence des concentrations plasmatiques des antirétroviraux, en particulier pour les INNTI qui sont plus stables en raison de la demi-vie plasmatique plus longue de la molécule (Marzolini et al., 2001). Le postulat de l'observance comme seule explication plausible à cette différence due au genre est donc remis en cause.

1.4. Travaux sur une prise en charge de routine

A l'hôpital de district de Mfou, les résultats virologiques des patients suivis depuis 28 mois en médiane étaient comparables avec ceux de la littérature puisqu'environ un quart des patients avaient une charge virale détectable, pour un taux global de résistance avoisinnant 18 %, soit 76,5 % des patients virémiques. La prise en charge était conforme aux recommandations du programme national Camerounais, notamment pour ce qui concerne les régimes antirétroviraux prescrits. La suppression graduelle de la stavudine a été rapide et conforme aux recommandations de l'OMS, et le nombre de CD4 à l'inclusion

des patients a régulièrement augmenté, reflétant l'amélioration de l'accès aux antirétroviraux du fait de la décentralisation notamment et/ou l'augmentation progressive du seuil de mise sous traitement recommandé par l'OMS. Néanmoins, la quasi-absence de charges virales réalisées en routine entraîne un vraisemblable retard au dépistage de l'échec thérapeutique d'où l'accumulation de mutations de résistance qui peuvent compromettre dans plus d'un quart des cas, les antirétroviraux de lignes ultérieures.

2. Recommandations opérationnelles

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre de la recherche opérationnelle, et ont ainsi pour objectif de fournir un substrat à l'élaboration de recommandations opérationnelles.

Dans ce but, nous tenons à rappeler au lecteur que les Articles I et II ont été publiés en 2013, c'est-à-dire avant la parution des nouvelles recommandations consolidées de l'OMS sur le traitement antirétroviral pour la prévention et le traitement de l'infection à VIH (World Health Organization, 2013c). Cette nouvelle mouture, comme son appellation « recommandations consolidées » se veut volontairement intégrative. Elle s'organise ainsi autour des chapitres classiques figurant dans la version 2010 *« Quand commencer un traitement antirétroviral ? Par quoi commencer ? Quand changer de TAR ? Quels schémas de deuxième et troisième ligne ? Quel suivi biologique ? »* (World Health Organization, 2010c) mais inclut également des chapitres qui organisent les recommandations tout au long du continuum de soins, de la prévention, au diagnostic, en passant par des orientations sur le fonctionnement et la prestation de services, pour les organisateurs de programme et le suivi-évaluation.
En particulier, pour ce qui concerne la thématique développée dans le Chapitre 3 (Article I), les directives portant sur la redistribution des tâches et la décentralisation du traitement et des soins ont été renouvelées (Assefa et al., 2014). Elles sont résumées dans le Tableau 28. Comme Eholié et collègues l'ont souligné dans le commentaire accompagnant la parution des recommandations, la version 2013 des recommandations augmente substantiellement le nombre de personnes éligibles au traitement, et entraînera une charge de travail supplémentaire qui doit être reconnue. Dans cette optique, la délégation des tâches des médecins aux infirmiers peut faire partie des solutions dans les pays qui n'avaient pas encore adopté la mise sous traitement précoce (Eholie et al., 2014).

Services opérationnels et prestation de services (suite)	
Thème	**Recommandations**
Redistribution des tâches	● Des cliniciens non médecins, des sages-femmes et des infirmiers qualifiés peuvent **mettre en route** un TAR de première intention *(recommandation forte, données de qualité moyenne).* ● Des cliniciens non médecins, des sages-femmes et des infirmiers qualifiés peuvent **assurer la poursuite** du TAR *(recommandation forte, données de qualité moyenne).* ● Des agents de santé communautaires qualifiés et supervisés peuvent **dispenser** un TAR entre les visites cliniques régulières *(recommandation forte, données de qualité moyenne).*
Décentralisation du traitement et des soins	Les options suivantes doivent être envisagées afin de décentraliser la mise en route et la poursuite du TAR. ● Mettre en route le TAR dans les hôpitaux et assurer sa poursuite dans les établissements de santé périphériques *(recommandation forte, données de faible qualité).* ● Mettre en route le TAR et assurer sa poursuite dans les établissements de santé périphériques *(recommandation forte, données de faible qualité).* ● Mettre en route le TAR dans les établissements de santé périphériques et assurer sa poursuite au niveau communautaire (c'est-à-dire en dehors des établissements de santé, par exemple dans les sites extra-institutionnels, les postes de santé, les services à domicile ou les organisations communautaires) en alternance avec des visites régulières dans des services de consultations *(recommandation forte, données de qualité moyenne).*

Tableau 28. Recommandations de l'OMS sur le task-shifting 2013.

Sur la thématique du suivi biologique - et en particulier des stratégies de détection de l'échec au traitement antirétroviral - développée dans le chapitre 4 (Article II), les recommandations de l'OMS ont également été modifiées.

En 2010, les recommandations de suivi biologique étaient les suivantes : «

- Un suivi biologique n'est pas un pré-requis pour commencer un TAR.
- Le test de numération des CD4 et le test de mesure de la charge virale ne sont **pas fondamentaux** pour suivre les patients sous TAR.
- Pour s'assurer de l'innocuité et de l'absence de toxicité, le suivi biologique orienté sur les symptômes est recommandé pour les personnes sous TAR.
- Si les ressources le permettent, utiliser la charge virale dans le cadre d'une stratégie ciblée afin de confirmer un échec thérapeutique suspecté sur la base de critères immunologiques et/ou cliniques.
- Si les ressources le permettent, utiliser la charge virale dans le cadre d'une stratégie d'utilisation systématique, en la mesurant tous les 6 mois, afin de détecter un échec thérapeutique avant que celui-ci ne puisse être déterminé par des critères immunologiques et/ou cliniques. »

Nouvelles recommandations NOUVEAU

- La mesure de la charge virale est la méthode de suivi privilégiée pour faire le diagnostic de l'échec du TAR et pour confirmer ce type d'échec *(recommandation forte, données de faible qualité).*
- Si la mesure de la charge virale n'est pas disponible en routine, le diagnostic de l'échec thérapeutique doit être fait par un suivi du nombre de CD4 et un suivi clinique *(recommandation forte, données de qualité moyenne).*

Note spéciale : l'échec thérapeutique est défini comme une charge virale détectable supérieure à 1000 copies/ml de manière persistante (c'est-à-dire lors de deux mesures de la charge virale consécutives dans un intervalle de trois mois, avec soutien à l'observance du traitement entre les deux mesures) après au moins six mois de prise des ARV. Les tests de mesure de la charge virale sont généralement réalisés sur du plasma ; cependant certaines technologies utilisant des échantillons de sang total, par exemple les tests réalisés en laboratoire sur DBS et les tests réalisés sur le lieu de soins, ne sont pas fiables pour cette faible valeur de seuil ; un seuil plus élevé doit être adopté lorsque ces tests sont utilisés.

La mesure de la charge virale doit être réalisée rapidement après la mise en route du TAR (à 6 mois), puis au moins tous les 12 mois afin de détecter un échec thérapeutique. Si les tests de mesure de la charge virale ne sont pas disponibles en routine, le diagnostic de l'échec thérapeutique doit être fait par un suivi du nombre de CD4 et un suivi clinique, avec, lorsque cela est possible, la réalisation de tests de mesure de la charge virale ciblés pour confirmer l'échec virologique.

Figure 38. Encadré extrait des recommandations de l'OMS 2013 précisant les nouveautés en matière de suivi biologique pour la détection de l'échec du traitement antirétroviral.

L'importance de la mesure de la charge virale a donc été davantage soulignée, le seuil de définition est passé de 5000 à 1000 copies par mL (voir Tableau 1, page 66), et les recommandations apportent une précision sur l'algorithme de définition de l'échec virologique : il doit être défini par deux mesures de charge virale consécutives dans un intervalle de trois mois avec soutien à l'observance du traitement entre les deux mesures. Ce délai rapproché de 3 mois correspond à la deuxième conclusion que nous avons dressée dans l'Article II, c'est à dire que la charge virale doit être contrôlée précocement car le fait de rester sous première ligne en étant en échec est responsable d'une surmortalité importante (Petersen et al., 2014).

3. Perspectives de recherche

3.1. Sur la délégation des tâches

La délégation des tâches, qui est dorénavant prônée par l'Organisation Mondiale de la Santé semble être une solution intéressante pour pallier le déficit de ressources humaines en Santé. Néanmoins, il reste encore de nombreuses lacunes dans le système de santé, et la délégation des tâches pour une décentralisation à un échelon plus fin que l'échelle du District de Santé - par exemple au travers d'agents communautaires pour la distribution des antirétroviraux, les visites et le dépistage à domicile - pourrait permettre d'atteindre des

populations qui sont pour une bonne partie toujours éloignées des hôpitaux de District. Le coût-efficacité de cette stratégie sera également un élément important à évaluer, pour ne pas négliger l'importance de la formation de personnels moins qualifiés pouvant assurer les tâches que les infirmiers ou autres cadres de santé n'auront plus le temps de prendre en charge, étant donné leur charge de travail augmentée par ailleurs.

3.2. Sur la prédiction de l'échec au traitement antirétroviral

Notre étude est la seule utilisant le gold-standard de la résistance au traitement antirétroviral pour valider la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives de différents critères de détection de l'échec. Il n'est plus besoin d'insister sur la recommandation de la charge virale pour ce faire, en revanche, peu de technologies dites *point of care* sont disponibles, comme nous l'avons développé en introduction (*paragraphe 1.8* Les obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral - *2)* Difficultés de suivi biologique des patients sous traitement antirétroviral*, page 67*) et une des seules techniques aisément déployables dans les pays à ressources limitées est le papier buvard qui permet une conservation plus aisée des prélèvements. En revanche, même si cette technique est efficace, les seuils de détection sont plus élevés que les mesures classiques (autour de 1000 copies par mL (Garrido et al., 2009)) et des discordances peuvent exister, raison pour laquelle l'OMS conseille de retenir le seuil de 5000 copies par mL et non pas de 1000 copies par mL pour la définition de l'échec virologique à partir de ces prélèvements. Pour cette raison, la réalisation de génotypes de résistances sur nos échantillons à partir du seuil de 1000 copies par mL, et la mesure de la charge virale au travers de la reconstitution de papiers buvards pourrait informer la légitimité du seuil de 5000 ou de 1000 copies par mL suivant la méthode utilisée.

3.3. Sur l'impact du genre sur l'efficacité du traitement antirétroviral

Comme nous l'avons développé dans la synthèse des travaux, la clé de voûte de l'analyse de l'impact du sexe sur l'efficacité du traitement antirétroviral est l'observance, pour laquelle il n'existe pas de gold-standard. Jusqu'ici, les études qui ont pris en compte l'observance l'ont fait généralement avec des marqueurs simplifiés (Boyer et al., 2010; DART Virology Group and Trial Team, 2006; Hawkins et al., 2011; Nachega et al., 2008; Toure et al., 2008). La généralisation et la standardisation de la mesure de l'observance sont nécessaires à la

compréhension de l'effet du sexe, mais de manière similaire, à celle d'autres effets limités à certains groupes. Notamment, de nouvelles méthodes de dosage pharmacologiques en cours de développement pourraient être profitables (Lamorde et al., 2014). Néanmoins, des études spécifiques sont nécessaires pour comprendre quels sont les mécanismes biologiques qui sous-tendent cette différence observée. En effet, si des concentrations semblables d'antirétroviraux chez les hommes et chez les femmes en Afrique subsaharienne produisent des effets différents, il pourrait être nécessaire de réaliser des adaptations de posologie. Les différences intrinsèques entre hommes et femmes (par exemple immunitaires, métaboliques, ou hormonales) pourraient expliquer nos conclusions. Les androgènes inhibent la fonction thymique, expliquant que les femmes puissent avoir une plus forte régénération des CD4 avant et après mise sous traitement. Mathad et collègues ont suggéré que les femmes présenteraient un profil plus favorable en ce qui concerne certaines molécules de l'inflammation (CD14s, LPS, CRP) avant la mise sous traitement. Leurs travaux ont également montré que les hommes et les femmes avaient une réponse différente au traitement pour ce qui concerne l'évolution de ces marqueurs (Mathad et al., 2014). Récemment, la piste de CCR5 a été explorée mais en dépit d'une différence entre hommes et femmes dans la présence de ce récepteur dans les ganglions lymphatiques, cette piste n'expliquait pas la différence dans les charges virales (Meditz et al., 2014).

3.4. Sur la prise en charge de routine

La réalisation de notre étude à l'hôpital de district de Mfou a permis de mettre en avant les forces et les faiblesses du système de dossier médical informatisé choisi pour équiper les CTA et les UPEC camerounais, ESOPE. La recherche sur les dossiers médicaux informatisés pour la prise en charge du VIH est en plein essort. En effet il est reconnu que les systèmes de dossiers papiers ne peuvent pas permettre d'obtenir des informations fiables sur des cohortes importantes de patients, et que la création de dossier médicaux informatisés est nécessaire (Tierney et al., 2010). Les technologies de l'information et de la communication, et notamment les dossier médicaux informatisés peuvent faciliter la prise en charge des patients vivant avec le VIH, et sont reconnus pour faciliter le passage à l'échelle dans les centres de soins primaires et permettre le suivi-évaluation des programmes (Blaya et al., 2010; Braitstein et al., 2009; Harries et al., 2010). De nombreux systèmes ont été décrits de manière complète, notamment un système basé

sur des écrans tactiles mis en place au Malawi et dont la mise en œuvre a permis de soulever successivement les différents écueils et solutions possibles (Douglas et al., 2010). Dans leur article, les auteurs explicitent les challenges, par exemple des sources de courant nécessaires, au travers de document pouvant guider les autres programmes existant. Dans cette étude, deux systèmes ont été considérés, l'un utilisant des opérateurs de saisie comme c'est le cas dans notre étude, et l'autre ou les professionnels de santé utilisent directement l'outil informatique. C'est cette dernière solution qui y a été choisie, et qui est la plus fréquemment rapportée dans la littérature. En effet, l'intérêt clinique des dossiers médicaux informatisés nécessite que les cliniciens aient la possibilité de les consulter en temps réel. Néanmoins, cette solution nécessite des investissements en infrastructures afin que tous les postes de consultation puissent en être équipés, des systèmes de générateurs électriques de secours, une connexion à internet ou à un réseau intranet fiable et sécurisé, et l'utilisation d'outils suffisamment ergonomiques pour permettre leur prise en main rapide par les cliniciens, qui n'ont souvent que peu de temps à consacrer à chaque consultation.

Comme nous l'avons constaté, et comme cela est rapporté dans de nombreuses études, la problématique de l'identifiant unique est un point clé (Douglas et al., 2010), de part la variabilité possible des noms et de leur orthographe, ainsi que des ouvertures successives de dossiers par un même patient. L'utilisation de documents officiels, comme la carte d'identité, n'est pas encore faisable, d'autant que tous les patients n'en possèdent pas et ne sera pas réalisable pour des problèmes de confidentialité tant que ce systèmes seront uniquement dévolus à la prise en charge du VIH et pas à la santé de manière transversale.

Un point important à souligner est que la clé de voûte de tels programmes est l'utilisation de logiciels en source libre, ainsi que les concertations successives pour faire évoluer les outils (Lober et al., 2008). Il est d'ailleurs bien mis en avant que cette solution est préférable à la perpétuelle ré-invention de nouvelles solutions informatiques sans prendre en compte les résultats issus d'autres programmes (Fraser et al., 2005). La contribution des cliniciens locaux est également impérative (Siika et al., 2005). Des expériences similaires à celle du Malawi, basées sur la saisie directe des données par les médecins et les infirmiers ont été mises en œuvre avec succès en Haïti (Fraser et al., 2004). Les données de la littérature soulignent la nécessité d'un programme pilote avant le passage à l'échelle, comme ce fut le cas entre le Morisot Medical Record System (Rotich et al., 2003) et l'AMPATH (Tierney et al., 2007) entre lesquels plusieurs tables rondes ont permis

de déterminer les informations à recueillir en obtenant une base de données consensus minimale. Cela souligne encore une fois l'importance de l'open source pour l'évolutivité des solutions. La translation et le passage à l'échelle de l'initiative menée à Haïti vers le Rwanda rural a dû comprendre l'ajout de nouvelles fonctionnalités et l'adaptation au contexte locale de celles existantes (Allen et al., 2006).

L'utilisation de dictionnaires avec des terminologies internationales (comme la Classification Internationale des Maladies, CIM-10) est importante pour l'interopérabilité, ce qui n'est pas le cas actuellement dans ESOPE, qui laisse une place trop importante à la saisie des données en champ libre.

Les résultats obtenus par ces programmes informatisés sont difficiles à évaluer, mais peuvent conduire à la recherche plus complète des informations recueillies par les cliniciens (Häyrinen et al., 2008). En outre, il peut être possible de se servir de ces données, en plus de leur utilité à des fins de suivi clinique et de suivi-évaluation des programmes, pour l'aide à la décision médicale dans à l'ère de l'evidence based medicine (Diero et al., 2004), et pour cibler les efforts de prévention et rationnaliser les moyens, par exemple dans un modèle permettant de prédire la ré-admission de patients dans les 30 prochains jours sur la base de leur dossier médical (Nijhawan et al., 2012).

Dans le domaine des technologies de l'information et de la communication, il est nécessaire, et possible de construire un outil de qualité, aux standards comparables à ceux du nord, à l'instar de ce qui a été souhaité à travers le projet DREAM (Nucita et al., 2009). En effet, puisque dans tous les cas la mise en œuvre de telles solutions impose un temps de formation non négligeable, et une évolution structurelle majeure, elles se doivent donc d'être durables.

Il est également nécessaire de mettre en œuvre des programmes permettant d'évaluer la qualité des données (Chan et al., 2010), et de publier les retours d'information de toutes les itiniatives, car, dans ce domaine, la littérature officielle est réputée parcellaire (Sørensen et al., 2008). L'évaluation de la perception des programmes par les patients et les cliniciens est également essentielle (Shachak and Reis, 2009).

L'évaluation de ces progammes doit également s'attacher à évaluer le temps qu'ils font gagner ou perdre. En effet un article qui évaluait de manière générale les dossiers

médicaux patients pour la prise en charge clinique hors VIH retrouvait des résultats différents suivant le type de système, sa localisation et l'utilisation par docteur ou infirmiers (Poissant et al., 2005). Dans le domaine de la prise en charge par les antirétroviraux, le Morisot Medical Record System retrouvait des visites des patients écourtées (-22 %), et un temps d'attente réduit pour ces derniers (-38 %), tandis que les personnels avaient plus de temps à consacrer à leurs activités personnelles (Rotich et al., 2003). La qualité des données doit également être évaluée, puisque, principalement en raison d'un manque de formation, les données évaluées par Forster et al avaient une qualité insuffisante pour tracer les perdus de vue (Forster et al., 2008).

Il est important de re-contextualiser la mise en œuvre des solutions informatiques, et de l'adapter au contexte et à l'organisation. En outre, il est important que les sytèmes puissent faire gagner du temps aux cliniciens, s'ils doivent l'adopter. Par exemple, il ne doit pas être dévolu aux cliniciens de saisir les informations biologiques, mais celles ci devraient pouvoir apparaître à leur intention, afin de leur faire gagner du temps (cf. logiciel Nadis © au Nord, par exemple). En outre, le lien avec la pharmacie permettrait d'informer les praticiens sur le taux de possession de médicaments qui est un indicateur reconnu d'observance. Le lien avec la pharmacie permettrait aussi d'informer les décideurs pour une meilleure gestion des stocks.

Figure 39. Vue d'une des onze pièces de stockage des dossiers médicaux à l'hôpital de jour de l'hôpital Central de Yaoundé

Au regard de toutes ces exigences, le logiciel ESOPE est donc une initiative intéressante, d'une ampleur remarquable dans les pays d'Afrique de l'Ouest et centrale, notamment parce qu'elle a été accompagnée d'un programme important de formation des personnels sur place, mais présente néanmoins plusieurs désavantages. En premier lieu, ce n'est pas une solution open source, ce qui engendre des difficultés à faire évoluer le logiciel, et ne permet pas la tenue de concertations avec les personnels de santé pour en faire plus qu'un outil de santé publique, un dossier médical informatisé. La gestion des dossiers papiers (Figure 39) étant un goulot d'étranglement critique de la prise en charge, il paraît important qu'elle soit dévolue à des personnels dédiés.

8 Bibliographie

Bibliographie

(283 références)

Addo, M.M., Altfeld, M., 2014. Sex-Based Differences in HIV Type 1 Pathogenesis. J. Infect. Dis. 209 Suppl 3, S86–92. doi:10.1093/infdis/jiu175

Aghokeng, A.F., Ewane, L., Awazi, B., Nanfack, A., Delaporte, E., Peeters, M., Zekeng, L., 2004. Evaluation of four simple/rapid assays and two fourth-generation ELISAs for the identification of HIV infection on a serum panel representing the HIV-1 group M genetic diversity in Cameroon. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 37, 1632–1640.

Aghokeng, A.F., Kouanfack, C., Eymard-Duvernay, S., Butel, C., Edoul, G.E., Laurent, C., Koulla-Shiro, S., Delaporte, E., Mpoudi-Ngolé, E., Peeters, M., 2013. Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. Journal of the International AIDS Society 16, 18004.

Aghokeng, A.F., Mpoudi-Ngolé, E., Dimodi, H., Atem-Tambe, A., Tongo, M., Butel, C., Delaporte, E., Peeters, M., 2009. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. PLoS ONE 4, e7702. doi:10.1371/journal.pone.0007702

Al-Dakkak, I., Patel, S., McCann, E., Gadkari, A., Prajapati, G., Maiese, E.M., 2013. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS Care 25, 400–414. doi:10.1080/09540121.2012.712667

Allen, C., Manyika, P., Jazayeri, D., Rich, M., Lesh, N., Fraser, H., 2006. Rapid deployment of electronic medical records for ARV rollout in rural Rwanda. AMIA Annu Symp Proc 840.

Alvarez-Muñoz, M.T., Zaragoza-Rodríguez, S., Rojas-Montes, O., Palacios-Saucedo, G., Vázquez-Rosales, G., Gómez-Delgado, A., Torres, J., Muñoz, O., 2005. High correlation of human immunodeficiency virus type-1 viral load measured in dried-blood spot samples and in plasma under different storage conditions. Arch. Med. Res. 36, 382–386. doi:10.1016/j.arcmed.2005.03.010

ANRS, 2001. L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte d'Ivoire. Évaluation de l'Initiative Onusida/ministère de la Santé publique. Aspects économiques, sociaux, et comportementaux.

ANRS, 2014. ANRS-AC11: resistance group. Genotype Interpretation: nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors 1.

ANRS, n.d. HIV French Resistance - HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms [WWW Document]. hivfrenchresistance.org. URL http://www.hivfrenchresistance.org/2012/tab1.html (accessed 10.5.13).

Anude, C.J., Eze, E., Onyegbutulem, H.C., Charurat, M., Etiebet, M.-A., Ajayi, S., Dakum, P., Akinwande, O., Beyrer, C., le Abimiku, A., Blattner, W., 2013. Immunovirologic outcomes and immunovirologic discordance among adults alive and on antiretroviral

therapy at 12 months in Nigeria. BMC Infect. Dis. 13, 1–1. doi:10.1186/1471-2334-13-113

Assefa, Y., Kiflie, A., Tekle, B., Mariam, D.H., Laga, M., Van Damme, W., 2012. Effectiveness and acceptability of delivery of antiretroviral treatment in health centres by health officers and nurses in Ethiopia. J Health Serv Res Policy 17, 24–29. doi:10.1258/jhsrp.2011.010135

Assefa, Y., Pillay, Y., Van Damme, W., 2014. Commentary: Operational Guidance in the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines. AIDS 28 Suppl 2, S171–3. doi:10.1097/QAD.0000000000000233

Auld, A.F., Mbofana, F., Shiraishi, R.W., Sanchez, M., Alfredo, C., Nelson, L.J., Ellerbrock, T., 2011. Four-Year Treatment Outcomes of Adult Patients Enrolled in Mozambique's Rapidly Expanding Antiretroviral Therapy Program. PLoS ONE 6, e18453. doi:10.1371/journal.pone.0018453.t002

Ayouba, A., Mauclère, P., Martin, P.M., Cunin, P., Mfoupouendoun, J., Njinku, B., Souquières, S., Simon, F., 2001. HIV-1 group O infection in Cameroon, 1986 to 1998. Emerging Infectious Diseases 7, 466–467. doi:10.3201/eid0703.010321

Ayouba, A., Souquières, S., Njinku, B., Martin, P.M., Müller-Trutwin, M.C., Roques, P., Barré-Sinoussi, F., Mauclère, P., Simon, F., Nerrienet, E., 2000. HIV-1 group N among HIV-1-seropositive individuals in Cameroon. AIDS 14, 2623–2625.

Babigumira, J.B., Castelnuovo, B., Lamorde, M., Kambugu, A., Stergachis, A., Easterbrook, P., Garrison, L.P., 2009. Potential impact of task-shifting on costs of antiretroviral therapy and physician supply in Uganda. BMC Health Serv Res 9, 192. doi:10.1186/1472-6963-9-192

Baine, S.O., Kasangaki, A., 2014. A scoping study on task shifting; the case of Uganda. BMC Health Serv Res 14, 184. doi:10.1186/1472-6963-14-184

Baral, S., Beyrer, C., Muessig, K., Poteat, T., Wirtz, A.L., Decker, M.R., Sherman, S.G., Kerrigan, D., 2012. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 12, 538–549. doi:10.1016/S1473-3099(12)70066-X

Baral, S.D., Poteat, T., Strömdahl, S., Wirtz, A.L., Guadamuz, T.E., Beyrer, C., 2013. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 13, 214–222. doi:10.1016/S1473-3099(12)70315-8

Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220, 868–871.

Barth, R.E., Wensing, A.M., Tempelman, H.A., Moraba, R., Schuurman, R., Hoepelman, A.I., 2008. Rapid accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated resistance: evidence of transmitted resistance in rural South Africa. AIDS 22, 2210–2212. doi:10.1097/QAD.0b013e328313bf87

Bastard, M., Fall, M.B.K., Lanièce, I., Taverne, B., Desclaux, A., Ecochard, R., Sow, P.S., Delaporte, E., Etard, J.-F., 2011. Revisiting long-term adherence to highly active antiretroviral therapy in Senegal using latent class analysis. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 57, 55–61. doi:10.1097/QAI.0b013e318211b43b

Bedelu, M., Ford, N., Hilderbrand, K., Reuter, H., 2007. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. J. Infect. Dis. 196 Suppl 3, S464–8. doi:10.1086/521114

Bemelmans, M., Van Den Akker, T., Ford, N., Philips, M., Zachariah, R., Harries, A., Schouten, E., Hermann, K., Mwagomba, B., Massaquoi, M., 2010. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. Trop. Med. Int. Health 15, 1413–1420. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02649.x

Beyrer, C., Baral, S.D., van Griensven, F., Goodreau, S.M., Chariyalertsak, S., Wirtz, A.L., Brookmeyer, R., 2012. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. Lancet 380, 367–377. doi:10.1016/S0140-6736(12)60821-6

Bélec, L., 2007. Transmission sexuelle de l'infection par le VIH.

Bila, B., Egrot, M., 2009. Gender asymmetry in healthcare-facility attendance of people living with HIV/AIDS in Burkina Faso. Social Science & Medicine 69, 854–861. doi:10.1016/j.socscimed.2009.05.035

Blaya, J.A., Fraser, H.S.F., Holt, B., 2010. E-health technologies show promise in developing countries. Health Aff (Millwood) 29, 244–251. doi:10.1377/hlthaff.2009.0894

Bolton-Moore, C., Mubiana-Mbewe, M., Cantrell, R.A., Chintu, N., Stringer, E.M., Chi, B.H., Sinkala, M., Kankasa, C., Wilson, C.M., Wilfert, C.M., Mwango, A., Levy, J., Abrams, E.J., Bulterys, M., Stringer, J.S.A., 2007. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. JAMA 298, 1888–1899. doi:10.1001/jama.298.16.1888

Boullé, C., Kouanfack, C., Laborde-Balen, G., Aghokeng, A.F., Boyer, S., Carrieri, M.P., Kazé, S., Mben, J.-M., Dontsop, M., Spire, B., Peeters, M., Mpoudi-Ngolé, E., Delaporte, E., Laurent, C., Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group, 2013a. Prediction of HIV drug resistance based on virologic, immunologic, clinical, and/or adherence criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. Clin. Infect. Dis. 57, 604–607. doi:10.1093/cid/cit323

Boullé, C., Kouanfack, C., Laborde-Balen, G., Carrieri, M.P., Dontsop, M., Boyer, S., Aghokeng, A.F., Spire, B., Koulla-Shiro, S., Delaporte, E., Laurent, C., for the Stratall ANRSESTHER Study Group, 2013b. Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. doi:10.1097/QAI.0b013e318285f7b6

Bourgeois, A., Laurent, C., Mougnutou, R., Nkoué, N., Lactuock, B., Ciaffi, L., Liégeois, F., Andrieux-Meyer, I., Zekeng, L., Calmy, A., Mpoudi-Ngolé, E., Delaporte, E., 2005. Field assessment of generic antiretroviral drugs: a prospective cohort study in Cameroon. Antivir. Ther. (Lond.) 10, 335–341.

Boyer, S., 2010. Décentralisation Et Performance Des Services de Prise en Charge Des Personnes Vivant Avec Le VIH/SIDA Dans Les Pays À Faibles Ressources.

Boyer, S., Eboko, F., Camara, M., Abé, C., Nguini, M.E.O., Koulla-Shiro, S., Moatti, J.-P., 2010. Scaling up access to antiretroviral treatment for HIV infection: the impact of decentralization of healthcare delivery in Cameroon. AIDS 24 Suppl 1, S5–15. doi:10.1097/01.aids.0000366078.45451.46

Braitstein, P., Boulle, A., Nash, D., Brinkhof, M.W.G., Dabis, F., Laurent, C., Schechter, M., Tuboi, S.H., Sprinz, E., Miotti, P., Hosseinipour, M., May, M., Egger, M., Bangsberg, D.R., Low, N., Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) study group, 2008. Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multicenter collaboration. J Womens Health (Larchmt) 17, 47–55. doi:10.1089/jwh.2007.0353

Braitstein, P., Brinkhof, M.W.G., Dabis, F., Schechter, M., Boulle, A., Miotti, P., Wood, R., Laurent, C., Sprinz, E., Seyler, C., Bangsberg, D.R., Balestre, E., Sterne, J.A.C., May, M., Egger, M., Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration, ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups, 2006. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. Lancet 367, 817–824. doi:10.1016/S0140-6736(06)68337-2

Braitstein, P., Einterz, R.M., Sidle, J.E., Kimaiyo, S., Tierney, W., 2009. "Talkin' about a revolution": How electronic health records can facilitate the scale-up of HIV care and treatment and catalyze primary care in resource-constrained settings. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 52 Suppl 1, S54–7. doi:10.1097/QAI.0b013e3181bbcb67

Brennan, A.T., Long, L., Maskew, M., Sanne, I., Jaffray, I., MacPhail, P., Fox, M.P., 2011. Outcomes of stable HIV-positive patients down-referred from a doctor-managed antiretroviral therapy clinic to a nurse-managed primary health clinic for monitoring and treatment. AIDS 25, 2027–2036. doi:10.1097/QAD.0b013e32834b6480

Buvé, A., Bishikwabo-Nsarhaza, K., Mutangadura, G., 2002. The spread and effect of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa. Lancet 359, 2011–2017. doi:10.1016/S0140-6736(02)08823-2

Campbell, J.I., Ruano, A.L., Samayoa, B., Estrado Muy, D.L., Arathoon, E., Young, B., 2010. Adherence to antiretroviral therapy in an urban, free-care HIV clinic in Guatemala City, Guatemala. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) 9, 390–395. doi:10.1177/1545109710369028

Chakrapani, V., Newman, P.A., Shunmugam, M., Kurian, A.K., Dubrow, R., 2009. Barriers to free antiretroviral treatment access for female sex workers in Chennai, India. AIDS Patient Care STDS 23, 973–980. doi:10.1089/apc.2009.0035

Chan, K.S., Fowles, J.B., Weiner, J.P., 2010. Review: electronic health records and the reliability and validity of quality measures: a review of the literature. Med Care Res Rev 67, 503–527. doi:10.1177/1077558709359007

Chang, L.W., Alamo, S., Guma, S., Christopher, J., Suntoke, T., Omasete, R., Montis, J.P., Quinn, T.C., Juncker, M., Reynolds, S.J., 2009. Two-year virologic outcomes of an alternative AIDS care model: evaluation of a peer health worker and nurse-staffed community-based program in Uganda. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 50, 276–282. doi:10.1097/QAI.0b013e3181988375

Chang, L.W., Harris, J., Humphreys, E., 2010. Optimal monitoring strategies for guiding when to switch first-line antiretroviral therapy regimens for treatment failure in adults and adolescents living with HIV in low-resource settings. Cochrane Database Syst Rev CD008494. doi:10.1002/14651858.CD008494

Charneau, P., Borman, A.M., Quillent, C., Guétard, D., Chamaret, S., Cohen, J., Rémy, G., Montagnier, L., Clavel, F., 1994. Isolation and envelope sequence of a highly divergent

HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. Virology 205, 247–253. doi:10.1006/viro.1994.1640

Charpentier, C., Talla, F., Nguepi, E., Si-Mohamed, A., Bélec, L., 2011. Virological Failure and HIV Type 1 Drug Resistance Profiles Among Patients Followed-up in Private Sector, Douala, Cameroon. AIDS Research and Human Retroviruses 27, 221–230. doi:10.1089/aid.2010.0103

Charurat, M., Oyegunle, M., Benjamin, R., Habib, A., Eze, E., Ele, P., Ibanga, I., Ajayi, S., Eng, M., Mondal, P., Gebi, U., Iwu, E., Etiebet, M.-A., Abimiku, A., Dakum, P., Farley, J., Blattner, W., 2010. Patient retention and adherence to antiretrovirals in a large antiretroviral therapy program in Nigeria: a longitudinal analysis for risk factors. PLoS ONE 5, e10584. doi:10.1371/journal.pone.0010584

Chen, S.C.-C., Yu, J.K.-L., Harries, A.D., Bong, C.-N., Kolola-Dzimadzi, R., Tok, T.-S., King, C.-C., Wang, J.-D., 2008. Increased mortality of male adults with AIDS related to poor compliance to antiretroviral therapy in Malawi. Trop. Med. Int. Health 13, 513–519. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02029.x

Coetzee, D., Hildebrand, K., Boulle, A., Maartens, G., Louis, F., Labatala, V., Reuter, H., Ntwana, N., Goemaere, E., 2004. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. AIDS 18, 887–895.

Cohen, R., Lynch, S., Bygrave, H., Eggers, E., Vlahakis, N., Hilderbrand, K., Knight, L., Pillay, P., Saranchuk, P., Goemaere, E., Makakole, L., Ford, N., 2009. Antiretroviral treatment outcomes from a nurse-driven, community-supported HIV/AIDS treatment programme in rural Lesotho: observational cohort assessment at two years. Journal of the International AIDS Society 12, 23. doi:10.1186/1758-2652-12-23

Cooper, D., Cahn, P., Lewin, S., Kaldor, J., McClure, C., Kort, R., Boyd, M., 2007. The Sydney Declaration: a call to scale up research. Lancet 370, 7–8. doi:10.1016/S0140-6736(07)61024-1

Cornell, M., Myer, L., Kaplan, R., Bekker, L.-G., Wood, R., 2009. The impact of gender and income on survival and retention in a South African antiretroviral therapy programme. Trop. Med. Int. Health 14, 722–731. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02290.x

Cornell, M., Schomaker, M., Garone, D.B., Giddy, J., Hoffmann, C.J., Lessells, R., Maskew, M., Prozesky, H., Wood, R., Johnson, L.F., Egger, M., Boulle, A., Myer, L., International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS Southern Africa Collaboration, 2012. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. PLoS Med. 9, e1001304. doi:10.1371/journal.pmed.1001304

Dabis, F., Bazin, B., Delfraissy, J.-F., 2011. Implementation and operational research in francophone Africa. Introduction. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 57 Suppl 1, S1–2. doi:10.1097/QAI.0b013e31822272c0

Dagnra, A.Y., Vidal, N., Mensah, A., Patassi, A., Aho, K., Salou, M., Monleau, M., Prince-David, M., Singo, A., Pitche, P., Delaporte, E., Peeters, M., 2011. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lomé, Togo. Journal of the International AIDS Society 14, 30. doi:10.1186/1758-2652-14-30

DART Virology Group and Trial Team, 2006. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in

Africa. AIDS 20, 1391–1399. doi:10.1097/01.aids.0000233572.59522.45

Datay, M.I., Boulle, A., Mant, D., Yudkin, P., 2010. Associations with virologic treatment failure in adults on antiretroviral therapy in South Africa. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 54, 489–495. doi:10.1097/QAI.0b013e3181d91788

De Beaudrap, P., Thiam, M., Diouf, A., Touré Kane, C., Ngom-Guèye, N.F., Vidal, N., Mboup, S., Ndoye, I., Sow, P.S., Delaporte, E., ANRS 1215 Study Group, 2013. Risk of virological failure and drug resistance during first and second-line antiretroviral therapy in a 10-year cohort in Senegal: results from the ANRS 1215 cohort. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 62, 381–387. doi:10.1097/QAI.0b013e31827a2a7a

De Leys, R., Vanderborght, B., Vanden Haesevelde, M., Heyndrickx, L., van Geel, A., Wauters, C., Bernaerts, R., Saman, E., Nijs, P., Willems, B., 1990. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. J. Virol. 64, 1207–1216.

Department of Health and Human Services, 2011. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.

Department of Health and Human Services, Services, H., 2011. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

Desclaux, A., Ciss, M., Taverne, B., Sow, P.S., Egrot, M., Faye, M.A., Lanièce, I., Sylla, O., Delaporte, E., Ndoye, I., 2003. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. AIDS 17 Suppl 3, S95–101.

Diaw, P.A., Daneau, G., Coly, A.A., Ndiaye, B.P., Wade, D., Camara, M., Mboup, S., Kestens, L., Dieye, T.N., 2011. Multisite evaluation of a point-of-care instrument for CD4(+) T-cell enumeration using venous and finger-prick blood: the PIMA CD4. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 58, e103–11. doi:10.1097/QAI.0b013e318235b378

Diero, L., Stiffler, T., Einterz, R.M., Tierney, W.M., 2004. Can data from an electronic medical record identify which patients with pneumonia have Pneumocystis carinii Infection? Int J Med Inform 73, 743–750. doi:10.1016/j.ijmedinf.2004.07.002

Djomand, G., Roels, T., Ellerbrock, T., Hanson, D., Diomande, F., Monga, B., Maurice, C., Nkengasong, J., Konan-Koko, R., Kadio, A., Wiktor, S., Lackritz, E., Saba, J., Chorba, T., 2003. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Côte d'Ivoire. AIDS 17 Suppl 3, S5–15.

Dolan, K., Kite, B., Black, E., Aceijas, C., Stimson, G.V., Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among Injecting Drug Users in Developing and Transitional Countries, 2007. HIV in prison in low-income and middle-income countries. Lancet Infect Dis 7, 32–41. doi:10.1016/S1473-3099(06)70685-5

Douglas, G.P., Gadabu, O.J., Joukes, S., Mumba, S., McKay, M.V., Ben-Smith, A., Jahn, A., Schouten, E.J., Landis Lewis, Z., van Oosterhout, J.J., Allain, T.J., Zachariah, R., Berger, S.D., Harries, A.D., Chimbwandira, F., 2010. Using touchscreen electronic medical record systems to support and monitor national scale-up of antiretroviral therapy in Malawi. PLoS Med. 7. doi:10.1371/journal.pmed.1000319

Dunkle, K.L., Jewkes, R.K., Brown, H.C., Gray, G.E., McIntryre, J.A., Harlow, S.D., 2004. Gender-based violence, relationship power, and risk of HIV infection in women attending antenatal clinics in South Africa. The Lancet 363, 1415–1421. doi:10.1016/S0140-6736(04)16098-4

Eholie, S.P., Vella, S., Anglaret, X., 2014. Commentary: Antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings--from 'when to start' to 'when not to start'. AIDS 28 Suppl 2, S101–4. doi:10.1097/QAD.0000000000000237

El-Khatib, Z., Ekstrom, A.M., Ledwaba, J., Mohapi, L., Laher, F., Karstaedt, A., Charalambous, S., Petzold, M., Katzenstein, D., Morris, L., 2010. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. AIDS 24, 1679–1687. doi:10.1097/QAD.0b013e32833a097b

Ellrodt, A., Barré-Sinoussi, F., Le Bras, P., Nugeyre, M.T., Palazzo, L., Rey, F., Brun-Vezinet, F., Rouzioux, C., Segond, P., Caquet, R., 1984. Isolation of human T-lymphotropic retrovirus (LAV) from Zairian married couple, one with AIDS, one with prodromes. Lancet 1, 1383–1385.

European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV, 1992. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. BMJ 304, 809–813.

Fairall, L., Bachmann, M.O., Lombard, C., Timmerman, V., Uebel, K., Zwarenstein, M., Boulle, A., Georgeu, D., Colvin, C.J., Lewin, S., Faris, G., Cornick, R., Draper, B., Tshabalala, M., Kotze, E., van Vuuren, C., Steyn, D., Chapman, R., Bateman, E., 2012. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. Lancet 380, 889–898. doi:10.1016/S0140-6736(12)60730-2

Faria, N.R., Rambaut, A., Suchard, M.A., Baele, G., Bedford, T., Ward, M.J., Tatem, A.J., Sousa, J.D., Arinaminpathy, N., Pépin, J., Posada, D., Peeters, M., Pybus, O.G., Lemey, P., 2014. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 346, 56–61. doi:10.1126/science.1256739

Ferradini, L., Jeannin, A., Pinoges, L., Izopet, J., Odhiambo, D., Mankhambo, L., Karungi, G., Szumilin, E., Balandine, S., Fedida, G., Carrieri, M.P., Spire, B., Ford, N., Tassie, J.-M., Guerin, P.J., Brasher, C., 2006. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. Lancet 367, 1335–1342. doi:10.1016/S0140-6736(06)68580-2

Fiscus, S.A., Brambilla, D., Grosso, L., Schock, J., Cronin, M., 1998. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma by using blood dried on filter paper. J. Clin. Microbiol. 36, 258–260.

Fiscus, S.A., Cheng, B., Crowe, S.M., Demeter, L., Jennings, C., Miller, V., Respess, R., Stevens, W., Forum for Collaborative HIV Research Alternative Viral Load Assay Working Group, 2006. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. PLoS Med. 3, e417. doi:10.1371/journal.pmed.0030417

Forster, M., Bailey, C., Brinkhof, M.W.G., Graber, C., Boulle, A., Spohr, M., Balestre, E., May, M., Keiser, O., Jahn, A., Egger, M., ART-LINC collaboration of International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS, 2008. Electronic medical record systems, data quality and loss to follow-up: survey of antiretroviral therapy programmes in resource-limited settings. Bull. World Health Organ. 86, 939–947.

Fox, M.P., Cutsem, G.V., Giddy, J., Maskew, M., Keiser, O., Prozesky, H., Wood, R., Hernán, M.A., Sterne, J.A.C., Egger, M., Boulle, A., IeDEA-SA collaboration, 2012. Rates and predictors of failure of first-line antiretroviral therapy and switch to second-line ART in South Africa. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 60, 428–437. doi:10.1097/QAI.0b013e3182557785

Fraser, H.S.F., Biondich, P., Moodley, D., Choi, S., Mamlin, B.W., Szolovits, P., 2005. Implementing electronic medical record systems in developing countries. Inform Prim Care 13, 83–95.

Fraser, H.S.F., Jazayeri, D., Nevil, P., Karacaoglu, Y., Farmer, P.E., Lyon, E., Fawzi, M.K.C.S., Leandre, F., Choi, S.S., Mukherjee, J.S., 2004. An information system and medical record to support HIV treatment in rural Haiti. BMJ 329, 1142–1146. doi:10.1136/bmj.329.7475.1142

Friedman-Kien, A.E., 1981. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. J. Am. Acad. Dermatol. 5, 468–471.

Fulton, B.D., Scheffler, R.M., Sparkes, S.P., Auh, E.Y., Vujicic, M., Soucat, A., 2011. Health workforce skill mix and task shifting in low income countries: a review of recent evidence. Hum Resour Health 9, 1. doi:10.1186/1478-4491-9-1

Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R.M., Blaschke, T.F., 2004. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 44, 499–523. doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453

Gardner, E.M., McLees, M.P., Steiner, J.F., del Rio, C., Burman, W.J., 2011. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. Clin. Infect. Dis. 52, 793–800. doi:10.1093/cid/ciq243

Garrido, C., Zahonero, N., Corral, A., Arredondo, M., Soriano, V., de Mendoza, C., 2009. Correlation between human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA measurements obtained with dried blood spots and those obtained with plasma by use of Nuclisens EasyQ HIV-1 and Abbott RealTime HIV load tests. J. Clin. Microbiol. 47, 1031–1036. doi:10.1128/JCM.02099-08

Gilks, C.F., Crowley, S., Ekpini, R., Gove, S., Perriens, J., Souteyrand, Y., Sutherland, D., Vitoria, M., Guerma, T., De Cock, K., 2006. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. Lancet 368, 505–510. doi:10.1016/S0140-6736(06)69158-7

Glynn, J.R., Caraël, M., Auvert, B., Kahindo, M., Chege, J., Musonda, R., Kaona, F., Buvé, A., Study Group on the Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities, 2001. Why do young women have a much higher prevalence of HIV than young men? A study in Kisumu, Kenya and Ndola, Zambia. AIDS 15 Suppl 4, S51–60.

Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A., Saxon, A., 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N. Engl. J. Med. 305, 1425–1431. doi:10.1056/NEJM198112103052401

Gray, J., 2010. Global health experts seek to transform programs through implementation science. Global Health Matters Newsletter 9.

Gsponer, T., Petersen, M., Egger, M., Phiri, S., Maathuis, M.H., Boulle, A., Musondad, P., Tweya, H., Peter, K., Chi, B.H., Keiser, O., IeDEA Southern Africa, 2012. The causal

effect of switching to second-line ART in programmes without access to routine viral load monitoring. AIDS 26, 57–65. doi:10.1097/QAD.0b013e32834e1b5f

Gupta, R.K., Hill, A., Sawyer, A.W., Cozzi-Lepri, A., Wyl, von, V., Yerly, S., Lima, V.D., Günthard, H.F., Gilks, C., Pillay, D., 2009. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 9, 409–417. doi:10.1016/S1473-3099(09)70136-7

Hamers, R.L., Sawyer, A.W., Tuohy, M., Stevens, W.S., Rinke de Wit, T.F., Hill, A.M., ART-A Consortium, 2012. Cost-effectiveness of laboratory monitoring for management of HIV treatment in sub-Saharan Africa: a model-based analysis. AIDS 26, 1663–1672. doi:10.1097/QAD.0b013e3283560678

Hamers, R.L., Sigaloff, K.C.E., Kityo, C., Mugyenyi, P., de Wit, T.F.R., 2013. Emerging HIV-1 drug resistance after roll-out of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. Current Opinion in HIV and AIDS 8, 19–26. doi:10.1097/COH.0b013e32835b7f94

Hamers, R.L., Smit, P.W., Stevens, W., Schuurman, R., Rinke de Wit, T.F., 2009. Dried fluid spots for HIV type-1 viral load and resistance genotyping: a systematic review. Antivir. Ther. (Lond.) 14, 619–629.

Harries, A.D., Zachariah, R., Lawn, S.D., Rosen, S., 2010. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. Trop. Med. Int. Health 15 Suppl 1, 70–75. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02506.x

Hassan, A.S., Nabwera, H.M., Mwaringa, S.M., Obonyo, C.A., Sanders, E.J., Rinke de Wit, T.F., Cane, P.A., Berkley, J.A., 2014. HIV-1 virologic failure and acquired drug resistance among first-line antiretroviral experienced adults at a rural HIV clinic in coastal Kenya: a cross-sectional study. AIDS Res Ther 11, 9. doi:10.1186/1742-6405-11-9

Hawkins, C., Chalamilla, G., Okuma, J., Spiegelman, D., Hertzmark, E., Aris, E., Ewald, T., Mugusi, F., Mtasiwa, D., Fawzi, W., 2011. Sex differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in an urban Tanzanian setting. AIDS 25, 1189–1197. doi:10.1097/QAD.0b013e3283471deb

Häyrinen, K., Saranto, K., Nykänen, P., 2008. Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of the research literature. Int J Med Inform 77, 291–304. doi:10.1016/j.ijmedinf.2007.09.001

Hemelaar, J., Gouws, E., Ghys, P.D., Osmanov, S., WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation, 2011. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. AIDS 25, 679–689. doi:10.1097/QAD.0b013e328342ff93

Heuverswyn, F., Peeters, M., 2007. The origins of HIV and implications for the global epidemic. Curr Infect Dis Rep 9, 338–346. doi:10.1007/s11908-007-0052-x

Hosseinipour, M.C., van Oosterhout, J.J.G., Weigel, R., Phiri, S., Kamwendo, D., Parkin, N., Fiscus, S.A., Nelson, J.A.E., Eron, J.J., Kumwenda, J., 2009. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. AIDS 23, 1127–1134. doi:10.1097/QAD.0b013e32832ac34e

Hugonnet, S., Mosha, F., Todd, J., Mugeye, K., Klokke, A., Ndeki, L., Ross, D., Grosskurth, H., Hayes, R., 2002. Incidence of HIV infection in stable sexual

partnerships: a retrospective cohort study of 1802 couples in Mwanza Region, Tanzania. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 30, 73–80.

Humphreys, C.P., Wright, J., Walley, J., Mamvura, C.T., Bailey, K.A., Ntshalintshali, S.N., West, R.M., Philip, A., 2010. Nurse led, primary care based antiretroviral treatment versus hospital care: a controlled prospective study in Swaziland. BMC Health Serv Res 10, 229. doi:10.1186/1472-6963-10-229

Institut National de la Statistique, 2005. Enquête Démographique et de Santé 2004 1–479.

Institut National de la Statistique, 2012. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples 2011 1–576.

Iwu, E.N., Holzemer, W.L., 2014. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. AIDS Care 26, 42–52. doi:10.1080/09540121.2013.793278

Jaffar, S., Lazarus, J.V., Onyebujoh, P., Chakaya, J., Garrib, A., Mwaba, P., Mboup, S., Bellis, K., Egwaga, S., Corrah, T., Coutinho, A., 2010. Health services strengthening in Africa--research is a key component. Trop. Med. Int. Health 15, 1270–1273. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02626.x

Jewkes, R.K., Dunkle, K., Nduna, M., Shai, N., 2010. Intimate partner violence, relationship power inequity, and incidence of HIV infection in young women in South Africa: a cohort study. Lancet 376, 41–48. doi:10.1016/S0140-6736(10)60548-X

Johnston, V., Fielding, K.L., Charalambous, S., Churchyard, G., Phillips, A., Grant, A.D., 2012. Outcomes following virological failure and predictors of switching to second-line antiretroviral therapy in a South African treatment program. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 61, 370–380. doi:10.1097/QAI.0b013e318266ee3f

Kalichman, S.C., Williams, E.A., Cherry, C., Belcher, L., Nachimson, D., 1998. Sexual coercion, domestic violence, and negotiating condom use among low-income African American women. J Womens Health 7, 371–378.

Kantor, R., Diero, L., Delong, A., Kamle, L., Muyonga, S., Mambo, F., Walumbe, E., Emonyi, W., Chan, P., Carter, E.J., Hogan, J., Buziba, N., 2009. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. Clin. Infect. Dis. 49, 454–462. doi:10.1086/600396

Kantor, R., Zijenah, L.S., Shafer, R.W., Mutetwa, S., Johnston, E., Lloyd, R., Lieven, von, A., Israelski, D., Katzenstein, D.A., 2002. HIV-1 subtype C reverse transcriptase and protease genotypes in Zimbabwean patients failing antiretroviral therapy. AIDS Research and Human Retroviruses 18, 1407–1413. doi:10.1089/088922202320935483

Katzenstein, D., Koulla-Shiro, S., Laga, M., Moatti, J.-P., 2010. Learning and doing: operational research and access to HIV treatment in Africa. AIDS 24 Suppl 1, S1–4. doi:10.1097/01.aids.0000366077.37827.0a

Keiser, O., MacPhail, P., Boulle, A., Wood, R., Schechter, M., Dabis, F., Sprinz, E., Egger, M., ART-LINC Collaboration of the International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA), 2009a. Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. Trop. Med. Int. Health 14, 1220–1225. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02338.x

Keiser, O., Tweya, H., Boulle, A., Braitstein, P., Schechter, M., Brinkhof, M.W.G., Dabis,

F., Tuboi, S., Sprinz, E., Pujades-Rodriguez, M., Calmy, A., Kumarasamy, N., Nash, D., Jahn, A., MacPhail, P., Lüthy, R., Wood, R., Egger, M., 2009b. Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring 23, 1867–1874. doi:10.1097/QAD.0b013e32832e05b2

Keiser, O., Tweya, H., Braitstein, P., Dabis, F., MacPhail, P., Boulle, A., Nash, D., Wood, R., Lüthi, R., Brinkhof, M.W.G., Schechter, M., Egger, M., ART-LINC of IeDEA Study Group, 2010. Mortality after failure of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. Trop. Med. Int. Health 15, 251–258. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02445.x

Kigozi, I.M., Dobkin, L.M., Martin, J.N., Geng, E.H., Muyindike, W., Emenyonu, N.I., Bangsberg, D.R., Hahn, J.A., 2009. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 52, 280–289. doi:10.1097/QAI.0b013e3181ab6eab

Kipp, W., Alibhai, A., Saunders, L.D., Senthilselvan, A., Kaler, A., Konde-Lule, J., Okech-Ojony, J., Rubaale, T., 2010. Gender differences in antiretroviral treatment outcomes of HIV patients in rural Uganda. AIDS Care 22, 271–278. doi:10.1080/09540120903193625

Kober, K., Van Damme, W., 2004. Scaling up access to antiretroviral treatment in southern Africa: who will do the job? Lancet 364, 103–107. doi:10.1016/S0140-6736(04)16597-5

Kouanfack, C., 2009. Accès au traitement antirétroviral en Afrique : le cas du Cameroun.

Kouanfack, C., Montavon, C., Laurent, C., Aghokeng, A., Kenfack, A., Bourgeois, A., Koulla-Shiro, S., Mpoudi-Ngolé, E., Peeters, M., Delaporte, E., 2009. Low Levels of Antiretroviral-Resistant HIV Infection in a Routine Clinic in Cameroon that Uses the World Health Organization (WHO) Public Health Approach to Monitor Antiretroviral Treatment and Adequacy with the WHO Recommendation for Second-Line Treatment. Clin. Infect. Dis. 48, 1318–1322. doi:10.1086/597779

Kranzer, K., Ford, N., 2011. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review. Trop. Med. Int. Health 16, 1297–1313. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02828.x

Kranzer, K., Lewis, J.J., Ford, N., Zeinecker, J., Orrell, C., Lawn, S.D., Bekker, L.-G., Wood, R., 2010. Treatment interruption in a primary care antiretroviral therapy program in South Africa: cohort analysis of trends and risk factors. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 55, e17–23. doi:10.1097/QAI.0b013e3181f275fd

Lamorde, M., Fillekes, Q., Sigaloff, K., Kityo, C., Buzibye, A., Kayiwa, J., Merry, C., Nakatudde-Katumba, L., Burger, D., de Wit, T.F.R., 2014. Therapeutic drug monitoring of nevirapine in saliva in Uganda using high performance liquid chromatography and a low cost thin-layer chromatography technique. BMC Infect. Dis. 14, 473. doi:10.1186/1471-2334-14-473

Landon, B.E., Wilson, I.B., McInnes, K., Landrum, M.B., Hirschhorn, L.R., Marsden, P.V., Cleary, P.D., 2005. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. Arch. Intern. Med. 165, 1133–1139. doi:10.1001/archinte.165.10.1133

Larson, B., Schnippel, K., Ndibongo, B., Long, L., Fox, M.P., Rosen, S., 2012. How to estimate the cost of point-of-care CD4 testing in program settings: an example using

the Alere Pima Analyzer in South Africa. PLoS ONE 7, e35444. doi:10.1371/journal.pone.0035444

Laurent, C., 2011. Commentary: Scaling up HIV treatment in resource-limited countries: The challenge of staff shortages. J Public Health Pol 32, 211–218. doi:10.1057/jphp.2011.8

Laurent, C., Diakhaté, N., Gueye, N.F.N., Touré, M.A., Sow, P.S., Faye, M.A., Gueye, M., Lanièce, I., Touré Kane, C., Liégeois, F., Vergne, L., Mboup, S., Badiane, S., Ndoye, I., Delaporte, E., 2002. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. AIDS 16, 1363–1370.

Laurent, C., Kouanfack, C., Koulla-Shiro, S., Nkoué, N., Bourgeois, A., Calmy, A., Lactuock, B., Nzeusseu, V., Mougnutou, R., Peytavin, G., Liégeois, F., Nerrienet, E., Tardy, M., Peeters, M., Andrieux-Meyer, I., Zekeng, L., Kazatchkine, M., Mpoudi-Ngolé, E., Delaporte, E., 2004. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet 364, 29–34. doi:10.1016/S0140-6736(04)16586-0

Laurent, C., Kouanfack, C., Laborde-Balen, G., Aghokeng, A.F., Mbougua, J.B.T., Boyer, S., Carrieri, M.P., Mben, J.-M., Dontsop, M., Kazé, S., Molinari, N., Bourgeois, A., Mpoudi-Ngolé, E., Spire, B., Koulla-Shiro, S., Delaporte, E., for the Stratall ANRS 12110/ESTHER study group, 2011. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 11, 825–833. doi:10.1016/S1473-3099(11)70168-2

Laurent, C., Kouanfack, C., Vergne, L., Tardy, M., Zekeng, L., Noumsi, N., Butel, C., Bourgeois, A., Mpoudi-Ngolé, E., Koulla-Shiro, S., Peeters, M., Delaporte, E., 2006. Antiretroviral drug resistance and routine therapy, Cameroon. Emerging Infectious Diseases 12, 1001–1004.

Laurent, C., Meilo, H., Guiard-Schmid, J.-B., Mapouré, Y., Noël, J.-M., Mbangue, M., Joko, A., Rozenbaum, W., Ntoné, F.N., Delaporte, E., 2005. Antiretroviral therapy in public and private routine health care clinics in Cameroon: lessons from the Douala antiretroviral (DARVIR) initiative. Clin. Infect. Dis. 41, 108–111. doi:10.1086/430712

Lober, W.B., Quiles, C., Wagner, S., Cassagnol, R., Lamothes, R., Alexis, D.R.P., Joseph, P., Sutton, P., Puttkammer, N., Kitahata, M.M., 2008. Three years experience with the implementation of a networked electronic medical record in Haiti. AMIA Annu Symp Proc 434–438.

Long, L., Brennan, A., Fox, M.P., Ndibongo, B., Jaffray, I., Sanne, I., Rosen, S., 2011. Treatment outcomes and cost-effectiveness of shifting management of stable ART patients to nurses in South Africa: an observational cohort. PLoS Med. 8, e1001055. doi:10.1371/journal.pmed.1001055

Luke, N., 2005. Confronting the "sugar daddy" stereotype: age and economic asymmetries and risky sexual behavior in urban Kenya. Int Fam Plan Perspect 31, 6–14. doi:10.1363/ifpp.31.06.05

Lydié, N., Robinson, N.J., Ferry, B., Akam, E., De Loenzien, M., Abega, S., Study Group on Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities, 2004. Mobility, sexual behavior,

and HIV infection in an urban population in Cameroon. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 35, 67–74.

Maman, D., Pujades-Rodriguez, M., Subtil, F., Pinoges, L., McGuire, M., Ecochard, R., Etard, J.-F., 2012. Gender differences in immune reconstitution: a multicentric cohort analysis in sub-Saharan Africa. PLoS ONE 7, e31078. doi:10.1371/journal.pone.0031078

Marconi, V.C., Sunpath, H., Lu, Z., Gordon, M., Koranteng-Apeagyei, K., Hampton, J., Carpenter, S., Giddy, J., Ross, D., Holst, H., Losina, E., Walker, B.D., Kuritzkes, D.R., South Africa Resistance Cohort Study Team, 2008. Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in KwaZulu Natal, South Africa. Clin. Infect. Dis. 46, 1589–1597. doi:10.1086/587109

Martinson, N.A., Gupte, N., Msandiwa, R., Moulton, L.H., Barnes, G.L., Ram, M., Gray, G., Hoffmann, C., Chaisson, R.E., 2014. CD4 and Viral Load Dynamics in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Adults from Soweto, South Africa: A Prospective Cohort. PLoS ONE 9, e96369. doi:10.1371/journal.pone.0096369.t003

Marzolini, C., Telenti, A., Decosterd, L.A., Greub, G., Biollaz, J., Buclin, T., 2001. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 15, 71.

Masciotra, S., Garrido, C., Youngpairoj, A.S., McNulty, A., Zahonero, N., Corral, A., Heneine, W., de Mendoza, C., García-Lerma, J.G., 2007. High concordance between HIV-1 drug resistance genotypes generated from plasma and dried blood spots in antiretroviral-experienced patients. AIDS 21, 2503–2511. doi:10.1097/QAD.0b013e3281c618db

Maskew, M., Brennan, A.T., Westreich, D., McNamara, L., MacPhail, A.P., Fox, M.P., 2013. Gender differences in mortality and CD4 count response among virally suppressed HIV-positive patients. J Womens Health (Larchmt) 22, 113–120. doi:10.1089/jwh.2012.3585

Mathad, J.S., Gupte, N., Balagopal, A., Asmuth, D., Hakim, J., Kumarasamy, N., Campbell, T., Currier, J.S., Cohn, S.E., Gupta, A., NWCS, F.T., Teams, A.P.S., 2014. Sex-Related Inflammatory Marker Changes Pre- and Post-ART Initiation, in:. Presented at the CROI 2014.

Mathers, B.M., Degenhardt, L., Ali, H., Wiessing, L., Hickman, M., Mattick, R.P., Myers, B., Ambekar, A., Strathdee, S.A., 2009 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use, 2010. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. Lancet 375, 1014–1028. doi:10.1016/S0140-6736(10)60232-2

May, M., Boulle, A., Phiri, S., Messou, E., Myer, L., Wood, R., Keiser, O., Sterne, J.A.C., Dabis, F., Egger, M., IeDEA Southern Africa and West Africa, 2010. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. Lancet 376, 449–457. doi:10.1016/S0140-6736(10)60666-6

Mazoyer, E., Manirakiza, G., Bikie, A., Ciaffi, L., Aghokeng, A.F., Kouanfack, C., Defo, D., Essomba Ntsama, C., Koulla-Shiro, S., Delaporte, E., 2010. Never too late for adherence support: experience from the recruitment phase in ANRS 12169 - 2LADY trial, in: Conference, A.2.X.I.A. (Ed.). Presented at the iasociety.org.

McGuire, M., Pinoges, L., Kanapathipillai, R., Munyenyembe, T., Huckabee, M., Makombe, S., Szumilin, E., Heinzelmann, A., Pujades-Rodriguez, M., 2012. Treatment Initiation, Program Attrition and Patient Treatment Outcomes Associated with Scale-Up and Decentralization of HIV Care in Rural Malawi. PLoS ONE 7, e38044. doi:10.1371/journal.pone.0038044.s001

McMahon, J.H., Elliott, J.H., Bertagnolio, S., Kubiak, R., Jordan, M.R., 2013. Viral suppression after 12 months of antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review. Bull. World Health Organ. 91, 377–385E. doi:10.2471/BLT.12.112946

Mdege, N.D., Chindove, S., Ali, S., 2013. The effectiveness and cost implications of task-shifting in the delivery of antiretroviral therapy to HIV-infected patients: a systematic review. Health Policy Plan 28, 223–236. doi:10.1093/heapol/czs058

Meditz, A.L., Folkvord, J.M., Lyle, N.H., Searls, K., Lie, Y.S., Coakley, E.P., McCarter, M., Mawhinney, S., Connick, E., 2014. CCR5 expression is reduced in lymph nodes of HIV type 1-infected women, compared with men, but does not mediate sex-based differences in viral loads. J. Infect. Dis. 209, 922–930. doi:10.1093/infdis/jit575

Mee, P., Fielding, K.L., Charalambous, S., Churchyard, G.J., Grant, A.D., 2008. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. AIDS 22, 1971–1977. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e4cd8

Meresse, M., Carrieri, M.P., Laurent, C., Kouanfack, C., Protopopescu, C., Blanche, J., Cohen, J., Laborde-Balen, G., Aghokeng, A.F., Spire, B., Moatti, J.-P., Delaporte, E., Boyer, S., the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group, 2013. Time patterns of adherence and long-term virological response to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. Antivir. Ther. (Lond.). doi:10.3851/IMP2535

Meresse, M., March, L., Kouanfack, C., Bonono, R.-C., Boyer, S., Laborde-Balen, G., Aghokeng, A., Suzan-Monti, M., Delaporte, E., Spire, B., Carrieri, M.-P., Laurent, C., Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group, 2014. Patterns of adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance over time in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. HIV Medicine. doi:10.1111/hiv.12140

Mermin, J., Ekwaru, J.P., Were, W., Degerman, R., Bunnell, R., Kaharuza, F., Downing, R., Coutinho, A., Solberg, P., Alexander, L.N., Tappero, J., Campbell, J., Moore, D.M., 2011. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. BMJ 343, d6792–d6792. doi:10.1136/bmj.d6792

Médecins Sans Frontières, 2012. Untangling the web of antiretroviral price reductions 1–120.

Miles, K., Clutterbuck, D.J., Seitio, O., Sebego, M., Riley, A., 2007. Antiretroviral treatment roll-out in a resource-constrained setting: capitalizing on nursing resources in Botswana. Bull. World Health Organ. 85, 555–560.

Mills, E.J., Nachega, J.B., Bangsberg, D.R., Singh, S., Rachlis, B., Wu, P., Wilson, K., Buchan, I., Gill, C.J., Cooper, C., 2006. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. PLoS Med. 3, e438. doi:10.1371/journal.pmed.0030438

Ministère de la Santé Publique, 2005. Plan de décentralisation de la prise en charge par les

antirétroviraux au Cameroun (2004-2005). Yaoundé, Cameroon.

Ministère de la Santé Publique, 2010. Directives Nationales de Prise en Charge par les Antirétroviraux des Personnes (Adultes et Adolescents) Infectees par le VIH.

Morlat, P., 2013. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013.

Mosha, F., Muchunguzi, V., Matee, M., Sangeda, R.Z., Vercauteren, J., Nsubuga, P., Lyamuya, E., Vandamme, A.-M., 2013. Gender differences in HIV disease progression and treatment outcomes among HIV patients one year after starting antiretroviral treatment (ART) in Dar es Salaam, Tanzania. BMC Public Health 13, 38. doi:10.1186/1471-2458-13-38

Mosoko, J.J., Macauley, I.B., Zoungkanyi, A.-C.B., Bella, A., Koulla-Shiro, S., 2009. Human immunodeficiency virus infection and associated factors among specific population subgroups in Cameroon. AIDS Behav 13, 277–287. doi:10.1007/s10461-007-9294-8

Mullan, F., Frehywot, S., 2007. Non-physician clinicians in 47 sub-Saharan African countries. Lancet 370, 2158–2163. doi:10.1016/S0140-6736(07)60785-5

Murphy, R.A., Sunpath, H., Lu, Z., Chelin, N., Losina, E., Gordon, M., Ross, D., Ewusi, A.D., Matthews, L.T., Kuritzkes, D.R., Marconi, V.C., South Africa Resistance Cohort Study Team, 2010. Outcomes after virologic failure of first-line ART in South Africa. AIDS 24, 1007–1012.

Murray, C.J.L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J., Lopez, A.D., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 380, 2197–2223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4

Muula, A.S., Ngulube, T.J., Siziya, S., Makupe, C.M., Umar, E., Prozesky, H.W., Wiysonge, C.S., Mataya, R.H., 2007. Gender distribution of adult patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. BMC Public Health 7, 63. doi:10.1186/1471-2458-7-63

Muwonga, J., Edidi, S., Butel, C., Vidal, N., Monleau, M., Okenge, A., Mandjo, J.L., Mukumbi, H., Muyembe, J.J., Mbayo, F., Nzongola, D.K., Delaporte, E., Boillot, F., Peeters, M., 2011. Resistance to antiretroviral drugs in treated and drug-naive patients in the Democratic Republic of Congo. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 57 Suppl 1, S27–33. doi:10.1097/QAI.0b013e31821f596c

Mwaba, P., Cassol, S., Nunn, A., Pilon, R., Chintu, C., Janes, M., Zumla, A., 2003. Whole blood versus plasma spots for measurement of HIV-1 viral load in HIV-infected African patients. Lancet 362, 2067–2068. doi:10.1016/S0140-6736(03)15103-3

Nachega, J.B., Hislop, M., Dowdy, D.W., Gallant, J.E., Chaisson, R.E., Regensberg, L., Maartens, G., 2008. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. AIDS 22, 2117–2125. doi:10.1097/QAD.0b013e328310407e

Nachega, J.B., Hislop, M., Dowdy, D.W., Lo, M., Omer, S.B., Regensberg, L., Chaisson, R.E., Maartens, G., 2006. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 43, 78–84.

doi:10.1097/01.qai.0000225015.43266.46

Nancy J Olsen, W.J.K., 2011. Evidence That Androgens Modulate Human Thymic T Cell Output. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research 59, 32.

Nash, D., Katyal, M., Brinkhof, M.W., Keiser, O., May, M., Hughes, R., Dabis, F., Wood, R., Sprinz, E., Schechter, M., Egger, M., 2008. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. AIDS 22, 2291–2302. doi:10.1097/QAD.0b013e3283121ca9

Nicastri, E., Leone, S., Angeletti, C., Palmisano, L., Sarmati, L., Chiesi, A., Geraci, A., Vella, S., Narciso, P., Corpolongo, A., Andreoni, M., 2007. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. J. Antimicrob. Chemother. 60, 724–732. doi:10.1093/jac/dkm302

Nijhawan, A.E., Clark, C., Kaplan, R., Moore, B., Halm, E.A., Amarasingham, R., 2012. An electronic medical record-based model to predict 30-day risk of readmission and death among HIV-infected inpatients. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 61, 349–358. doi:10.1097/QAI.0b013e31826ebc83

Nucita, A., Bernava, G.M., Bartolo, M., Masi, F.D.P., Giglio, P., Peroni, M., Pizzimenti, G., Palombi, L., 2009. A global approach to the management of EMR (electronic medical records) of patients with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: the experience of DREAM software. BMC Med Inform Decis Mak 9, 42. doi:10.1186/1472-6947-9-42

Nyambi, P., Zekeng, L., Kenfack, H., Tongo, M., Nanfack, A., Nkombe, I., Ndonko, F., Shang, J., Burda, S., Mbah, H., Agyingi, L., Zhong, P., Nádas, A., Zolla-Pazner, S., Marmor, M., 2002. HIV infection in rural villages of Cameroon. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 31, 506–513.

O'Malley, G., Asrat, L., Sharma, A., Hamunime, N., Stephanus, Y., Brandt, L., Ali, D., Kaindjee-Tjituka, F., Natanael, S., Gweshe, J., Feldacker, C., Shihepo, E., 2014. Nurse task shifting for antiretroviral treatment services in Namibia: implementation research to move evidence into action. PLoS ONE 9, e92014. doi:10.1371/journal.pone.0092014

Ochieng-Ooko, V., Ochieng, D., Sidle, J.E., Holdsworth, M., Wools-Kaloustian, K., Siika, A.M., Yiannoutsos, C.T., Owiti, M., Kimaiyo, S., Braitstein, P., 2010. Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. Bull. World Health Organ. 88, 681–688. doi:10.2471/BLT.09.064329

Ofotokun, I., Chuck, S.K., Hitti, J.E., 2007. Antiretroviral pharmacokinetic profile: A review of sex differences. Gender Medicine 4, 106–119. doi:10.1016/S1550-8579(07)80025-8

Orsi, F., Carrieri, M.P., Coriat, B., Delaporte, E., Moatti, J.-P., Spire, B., Taverne, B., Barré-Sinoussi, F., 2010. Call for action to secure universal access to ART in developing countries. The Lancet 375, 1693–1694. doi:10.1016/S0140-6736(10)60737-4

Ou, C.-Y., Yang, H., Balinandi, S., Sawadogo, S., Shanmugam, V., Tih, P.M., Adje-Toure, C., Tancho, S., Ya, L.K., Bulterys, M., Downing, R., Nkengasong, J.N., 2007. Identification of HIV-1 infected infants and young children using real-time RT PCR and dried blood spots from Uganda and Cameroon. J. Virol. Methods 144, 109–114. doi:10.1016/j.jviromet.2007.04.003

Oyugi, J.H., Byakika-Tusiime, J., Ragland, K., Laeyendecker, O., Mugerwa, R., Kityo, C., Mugyenyi, P., Quinn, T.C., Bangsberg, D.R., 2007. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. AIDS 21, 965–971. doi:10.1097/QAD.0b013e32802e6bfa

Parikh, U.M., Bacheler, L., Koontz, D., Mellors, J.W., 2006. The K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase exhibits bidirectional phenotypic antagonism with thymidine analog mutations. J. Virol. 80, 4971–4977. doi:10.1128/JVI.80.10.4971-4977.2006

Parikh, U.M., Zelina, S., Sluis-Cremer, N., Mellors, J.W., 2007. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. AIDS 21, 1405–1414. doi:10.1097/QAD.0b013e3281ac229b

Penot, P., Héma, A., Bado, G., Kaboré, F., Soré, I., Sombié, D., Traoré, J.-R., Guiard-Schmid, J.-B., Fontanet, A., Slama, L., Bruno Sawadogo, A., Laurent, C., 2014. The vulnerability of men to virologic failure during antiretroviral therapy in a public routine clinic in Burkina Faso. Journal of the International AIDS Society 17, 18646.

Petersen, M.L., Tran, L., Geng, E.H., Reynolds, S.J., Kambugu, A., Wood, R., Bangsberg, D.R., Yiannoutsos, C.T., Deeks, S.G., Martin, J.N., 2014. Delayed switch of antiretroviral therapy after virologic failure associated with elevated mortality among HIV-infected adults in Africa. AIDS. doi:10.1097/QAD.0000000000000349

Péré, H., Charpentier, C., Mbelesso, P., Dandy, M., Matta, M., Moussa, S., De Dieu Longo, J., Grésenguet, G., Abraham, B., Bélec, L., 2012. Virological response and resistance profiles after 24 months of first-line antiretroviral treatment in adults living in Bangui, Central African Republic. AIDS Research and Human Retroviruses 28, 315–323. doi:10.1089/aid.2011.0127

Philips, M., Zachariah, R., Venis, S., 2008. Task shifting for antiretroviral treatment delivery in sub-Saharan Africa: not a panacea. Lancet 371, 682–684. doi:10.1016/S0140-6736(08)60307-4

Phillips, A.N., Pillay, D., Garnett, G., Bennett, D., Vitoria, M., Cambiano, V., Lundgren, J., 2011. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. AIDS 25, 843–850. doi:10.1097/QAD.0b013e328344037a

Piot, P., Quinn, T.C., Taelman, H., Feinsod, F.M., Minlangu, K.B., Wobin, O., Mbendi, N., Mazebo, P., Ndangi, K., Stevens, W., 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. Lancet 2, 65–69.

Plantier, J.-C., Leoz, M., Dickerson, J.E., De Oliveira, F., Cordonnier, F., Lemée, V., Damond, F., Robertson, D.L., Simon, F., 2009. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. Nature Publishing Group 15, 871–872. doi:10.1038/nm.2016

Poissant, L., Pereira, J., Tamblyn, R., Kawasumi, Y., 2005. The impact of electronic health records on time efficiency of physicians and nurses: a systematic review. J Am Med Inform Assoc 12, 505–516. doi:10.1197/jamia.M1700

Pujades-Rodriguez, M., Balkan, S., Arnould, L., Brinkhof, M.A.W., Calmy, A., 2010. Treatment Failure and Mortality Factors in Patients Receiving Second-Line HIV Therapy in Resource-Limited Countries. JAMA 304, 303–312. doi:10.1001/jama.2010.980

Ramjee, G., Gouws, E., 2002. Prevalence of HIV among truck drivers visiting sex workers in KwaZulu-Natal, South Africa. Sex Transm Dis 29, 44–49.

Rawizza, H.E., Chaplin, B., Meloni, S.T., Eisen, G., Rao, T., Sankale, J.L., Dieng-Sarr, A., Agbaji, O., Onwujekwe, D.I., Gashau, W., Nkado, R., Ekong, E., Okonkwo, P., Murphy, R.L., Kanki, P.J., for the APIN PEPFAR Team, 2011. Immunologic Criteria Are Poor Predictors of Virologic Outcome: Implications for HIV Treatment Monitoring in Resource-Limited Settings. Clin. Infect. Dis. 53, 1283–1290. doi:10.1093/cid/cir729

Reynolds, S.J., Nakigozi, G., Newell, K., Ndyanabo, A., Galiwongo, R., Boaz, I., Quinn, T.C., Gray, R., Wawer, M., Serwadda, D., 2009. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. AIDS 23, 697–700. doi:10.1097/QAD.0b013e3283262a78

Rotich, J.K., Hannan, T.J., Smith, F.E., Bii, J., Odero, W.W., Vu, N., Mamlin, B.W., Mamlin, J.J., Einterz, R.M., Tierney, W.M., 2003. Installing and implementing a computer-based patient record system in sub-Saharan Africa: the Mosoriot Medical Record System. J Am Med Inform Assoc 10, 295–303. doi:10.1197/jamia.M1301

Rouet, F., Chaix, M.-L., Nerrienet, E., Ngo-Giang-Huong, N., Plantier, J.-C., Burgard, M., Peeters, M., Damond, F., Ekouevi, D.K., Msellati, P., Ferradini, L., Rukobo, S., Maréchal, V., Schvachsa, N., Wakrim, L., Rafalimanana, C., Rakotoambinina, B., Viard, J.-P., Seigneurin, J.-M., Rouzioux, C., 2007. Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA Quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 45, 380–388. doi:10.1097/QAI.0b013e3180640cf5

Rouet, F., Ekouevi, D.K., Chaix, M.-L., Burgard, M., Inwoley, A., Tony, T.D., Danel, C., Anglaret, X., Leroy, V., Msellati, P., Dabis, F., Rouzioux, C., 2005. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. J. Clin. Microbiol. 43, 2709–2717. doi:10.1128/JCM.43.6.2709-2717.2005

Rouet, F., Ménan, H., Viljoen, J., Ngo-Giang-Huong, N., Mandaliya, K., Valéa, D., Lien, T.X., Danaviah, S., Rousset, D., Ganon, A., Nerrienet, E., 2008. In-house HIV-1 RNA real-time RT-PCR assays: principle, available tests and usefulness in developing countries. Expert Rev. Mol. Diagn. 8, 635–650. doi:10.1586/14737159.8.5.635

Rouet, F., Rouzioux, C., 2007. The measurement of HIV-1 viral load in resource-limited settings: how and where? Clin. Lab. 53, 135–148.

Samb, B., Celletti, F., Holloway, J., Van Damme, W., De Cock, K.M., Dybul, M., 2007. Rapid expansion of the health workforce in response to the HIV epidemic. N. Engl. J. Med. 357, 2510–2514. doi:10.1056/NEJMsb071889

Sanne, I., Orrell, C., Fox, M.P., Conradie, F., Ive, P., Zeinecker, J., Cornell, M., Heiberg, C., Ingram, C., Panchia, R., Rassool, M., Gonin, R., Stevens, W., Truter, H., Dehlinger, M., van der Horst, C., McIntyre, J., Wood, R., CIPRA-SA Study Team, 2010. Nurse versus doctor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): a randomised non-inferiority trial. Lancet 376, 33–40. doi:10.1016/S0140-6736(10)60894-X

Scheffler, R.M., Liu, J.X., Kinfu, Y., Dal Poz, M.R., 2008. Forecasting the global shortage of physicians: an economic- and needs-based approach. Bull. World Health Organ. 86, 516–523B.

Sempa, J.B., Kiragga, A.N., Castelnuovo, B., Kamya, M.R., Manabe, Y.C., 2013. Among Patients with Sustained Viral Suppression in a Resource-Limited Setting, CD4 Gains Are Continuous Although Gender-Based Differences Occur. PLoS ONE 8, e73190. doi:10.1371/journal.pone.0073190.t003

Shachak, A., Reis, S., 2009. The impact of electronic medical records on patient-doctor communication during consultation: a narrative literature review. J Eval Clin Pract 15, 641–649. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.01065.x

Sherr, K., Pfeiffer, J., Mussa, A., Vio, F., 2009. The Role of Nonphysician Clinicians in the Rapid Expansion o... : JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. JAIDS Journal of ….

Shumbusho, F., van Griensven, J., Lowrance, D., Turate, I., Weaver, M.A., Price, J., Binagwaho, A., 2009. Task Shifting for Scale-up of HIV Care: Evaluation of Nurse-Centered Antiretroviral Treatment at Rural Health Centers in Rwanda. PLoS Med. 6, e1000163.

Sidaction, Sol-En-Si, Initiative-Développement, 2010. Enquête sur la disponibilité des ARV pédiatriques et l'accès au diagnostic précoce pour les enfants infectés par le VIH ou exposés au VIH en Afrique - période 2007-2009 1–19.

Sigaloff, K.C., Hamers, R.L., Wallis, C.L., Kityo, C., Siwale, M., Ive, P., Botes, M.E., Mandaliya, K., Wellington, M., Osibogun, A., Stevens, W.S., Vugt, M.V., Wit, T.F.R. de, 2011. Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1. doi:10.1097/QAI.0b013e318227fc34

Siika, A.M., Rotich, J.K., Simiyu, C.J., Kigotho, E.M., Smith, F.E., Sidle, J.E., Wools-Kaloustian, K., Kimaiyo, S.N., Nyandiko, W.M., Hannan, T.J., Tierney, W.M., 2005. An electronic medical record system for ambulatory care of HIV-infected patients in Kenya. Int J Med Inform 74, 345–355. doi:10.1016/j.ijmedinf.2005.03.002

Simon, F., Mauclère, P., Roques, P., Loussert-Ajaka, I., Müller-Trutwin, M.C., Saragosti, S., Georges-Courbot, M.C., Barré-Sinoussi, F., Brun-Vezinet, F., 1998. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nature Medicine 4, 1032–1037. doi:10.1038/2017

Spiegel, P.B., Bennedsen, A.R., Claass, J., Bruns, L., Patterson, N., Yiweza, D., Schilperoord, M., 2007. Prevalence of HIV infection in conflict-affected and displaced people in seven sub-Saharan African countries: a systematic review. Lancet 369, 2187–2195. doi:10.1016/S0140-6736(07)61015-0

Stadeli, K.M., Richman, D.D., 2012. Rates of emergence of HIV drug resistance in resource-limited settings: a systematic review. Antivir. Ther. (Lond.). doi:10.3851/IMP2437

Stanford HIV drug resistance database, 2013. Major HIV-1 Drug resistance mutations.

Stilwell, B., Wilson, A., McCaffery, J., 2008. Non-physician clinicians in sub-Saharan Africa. Lancet 371, 1578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60687-X

Stringer, J.S.A., Zulu, I., Sinkala, M., 15, 2006. Rapid Scale-up of Antiretroviral Therapy at

Primary Care Sites in Zambia. JAMA 296, 782–793. doi:10.1001/jama.296.7.782

Sukapirom, K., Onlamoon, N., Thepthai, C., Polsrila, K., Tassaneetrithep, B., Pattanapanyasat, K., 2011. Performance Evaluation of the Alere PIMA CD4 Test for Monitoring HIV-Infected Individuals in Resource-Constrained Settings. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 58, 141–147. doi:10.1097/QAI.0b013e31822866a2

Supervie, V., Halima, Y., Blower, S., 2010. Assessing the impact of mass rape on the incidence of HIV in conflict-affected countries. AIDS 24, 2841–2847. doi:10.1097/QAD.0b013e32833fed78

Suzan-Monti, M., Boyer, S., Blanche, J., Kouanfack, C., Delaporte, E., Bonono, R.-C., Carrieri, M.P., Laurent, C., Spire, B., 2012. The role of comprehensive care in the quality of life of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS12110/ESTHER), in:. Presented at the XIX International AIDS Conference. Washington, USA.

Sørensen, T., Rivett, U., Fortuin, J., 2008. A review of ICT systems for HIV/AIDS and anti-retroviral treatment management in South Africa. J Telemed Telecare 14, 37–41. doi:10.1258/jtt.2007.070502

Tatem, A.J., Hemelaar, J., Gray, R.R., Salemi, M., 2012. Spatial accessibility and the spread of HIV-1 subtypes and recombinants. AIDS 26, 2351–2360. doi:10.1097/QAD.0b013e328359a904

Taylor, B.S., Hammer, S.M., 2008. The challenge of HIV-1 subtype diversity. N. Engl. J. Med. 359, 1965–1966. doi:10.1056/NEJMc086373

The World Bank, 2014. Indicateurs du développement dans le monde.

Tierney, W.M., Kanter, A.S., Fraser, H.S.F., Bailey, C., 2010. A toolkit for e-health partnerships in low-income nations. Health Aff (Millwood) 29, 268–273. doi:10.1377/hlthaff.2009.0793

Tierney, W.M., Rotich, J.K., Hannan, T.J., Siika, A.M., Biondich, P.G., Mamlin, B.W., Nyandiko, W.M., Kimaiyo, S., Wools-Kaloustian, K., Sidle, J.E., Simiyu, C., Kigotho, E., Musick, B., Mamlin, J.J., Einterz, R.M., 2007. The AMPATH medical record system: creating, implementing, and sustaining an electronic medical record system to support HIV/AIDS care in western Kenya. Stud Health Technol Inform 129, 372–376.

Toure, S., Kouadio, B., Seyler, C., Traore, M., Dakoury-Dogbo, N., Duvignac, J., Diakite, N., Karcher, S., Grundmann, C., Marlink, R., Dabis, F., Anglaret, X., Aconda Study Group, 2008. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. AIDS 22, 873–882. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f768f8

Treatment Access Watch, 2010. Etat de l'accès aux soins des PVVIH. 3ème rapport périodique 1–36.

UNAIDS, 2000. Report of the meeting on the evaluation of the UNAIDS HIV Drug Access Initiative. Geneva, 31 May 2000.

UNAIDS, 2009. UNAIDS Action Framework: Adressing Women, Girls, Gender Equality and HIV 1–36.

UNAIDS, 2010. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010.

UNAIDS, 2012. Report on the Global AIDS epidemic 2012.

UNAIDS, 2013. Global Report.

UNAIDS, 2014a. Local Epidemics Issues Brief.

UNAIDS, 2014b. 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.

UNAIDS, 2014c. Fast Track: Endind the AIDS epidemic by 2030.

UNAIDS, The World Bank, 2009. The global economic crisis and HIV prevention and treatment programmes: vulnerabilities and impact 1–40.

UNITAID, 2014. HIV/AIDS Diagnostics Technology Landscape. 4th edition. 1–147.

United Nations, 2014. World Urbanization Prospects 1–32.

Vallari, A., Bodelle, P., Ngansop, C., Makamche, F., Ndembi, N., Mbanya, D., Kaptué, L., Gürtler, L.G., McArthur, C.P., Devare, S.G., Brennan, C.A., 2010. Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low. AIDS Research and Human Retroviruses 26, 109–115. doi:10.1089/aid.2009.0178

Vallari, A., Holzmayer, V., Harris, B., Yamaguchi, J., Ngansop, C., Makamche, F., Mbanya, D., Kaptué, L., Ndembi, N., Gürtler, L., Devare, S., Brennan, C.A., 2011. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. J. Virol. 85, 1403–1407. doi:10.1128/JVI.02005-10

Van De Perre, P., Rouvroy, D., Lepage, P., Bogaerts, J., Kestelyn, P., Kayihigi, J., Hekker, A.C., Butzler, J.P., Clumeck, N., 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda. Lancet 2, 62–65.

van de Wijgert, J.H.H.M., Morrison, C.S., Cornelisse, P.G.A., Munjoma, M., Moncada, J., Awio, P., Wang, J., Van der Pol, B., Chipato, T., Salata, R.A., Padian, N.S., 2008. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 48, 203–210. doi:10.1097/QAI.0b013e3181743936

van Oosterhout, J.J.G., Brown, L., Weigel, R., Kumwenda, J.J., Mzinganjira, D., Saukila, N., Mhango, B., Hartung, T., Phiri, S., Hosseinipour, M.C., 2009. Diagnosis of antiretroviral therapy failure in Malawi: poor performance of clinical and immunological WHO criteria. Trop. Med. Int. Health 14, 856–861. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02309.x

van Zyl, G.U., van der Merwe, L., Claassen, M., Zeier, M., Preiser, W., 2011. Antiretroviral resistance patterns and factors associated with resistance in adult patients failing NNRTI-based regimens in the Western Cape, South Africa. J. Med. Virol. 83, 1764–1769. doi:10.1002/jmv.22189

Vanden Haesevelde, M., Decourt, J.L., De Leys, R.J., Vanderborght, B., van der Groen, G., van Heuverswijn, H., Saman, E., 1994. Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African human immunodeficiency virus isolate. J. Virol. 68, 1586–1596.

Vandenhoudt, H.M., Langat, L., Menten, J., Odongo, F., Oswago, S., Luttah, G., Zeh, C., Crucitti, T., Laserson, K., Vulule, J., Buvé, A., 2013. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female sex workers in Kisumu, Western Kenya,

1997 and 2008. PLoS ONE 8, e54953. doi:10.1371/journal.pone.0054953

Vergne, L., Bourgeois, A., Mpoudi-Ngolé, E., Mougnutou, R., Mbuagbaw, J., Liégeois, F., Laurent, C., Butel, C., Zekeng, L., Delaporte, E., Peeters, M., 2003. Biological and genetic characteristics of HIV infections in Cameroon reveals dual group M and O infections and a correlation between SI-inducing phenotype of the predominant CRF02_AG variant and disease stage. Virology 310, 254–266.

Vidal, N., Peeters, M., Mulanga-Kabeya, C., Nzilambi, N., Robertson, D., Ilunga, W., Sema, H., Tshimanga, K., Bongo, B., Delaporte, E., 2000. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. J. Virol. 74, 10498–10507.

Wallis, C.L., Mellors, J.W., Venter, W.D.F., Sanne, I., Stevens, W., 2010. Varied patterns of HIV-1 drug resistance on failing first-line antiretroviral therapy in South Africa. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 53, 480–484. doi:10.1097/QAI.0b013e3181bc478b

Wang, S., Xu, F., Demirci, U., 2010. Advances in developing HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. Biotechnol. Adv. 28, 770–781. doi:10.1016/j.biotechadv.2010.06.004

Weidle, P.J., Malamba, S., Mwebaze, R., Sozi, C., Rukundo, G., Downing, R., Hanson, D., Ochola, D., Mugyenyi, P., Mermin, J., Samb, B., Lackritz, E., 2002. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. The Lancet 360, 34–40. doi:10.1016/S0140-6736(02)09330-3

Wensing, A.M., Calvez, V., Günthard, H.F., Johnson, V.A., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R.W., Richman, D.D., 2014. 2014 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Top Antivir Med 22, 642–650.

Wilson, I., Landon, B., Hirschhorn, L., 2005. Quality of HIV Care Provided by Nurse Practitioners, Physician Assistants, and Physicians. Annals of internal ….

World Health Organization, 2006a. The World Health Report 2006 - working together for health 1–237.

World Health Organization, 2006b. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel. Recommandations pour une approche de santé publique. Version 2006. 1–132.

World Health Organization, 2007. Guide to operational research in programs supported by the global fund 1–6.

World Health Organization, 2010a. Vers un accès universel - Etendre les interventions prioritaires liées au VIH/SIDA dans le secteur de la santé. Rapport de situation 2010.

World Health Organization, 2010b. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations pour une apporche de santé publique. Mise à jour 2010 1–167.

World Health Organization, 2010c. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents - Recommandations for a public health approach. 2010 revision.

World Health Organization, 2011. Statistiques Sanitaires Mondiales 1–170.

World Health Organization, 2013a. Global summary estimates. DALY estimates 2000-

2012.

World Health Organization, 2013b. Global Update on HIV Treatment 2013: Results, Impact and Opportunities 1–126.

World Health Organization, 2013c. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 1–272.

World Health Organization, 2014a. HIV Reporting: Global Update on the Health Sector Response to HIV, 2014.

World Health Organization, 2014b. March 2014 Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach.

World Health Organization, Observatoire de Ressources Humaines pour la Santé de l'Afrique, Alliance, G.G.H.W., 2009. Profil en Ressources Humaines pour la santé du Cameroun 1–86.

World Health Organization, PEPFAR, UNAIDS, 2008. Treat - Train - Retain. Task Shifting : Global Recommendations and Guidelines 1–96.

World Health Organization, UNAIDS, UNICEF, 2011. Global HIV/AIDS Response. Progress Report 2011 1–233.

World Health Organization, UNAIDS, UNICEF, 2013. Core epidemiological slides. HIV/AIDS estimates, in:. pp. 1–12.

Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D.E., Haselkorn, T., Kunstman, K., Bunce, M., Muyembe, J.J., Kabongo, J.-M.M., Kalengayi, R.M., Van Marck, E., Gilbert, M.T.P., Wolinsky, S.M., 2008. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature 455, 661–664. doi:10.1038/nature07390

Yeni, P., 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH 1–417.

Zachariah, R., Harries, A.D., Ishikawa, N., Rieder, H.L., Bissell, K., Laserson, K., Massaquoi, M., Van Herp, M., Reid, T., 2009. Operational research in low-income countries: what, why, and how? Lancet Infect Dis 9, 711–717. doi:10.1016/S1473-3099(09)70229-4

Zachariah, R., Reid, S.D., Chaillet, P., Massaquoi, M., Schouten, E.J., Harries, A.D., 2011. Viewpoint: Why do we need a point-of-care CD4 test for low-income countries? Trop. Med. Int. Health 16, 37–41. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02669.x

Zachariah, R., Teck, R., Buhendwa, L., Labana, S., Chinji, C., Humblet, P., Harries, A.D., 2006. How can the community contribute in the fight against HIV/AIDS and tuberculosis? An example from a rural district in Malawi. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 100, 167–175. doi:10.1016/j.trstmh.2005.07.008

Zhang, M., Foley, B., Schultz, A.-K., Macke, J.P., Bulla, I., Stanke, M., Morgenstern, B., Korber, B., Leitner, T., 2010. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic. Retrovirology 7, 25. doi:10.1186/1742-4690-7-25

Zhu, T., Korber, B.T., Nahmias, A.J., Hooper, E., Sharp, P.M., Ho, D.D., 1998. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature 391, 594–597. doi:10.1038/35400

9 Annexes

Article I : Task shifting HIV care in rural district hospitals in Cameroon: evidence of comparable antiretroviral treatment related outcomes between nurses and physicians in the Stratall ANRS/ESTHER trial

Task Shifting HIV Care in Rural District Hospitals in Cameroon: Evidence of Comparable Antiretroviral Treatment-Related Outcomes Between Nurses and Physicians in the Stratall ANRS/ESTHER Trial

Charlotte Boullé, MSc, Charles Kouanfack, MD, PhD,† Gabrièle Laborde-Balen, MSc,‡ Maria Patrizia Carrieri, PhD,§‖¶ Marlise Dontsop, MD, MSc,† Sylvie Boyer, PhD,§‖¶ Avelin Fobang Aghokeng, PhD,# Bruno Spire, MD, PhD,§‖¶ Sinata Koulla-Shiro, MD,†** Eric Delaporte, MD, PhD,*†† and Christian Laurent, PhD,* for the Stratall ANRS/ESTHER Study Group*

Background: Task shifting to nurses for antiretroviral therapy (ART) is promoted by the World Health Organization to compensate for the severe shortage of physicians in Africa. We assessed the effectiveness of task shifting from physicians to nurses in rural district hospitals in Cameroon.

Methods: We performed a cohort study using data from the Stratall trial, designed to assess monitoring strategies in 2006–2010. ART-naive patients were followed up for 24 months after treatment initiation. Clinical visits were performed by nurses or physicians. We assessed the associations between the consultant ratio (ie, the ratio of the number of nurse-led visits to the number of physician-led visits) and HIV virological success, CD4 recovery, mortality, and disease progression to death or to the World Health Organization clinical stage 4 in multivariate analyses.

Results: Of the 4141 clinical visits performed in 459 patients (70.6% female, median age 37 years), a quarter was task shifted to nurses. The consultant ratio was not significantly associated with virological success [odds ratio 1.00, 95% confidence interval (CI): 0.59 to 1.72, $P = 0.990$], CD4 recovery (coefficient −3.6, 95% CI: −35.6; 28.5, $P = 0.827$), mortality (time ratio 1.39, 95% CI: 0.27 to 7.06, $P = 0.693$), or disease progression (time ratio 1.60, 95% CI: 0.35 to 7.37, $P = 0.543$).

Conclusions: This study brings important evidence about the comparability of ART-related outcomes between HIV models of care based on physicians or nurses in resource-limited settings. Investing in nursing resources for the management of noncomplex patients should help reduce costs and patient waiting lists while freeing up physician time for the management of complex cases, for mentoring and supervision activities, and for other health interventions.

Key Words: Africa, antiretroviral, effectiveness, HIV, nurse, task shifting

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:569–576)

Received for publication September 20, 2012; accepted December 10, 2012.
From the *UMI 233, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, Montpellier, France; †Day Care Unit, Central Hospital, Yaoundé, Cameroon; ‡French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon; §INSERM, UMR912 (SESSTIM), Marseille, France; ‖Aix Marseille Université, UMR_S912, IRD, Marseille, France; ¶ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France; #Virology Laboratory IMPM/CREMER/IRD (UMI 233), Yaoundé, Cameroon; **University of Yaoundé 1, UMI 233, Yaoundé, Cameroon; and ††Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France.
The Stratall ANRS/ESTHER Study Group members are listed in the Appendix.
Supported by grants from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS 12110) and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER).
The authors have no conflicts of interest to disclose.
Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.jaids.com).
Correspondence to: Christian Laurent, PhD, Institut de Recherche pour le Développement (UMI 233), 911 Avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France (e-mail: christian.laurent@ird.fr).
Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

INTRODUCTION

The shortage of healthcare workers is one of the major obstacles to the scale-up of antiretroviral therapy (ART), especially in sub-Saharan Africa where two-thirds of the world's 34 million HIV-infected people reside.[1–3] The lack of physicians is the most critical issue with major consequences on treatment expansion as physician-initiated and monitored ART is the international reference model of care.[4,5] The situation is not expected to improve in the near future as 32 African countries will not meet the required number of physicians to cover their needs by 2015.[6] Personnel shortages are most acute in rural areas where ART is now decentralized, in accordance with the World Health Organization's (WHO) public health approach.[7]

One of the solutions promoted by the WHO to overcome this shortage is task shifting, that is to say the transfer of HIV care from physicians to nonphysician clinicians, nurses, or community health workers.[4,8] This strategy is already used successfully for other health interventions in many settings in African and industrialized countries alike (eg, the United States, the United Kingdom, and Australia). It is worth noting that task shifting for ART is less common in French-speaking Western and Central African countries than in English-speaking Eastern

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and Southern African countries. Moreover, nonphysician clinicians are quite rare in the former and, when such task shifting is used, it is mainly nurse-based (as is the case for task shifting in other domains of health).[9]

A number of Eastern and Southern African programs adopting the strategy of task shifting to nurses have reported favorable but limited data on patient outcomes.[10–17] Recently, 2 trials in South Africa Comprehensive International Program for Research in AIDS in South Africa [CIPRA-SA] and Streamlining Tasks and Roles to Expand Treatment and Care for HIV [STRETCH] have demonstrated the effectiveness of nurse-monitored ART as compared with physician-monitored ART.[18,19] In our study, we assessed the effectiveness of task shifting from physicians to nurses for ART in terms of HIV virological success, immunological recovery, mortality, and disease progression to death or to WHO clinical stage 4, using data from the Stratall ANRS/ESTHER trial in rural district hospitals in Cameroon.

METHODS

Study Population

This cohort study was performed between May 2006 and April 2010. The Stratall randomized trial was initially designed to compare the effectiveness and safety of a laboratory plus clinical monitoring strategy for ART (including HIV viral load and CD4 cell count), entitled LAB, with a strategy using clinical monitoring alone, entitled CLIN. The trial's methods and main results have been described extensively elsewhere.[20] Briefly, 459 ART-naive patients were recruited in 9 district hospitals in Cameroon and followed up for 24 months after ART initiation by hospital healthcare workers. Patients were considered eligible if they were 18 years or older and had confirmed HIV-1 group M infection and WHO clinical stage 3 or 4 or WHO clinical stage 2 with a total lymphocyte count of <1200 cells per microliter. The protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the Institutional Ethics Committee of the French Institut de Recherche pour le Développement. All the patients gave their written informed consent.

Procedures

Clinical visits including an interview and a physical examination were scheduled at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter. At week 2 and months 3, 9, 15, and 21, nurses assessed patients in the CLIN group and, in the case of adverse events, referred them to physicians for care. Systematic appointments with physicians were scheduled for all other visits. The patients in the LAB group were supposed to be seen by physicians for all study visits. In practice however, the patients in both groups were sometimes visited by nurses instead of the scheduled physician and, in the CLIN group, physicians sometimes performed visits scheduled for nurses. This situation arose because of the temporary unavailability of physicians, less than optimal local organization and potential intergroup contamination. The patients who did not attend scheduled appointments were telephoned or visited at home. The patients could also attend clinics whenever they felt unwell. Clinical staging of HIV disease was based on the 2006 revised WHO classification.[21] CD4 cell count (FACSCount device, Becton Dickinson, Mountain View, CA) and plasma viral load (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, IL) were assessed at baseline and every 6 months thereafter.

Statistical Analyses

Data from the CLIN and LAB groups were pooled for the present analysis because they did not differ in terms of patient characteristics or outcomes.[20] To assess the effectiveness of task shifting from physicians to nurses, a consultant ratio was calculated for each patient at each follow-up time point. More precisely, the consultant ratio was constructed as the total number of visits made by nurses divided by the total number of visits made by physicians from recruitment to a given visit for each patient. Thus, the consultant ratio increased simultaneously to the number of visits made by nurses. For instance, if a patient was seen by a physician at the first and third visits and by a nurse at the second visit, then the consultant ratio at the third visit was 0.5 (ie, 1/2). By contrast, if a patient was always seen by a physician at all 3 visits, then the consultant ratio was 0 (ie, 0/3). If a visit was carried out jointly by a nurse and a physician, the consultant ratio remained unchanged with regard to the previous visit. Because the consultant seen at any given visit could not influence patient outcomes during that same visit (HIV virological success, CD4 recovery, death, or the presence of a new or recurrent WHO clinical stage 4 adverse event), the consultant ratio at the previous visit was therefore considered.

Virological success (<40 copies per milliliter) was assessed using mixed logistic regressions, whereas CD4 cell count evolution from ART initiation was assessed using mixed linear regressions. Because Schoenfeld residuals in Cox analyses rejected the proportional hazards hypothesis for important covariates (eg, consultant ratio), survival analyses (mortality on the one hand and disease progression to death or to a WHO clinical stage 4 adverse event on the other) were conducted using accelerated failure time models based on the lognormal distribution. The association between the presence of an adverse event and the type of consultant seen at a given visit was investigated using a mixed logistic regression model. Lastly, losses to follow-up were assessed using a binomial generalized estimating equations model.

Multivariate analyses were systematically adjusted for gender (women versus men), baseline age (≥35 versus <35 years), baseline CD4 cell count (≤200, 201–350 and >350 cells per microliter), and baseline HIV viral load (continuous variable). They were also adjusted for the following baseline covariates when associated with a conservative P value of <0.25 in the univariate analysis: body mass index (>18 versus ≤18 kg/m^2), WHO clinical stage (stage 4 versus stage 2 or 3), hemoglobin level (>10 versus ≤10 g/dL), and the monitoring strategy (CLIN versus LAB). A backward elimination procedure was used to determine the final model containing only the consultant ratio, gender, age, CD4 cell count, and HIV viral load, together with significant covariates and potential confounders.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The time scale considered in this study was the number of months since ART initiation. Data were censored at the time of the first event among the following: death, WHO clinical stage 4 adverse event (for the analysis of disease progression), last visit for the patients lost to follow-up, or month 24 visit. The patients were considered lost to follow-up if their last visit occurred 3 months or more before the scheduled month 24 visit and if they were not known to be dead. All analyses were conducted using Stata version 12.1 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

Characteristics of Patients and Follow-Up

Of the 459 patients, 324 (70.6%) were female, and median age at inclusion was 37 years [interquartile range (IQR) 30–45; Table 1]. Almost all the patients were at an advanced stage of HIV disease, 73.4% and 26.4% of them presenting with WHO clinical disease stage 3 and stage 4, respectively. Median CD4 cell count was 181 cells per microliter (IQR 87–337), and HIV viral load was 5.6 $\log_{10}$ copies per milliliter (IQR 5.2–6.1). Two hundred and thirty-eight patients (51.9%) were followed up using clinical monitoring alone and 221 (48.1%) with laboratory plus clinical monitoring. There was no significant difference between the 2 groups in terms of patient characteristics (Table 1) or outcomes.[20]

The total and median follow-up durations equaled 749.1 person-years and 24.0 months (IQR 21.7–24.0), respectively. Of 4141 clinical visits, 976 (23.6%) were conducted by nurses alone and 52 (1.3%) by both nurses and physicians. Nurses carried out 787 (37.4%) visits in the CLIN group and 189 (9.3%) in the LAB group. No association was found between the type of consultant seen at a given visit and the presence of a concomitant adverse event after adjustment for the visit and monitoring strategy (P = 0.222). The median overall consultant ratio was 0.11 (IQR 0.00–0.50; see **Supplemental Digital Content 1,** http://links.lww.com/QAI/A388). Thirty-eight (8.3%) patients were lost to follow-up at month 24. The consultant ratio did not differ statistically for those who were lost to follow-up and those who were not [odds ratio (OR) 0.88, 95% confidence interval (CI): 0.64 to 1.22, P = 0.442] after adjustment for gender, age, clinical stage, viral load, and CD4 cell count.

Virological Suppression

Viral loads below 40 copies per milliliter were observed in 60.0%, 63.4%, 69.3%, and 67.5% of patients after 6, 12, 18, and 24 months of ART, respectively. The consultant ratio was not significantly associated with virological success in univariate analysis (OR 0.96, 95% CI: 0.54 to 1.69, P = 0.876), in contrast to gender, baseline CD4 cell count, baseline viral load, and follow-up time point (ie, time of visit—at 6, 12, 18, or 24 months; Table 2). In the multivariate analysis, the consultant ratio remained unassociated with virological success (OR 1.00, 95% CI: 0.59 to 1.72, P = 0.990) after adjustment for gender, age, baseline CD4 cell count, baseline viral load, and follow-up time point.

CD4 Cell Count Evolution

The median increase in CD4 cell count was 160 cells per microliter (IQR 66–250) at month 6, 156 cells per microliter (IQR 81–253) at month 12, 208 cells per microliter (IQR 100–307) at month 18, and 231 cells per microliter (IQR 96–341) at month 24. In contrast to gender, age, baseline CD4 cell count, viral load, hemoglobin level, and follow-up time point, the consultant ratio was not significantly associated with CD4 recovery in the univariate analysis (coefficient 21.4, 95% CI: −11.1; 53.9, P = 0.197; Table 3). After adjustment for gender, age, baseline CD4 cell count, viral load, and follow-up time point, the consultant ratio was still not significantly associated with CD4 recovery (coefficient −3.6, 95% CI: −35.6; 28.5, P = 0.827).

Mortality

Seventy-six (16.6%) patients died, giving a mortality rate of 10.1 deaths per 100 person-years (95% CI: 8.1 to 12.7). Survival was 88.0% at 6 months, 87.1% at 12 months, 84.5% at 18 months, and 82.8% at 24 months. In the univariate analysis, the consultant ratio was not significantly associated with time to death [time ratio (TR) 1.24, 95% CI: 0.23 to 6.73, P = 0.802], in contrast to gender, body mass index, clinical stage, CD4 cell count, viral load, and hemoglobin level (Table 4). When adjusted for gender, age, body mass index, CD4 cell count, and viral load, the consultant ratio was still not associated with death (TR 1.39, 95% CI: 0.27 to 7.06, P = 0.693).

Disease Progression to Death or to WHO Clinical Stage 4

Ninety-two (20.0%) subjects had progression to death (n = 58) or to a new/recurrent WHO stage 4 adverse event (n = 32) or both (n = 2); the incidence rate of disease progression was 12.7 per 100 person-years. Survival without WHO stage 4 adverse events was 85.4%, 83.8%, 81.0%, and 79.3% at months 6, 12, 18, and 24, respectively. The consultant ratio was not significantly associated with disease progression in univariate analysis (TR 1.25, 95% CI: 0.25 to 6.23, P = 0.784) unlike gender, body mass index, clinical stage, CD4 cell count, and viral load which were (Table 5). After multiple adjustment, the consultant ratio remained unassociated with disease progression (TR 1.60, 95% CI: 0.35 to 7.37, P = 0.543).

DISCUSSION

This study in rural district hospitals in Cameroon showed that task shifting from physicians to nurses does not compromise the patient outcomes in the first 2 years of ART. Our results were consistent with those of the CIPRA-SA and STRETCH trials and the reports of programmatic data.[10–19] In another study using the Stratall data, we found that task shifting to nurses was associated with a better patient quality of life compared with the traditional physician-led monitoring of ART.[22]

Altogether these results are reassuring for the many African patients, healthcare workers, and program managers who face a severe shortage of physicians. Moreover, achieving universal access to HIV treatment in Africa by 2015, as encouraged by the United Nations Millennium Development

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients

	Total Population (n = 459)	Clinical Monitoring Group (CLIN; n = 238)	Laboratory Plus Clinical Monitoring Group (LAB; n = 221)
Gender			
Female	324 (70.6%)	166 (69.7%)	158 (71.5%)
Male	135 (29.4%)	72 (30.3%)	63 (28.5%)
Age (yrs)	37 (30–45)	36 (30–44)	37 (31–45)
≥35	259 (56.4%)	124 (52.1%)	135 (61.1%)
Level of education*			
No formal education	10 (2.3%)	5 (2.2%)	5 (2.4%)
Primary school	201 (45.7%)	106 (46.5%)	95 (44.8%)
Secondary school or higher	229 (52.0%)	117 (51.3%)	112 (52.8%)
Marital status†			
Married or cohabiting	140 (31.7%)	78 (34.1%)	62 (29.2%)
Divorced or separated	13 (2.9%)	5 (2.2%)	8 (3.8%)
Widowed	59 (13.4%)	28 (12.2%)	31 (14.6%)
Single	229 (51.9%)	118 (51.5%)	111 (52.4%)
Time to reach district hospital (min)‡			
<30	193 (44.9%)	110 (48.9%)	83 (40.5%)
30–60	134 (31.2%)	60 (26.7%)	74 (36.1%)
61–120	68 (15.8%)	37 (16.4%)	31 (15.1%)
>120	35 (8.1%)	18 (8.0%)	17 (8.3%)
Bodyweight (kg)	55 (49–61)	55 (49–60)	55 (49–61)
Body mass index (kg/m^2)§	20.1 (18.3–22.0)	19.9 (18.4–21.8)	20.1 (18.2–22.1)
>18	357 (77.9%)	187 (78.6%)	170 (77.3%)
WHO clinical stage			
2	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0
3	337 (73.4%)	174 (73.1%)	163 (73.8%)
4	121 (26.4%)	63 (26.5%)	58 (26.2%)
CD4 cell count (cells per microliter)	181 (87–337)	179 (68–323)	182 (96–345)
≤200	248 (54.0%)	130 (54.6%)	118 (53.4%)
201–350	102 (22.2%)	53 (22.3%)	49 (22.2%)
>350	109 (23.7%)	55 (23.1%)	54 (24.4%)
HIV viral load ($\log_{10}$ copies per milliliter)§	5.6 (5.2–6.1)	5.6 (5.3–6.1)	5.6 (5.0–6.0)
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (8.5–11.1)	9.8 (8.5–11.0)	9.6 (8.5–11.2)
>10	201 (43.8%)	107 (45.0%)	94 (42.5%)
Cotrimoxazole prophylaxis	441 (96.1%)	230 (96.6%)	211 (95.5%)
Initial antiretroviral regimen			
Stavudine, lamivudine, and nevirapine	303 (66.0%)	152 (63.9%)	151 (68.3%)
Stavudine, lamivudine, and efavirenz	83 (18.1%)	45 (18.9%)	38 (17.2%)
Zidovudine, lamivudine, and efavirenz	39 (8.5%)	19 (8.0%)	20 (9.1%)
Zidovudine, lamivudine, and nevirapine	34 (7.4%)	22 (9.2%)	12 (5.4%)

Data are n (%) or median (IQR).
*Data missing for 19 patients.
†Data missing for 18 patients.
‡Data missing for 29 patients.
§Data missing for 1 patient.

Goals, will require a larger taskforce, as 51% of the 10.4 million African patients eligible for ART were not yet being treated as of December 2010, while new HIV infections exceeded treatment initiations.[3] In August 2010, the Cameroonian national AIDS program officialized the monitoring of ART by nurses in conjunction with physicians.[23]

In our study, almost all the physicians and nurses were initially inexperienced in HIV care as the Stratall trial began

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 2. Factors Associated With Viral Loads Below 40 Copies Per Milliliter After ART Initiation Using Mixed Logistic Regressions

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	*P*	aOR	95% CI	*P*
Female gender	2.06	1.24–3.42	0.005	2.10	1.30–3.38	0.002
Age ≥ 35 yrs	1.39	0.88–2.20	0.160	1.80	1.15–2.80	0.009
Body mass index > 18 kg/m^2	1.52	0.85–2.71	0.158			
WHO stage 4	1.35	0.80–2.29	0.262			
CD4 cell count per microliter						
≤200	Reference			Reference		
201–350	1.91	1.09–3.36	0.024	1.32	0.78–2.25	0.301
>350	3.26	1.85–5.75	<0.001	1.51	0.88–2.61	0.137
HIV viral load ($\log_{10}$ copies per milliliter)	0.58	0.50–0.67	<0.001	0.60	0.52–0.69	<0.001
Hemoglobin >10 g/dL	1.42	0.90–2.26	0.133			
Consultant ratio	0.96	0.54–1.69	0.876	1.00	0.59–1.72	0.990
Clinical monitoring	0.99	0.62–1.56	0.956			
Follow-up time point (mos)						
6	Reference			Reference		
12	1.21	0.83–1.75	0.316	1.21	0.84–1.76	0.309
18	1.72	1.17–2.53	0.005	1.74	1.18–2.56	0.005
24	1.52	1.03–2.23	0.033	1.45	0.99–2.14	0.056

simultaneously with the national program of decentralization of HIV care.[24,25] Over the study period, numerous healthcare workers (mostly physicians) were transferred to other health facilities, generally being replaced by inexperienced staff. This reflects the routine clinical care situation in district hospitals and favors the generalizability of our findings to current routine care. However, our findings could have been different if the healthcare workers had been more experienced in HIV care, as the quality of care has been associated with professional experience.[26,27]

Training, mentoring, supervision, and referral are all crucial elements to achieving good quality ART care through task shifting.[8] In our study, the nurses (like the physicians) were trained before and during the study period, worked together with the physicians within the clinics, were involved in the local therapeutic committee, which met weekly or fortnightly to discuss new or current patients, and were monitored every 2 weeks by clinical research assistants.

It is worth noting that the crisis in human resources is also affecting nurse staffing levels.[5] However, training is shorter (3–4 years versus 7–9 years) and salaries are lower for nurses than for physicians. Nurses are also more plentiful and frequently present within the clinics than physicians do. The fact that nurses in our study were transferred less often to

TABLE 3. Factors Associated With CD4 Cell Count Evolution After ART Initiation Using Mixed Linear Regressions

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	β	95% CI	*P*	aβ	95% CI	*P*
Female gender	35.2	3.9; 66.5	0.027	30.0	−1.4; 61.4	0.061
Age ≥ 35 yrs	−34.9	−62.8; −7.1	0.014	−32.7	−61.7; −3.7	0.027
Body mass index >18 kg/m^2	−6.9	−42.2; 28.4	0.700			
WHO stage 4	28.6	−3.3; 60.6	0.079			
CD4 cell count per microliter						
≤200	Reference			Reference		
201–350	9.8	−25.1; 44.8	0.582	29.0	−6.5; 64.5	0.110
>350	−37.2	−71.2; −3.3	0.032	−14.9	−50.6; 20.8	0.414
HIV viral load ($\log_{10}$ copies per milliliter)	13.9	5.6; 22.2	0.001	13.9	5.1; 22.7	0.002
Hemoglobin >10 g/dL	−34.6	−62.5; −6.7	0.015			
Consultant ratio	21.4	−11.1; 53.9	0.197	−3.6	−35.6; 28.5	0.827
Clinical monitoring	−13.5	−41.5; 14.6	0.346			
Follow-up time point (mos)						
6	Reference			Reference		
12	2.7	−14.7; 20.2	0.760	3.8	−13.8; 21.4	0.674
18	41.9	24.3; 59.6	<0.001	43.9	26.0; 61.8	<0.001
24	64.9	47.0; 82.8	<0.001	65.3	47.2; 83.4	<0.001

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 4. Factors Associated With Survival After ART Initiation Using Accelerated Failure Time Analyses

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	TR	95% CI	*P*	aTR	95% CI	*P*
Female gender	3.84	1.20–12.30	0.023	5.86	1.77–19.42	0.004
Age ≥ 35 yrs	1.01	0.34–3.00	0.991	1.49	0.49–4.56	0.484
Body mass index >18 kg/m^2	8.69	2.56–29.48	0.001	8.34	2.44–28.51	0.001
WHO stage 4	0.23	0.07–0.74	0.013			
CD4 cell count per microliter						
≤200	Reference			Reference		
201–350	2.61	0.68–10.05	0.163	1.21	0.31–4.70	0.780
>350	10.27	2.19–48.22	0.003	2.92	0.61–14.06	0.182
HIV viral load ($\log_{10}$ copies per microliter)	0.48	0.32–0.71	<0.001	0.55	0.37–0.83	0.004
Hemoglobin >10 g/dL	2.83	0.93–8.60	0.067			
Consultant ratio	1.24	0.23–6.73	0.802	1.39	0.27–7.06	0.693
Clinical monitoring	0.56	0.19–1.65	0.291			

other health facilities than physicians—which is a great advantage to them both in terms of acquiring professional experience in the field of HIV and ART care and in building sustained relationships with patients—also supports the strategy of task shifting from physicians to nurses. Cost-effectiveness studies of task shifting to nurses are required in the local context and should take direct and indirect costs into account. In addition, national policies must be drawn up through consultation with professional healthcare associations to clearly delineate the tasks and responsibilities for nurses.[28]

One of the strengths of our study was the availability of regular clinical follow-up data. Another was that the effectiveness of the nurse-based care of treated patients was assessed with regard to physician-based care working in the same clinic. Furthermore, our study was performed in rural district hospitals where the number of physicians is small and where ART is now commonly provided in accordance with the WHO-recommended strategy of decentralized, integrated delivery of care.[7] Finally, the representativeness of the nurses and physicians in our study was good as they were involved in routine hospital activities, were not specialists in HIV care (who work in reference clinics), and were not supported by additional study staff.

Our study has several limitations. First, the patients were followed up for 24 months. Yet the quality of care provided by nurses could be less favorable in the longer term than that provided by physicians, as the management of patients becomes more complex due to therapeutic failures, HIV resistances, and drug-related side effects. Second, our data were recorded in the context of a trial. The representativeness of our study population and procedures could therefore be questionable. Nevertheless, our patients were comparable with those followed up in the Cameroonian national AIDS program and our study procedures incorporated the good clinical practices required in such settings.[24] Third, the patients were not randomly assigned to nurses or physicians. Although the type of consultant seen at a given visit was not associated with the presence of a concomitant adverse event, a selection bias cannot be ruled out as the sickest patients may have been preferentially consulted by physicians. However, the organization within our clinics does not suggest this. Fourth, because our study assessed the

TABLE 5. Factors Associated With Disease Progression to Death or to a New or Recurrent WHO Stage 4 Adverse Event After ART Initiation Using Accelerated Failure Time Analyses

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	TR	95% CI	*P*	aTR	95% CI	*P*
Female gender	3.24	1.09–9.59	0.034	3.66	1.24–10.85	0.019
Age ≥ 35 yrs	1.11	0.40–3.06	0.844	1.44	0.52–4.00	0.488
Body mass index >18 kg/m^2	6.95	2.21–21.86	0.001	5.03	1.63–15.50	0.005
WHO stage 4	0.24	0.08–0.70	0.009	0.24	0.08–0.67	0.007
CD4 cell count per microliter						
≤200	Reference			Reference		
201–350	1.97	0.58–6.68	0.276	0.80	0.24–2.69	0.714
>350	13.92	3.22–60.23	<0.001	3.47	0.79–15.23	0.098
HIV viral load ($\log_{10}$ copies per milliliter)	0.53	0.37–0.75	<0.001	0.62	0.44–0.88	0.008
Hemoglobin >10 g/dL	2.66	0.95–7.49	0.064			
Consultant ratio	1.25	0.25–6.23	0.784	1.60	0.35–7.37	0.543
Clinical monitoring	0.53	0.19–1.46	0.219			

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

effectiveness of task shifting in patients followed up by on-site nurses and/or physicians—as this is likely the actual situation in current routine clinical care when both professional groups are present—our findings may not be generalizable to health facilities without on-site physicians.

In conclusion, this study brings important evidence about the comparability of ART-related outcomes between HIV models of care based on physicians or nurses in resource-limited settings. The lack of physicians should therefore not be used as a pretext to inhibit ART expansion. However, physicians remain key actors in ART care, especially for the management of complex cases (which are likely to become more frequent as patients accumulate years on ART), and mentoring and supervision activities. Investing in nursing resources for the management of noncomplex patients should help to reduce costs and patient waiting lists while freeing up physician time to carry out these essential activities and other health interventions.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the patients and staff of the district hospitals who participated in the study and Jude Sweeney (Rome, Italy) for the English revision and editing of the article.

REFERENCES

1. Kober K, Van Damme W. Scaling up access to antiretroviral treatment in southern Africa: who will do the job? *Lancet*. 2004;364:103–107.
2. Laurent C. Scaling up HIV treatment in resource-limited countries: the challenge of staff shortages. *J Public Health Policy*. 2011;32:211–218.
3. WHO, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards universal access. Progress report 2011. Geneva; 2011.
4. Samb B, Celletti F, Holloway J, et al. Rapid expansion of the health workforce in response to the HIV epidemic. *N Engl J Med*. 2007;357: 2510–2514.
5. Philips M, Zachariah R, Venis S. Task shifting for antiretroviral treatment delivery in sub-Saharan Africa: not a panacea. *Lancet*. 2008;371: 682–684.
6. Scheffler RM, Liu JX, Kinfu Y, et al. Forecasting the global shortage of physicians: an economic- and needs-based approach. *Bull World Health Organ*. 2008;86:516–523B.
7. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368:505–510.
8. WHO, UNAIDS, PEPFAR. Task shifting: rational redistribution of tasks among health workforce teams. Global Recommendations and Guidelines. 2008. Available at: http://www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf. Accessed June 26, 2012.
9. Mullan F, Frehywot S. Non-physician clinicians in 47 sub-Saharan African countries. *Lancet*. 2007;370:2158–2163.
10. Shumbusho F, van Griensven J, Lowrance D, et al. Task shifting for scale-up of HIV care: evaluation of nurse-centered antiretroviral treatment at rural health centers in Rwanda. *PLoS Med*. 2009;6:e1000163.
11. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, et al. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis*. 2007;196(suppl 3):S464–S468.
12. Cohen R, Lynch S, Bygrave H, et al. Antiretroviral treatment outcomes from a nurse-driven, community-supported HIV/AIDS treatment programme in rural Lesotho: observational cohort assessment at two years. *J Int AIDS Soc*. 2009;12:23.
13. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*. 2004;18:887–895.
14. Stringer JS, Zulu I, Levy J, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA*. 2006;296:782–793.
15. Bemelmans M, Van Den Akker T, Ford N, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health*. 2010;15: 1413–1420.
16. Assefa Y, Kiflie A, Tekle B, et al. Effectiveness and acceptability of delivery of antiretroviral treatment in health centres by health officers and nurses in Ethiopia. *J Health Serv Res Policy*. 2012;17:24–29.
17. Brennan AT, Long L, Maskew M, et al. Outcomes of stable HIV-positive patients down-referred from a doctor-managed antiretroviral therapy clinic to a nurse-managed primary health clinic for monitoring and treatment. *AIDS*. 2011;25:2027–2036.
18. Sanne I, Orrell C, Fox MP, et al. Nurse versus doctor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;376:33–40.
19. Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2012;380:889–898.
20. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:825–833.
21. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf. Accessed June 27, 2012.
22. Suzan-Monti M, Boyer S, Blanche J, et al. The role of comprehensive care in the quality of life of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (STRATALL, ANRS 12–110/ESTHER). *XIX International AIDS Conference*. Washington, USA; 2012.
23. Ministry of Public Health. Directives nationales de prise en charge par les antirétroviraux des personnes (adultes et adolescents) infectées par le VIH. Yaoundé, Cameroon; 2010.
24. Boyer S, Eboko F, Camara M, et al. Scaling up access to antiretroviral treatment for HIV infection: the impact of decentralization of healthcare delivery in Cameroon. *AIDS*. 2010;24(suppl 1):S5–S15.
25. Ministry of Public Health. Plan de décentralisation de la prise en charge par les antirétroviraux au Cameroun (2004–2005). Yaoundé, Cameroon; 2004.
26. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 2005;165:1133–1139.
27. Wilson IB, Landon BE, Hirschhorn LR, et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Ann Intern Med*. 2005;143:729–736.
28. Miles K, Clutterbuck DJ, Seitio O, et al. Antiretroviral treatment roll-out in a resource-constrained setting: capitalizing on nursing resources in Botswana. *Bull World Health Organ*. 2007;85:555–560.

APPENDIX 1: STRATALL ANRS/ESTHER STUDY GROUP

M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J.-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M. G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M. P. Carrieri, F. Marcellin, J.-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S.-C. Abega, C.-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, H. D. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J.-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda,

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenko, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M.-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, E. B. Ngock, N. Obam (District hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J. J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (District hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F. X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D. R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (District hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A. A. Bonongnaba, E. Foaleng, R. M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S. A. Ngono, D. Ngono Menounga, S. S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewole, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S. O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District hospital, Sa'a, Cameroon).

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Article II : Prediction of HIV Drug Resistance Based on Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial in Cameroon

Prediction of HIV Drug Resistance Based on Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria in the Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial in Cameroon

Charlotte Boullé,[1] Charles Kouanfack,[2] Gabrièle Laborde-Balen,[1] Avelin Fobang Aghokeng,[1,3] Sylvie Boyer,[4,5,6] Maria Patrizia Carrieri,[4,5,6] Serge Kazé,[2] Jean-Marc Mben,[2] Marlise Dontsop,[2] Bruno Spire,[4,5,6] Martine Peeters,[1] Eitel Mpoudi-Ngolé,[3] Eric Delaporte,[1,7] and Christian Laurent,[1] for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group[a]

[1]Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233 TransVIHMI, Montpellier, France; [2]Central Hospital, and [3]Virology Laboratory, IRD/IMPM/CREMER (UMI 233), Yaoundé, Cameroon; [4]INSERM, U912 (SESSTIM), [5]University Aix Marseille, IRD, UMR-S912, and [6]Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, and [7]Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France

Our study in Cameroonian rural district hospitals showed that the immunologic and clinical failure criteria had poor performance to identify human immunodeficiency virus drug resistance in a timely manner. Switching to second-line antiretroviral therapy after 2 consecutive viral loads ≥5000 copies/mL, as recommended by the World Health Organization, appeared to be the most appropriate strategy.

Keywords. HIV; Africa; resistance; switch; failure.

The identification of the optimum time for switching to second-line antiretroviral therapy (ART) remains challenging in resource-constrained settings because of laboratory limitations [1]. Undetected human immunodeficiency virus (HIV) resistance on first-line therapy increases the risk of morbidity, mortality, HIV transmission (including drug-resistant viruses), and accumulation of resistance mutations [2]. The latter subsequently may compromise the efficacy of second-line regimens. Conversely, premature or unnecessary switching to second-line ART may be harmful for both the patients and the health system because these regimens are less accessible, more complex, and more expensive [3]. The issue is especially critical as the usual first-line regimens include 2 drugs with a weak genetic barrier (ie, lamivudine or emtricitabine, and nevirapine or efavirenz).

In routine healthcare in Africa, switching to second-line ART is often decided on the basis of clinical or immunologic failure criteria, and rarely on virologic failure criteria. Moreover, resistance testing is very uncommon, and the World Health Organization (WHO) recognizes that the current recommendation on when to switch ART is based on low quality of evidence. Whereas previous studies compared clinical and/or immunologic failure vs virologic failure [4–8], we assessed the performance of virologic, immunologic, clinical, and adherence criteria alone or combined to identify HIV drug resistance in rural district hospitals in Cameroon.

PATIENTS AND METHODS

A substudy of the Stratall trial—designed to compare monitoring strategies—was performed between May 2006 and April 2010 in 9 district hospitals in Cameroon among ART-naive patients followed up for 24 months after ART initiation [9]. In brief, patients were eligible if they were aged ≥18 years, had HIV type 1 group M infection, and WHO stage 3 or 4 disease or stage 2 disease with a total lymphocyte count ≤1200 cells/μL. The National Ethics Committee of Cameroon and the Institutional Ethics Committee of the French Institut de Recherche pour le Développement approved the protocol.

Clinical visits were scheduled at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter. The first-line antiretroviral regimen included 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus 1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Clinical staging of HIV disease was based on the 2006 WHO classification [10]. ART adherence was measured through validated face-to-face questionnaires administrated by community health workers at 1, 3, 6, 12, 18, and 24 months. This tool investigates the respect of the dosing schedule in both the previous 4 days and 4 weeks. Data on adherence collected by physicians or nurses during clinical visits were also used to increase the sensitivity to detect nonadherence behaviors [11].

Plasma viral load (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois) and CD4 cell count (FACSCount device,

Received 8 March 2013; accepted 27 April 2013; electronically published 10 May 2013.

[a]Members of the Study Group are listed in the Notes section.

Correspondence: Charlotte Boullé, MPH, Institut de Recherche pour le Développement (UMI 233), 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France (charlotte.boulle@ird.fr).

Clinical Infectious Diseases 2013;57(4):604–7

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cit323

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ by guest on October 9, 2014

Becton Dickinson, Mountain View, California) were recorded at baseline and every 6 months thereafter. Genotypic mutations associated with antiretroviral drug resistance (Abbott Viroseq assay, Celera Diagnostics, Alameda, California) were assessed when the viral load was ≥5000 copies/mL on 2 consecutive samples or when the patient's last available viral load was above this threshold. If resistance was detected in those samples, the corresponding baseline samples were also tested to detect primary resistances. Mutations were classified as minor or major using the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) consensus statements on antiretroviral drug resistance from September 2012 [12]. Viral load, CD4 cell count, and resistance testing were performed in a reference HIV laboratory accredited by the WHO for HIV resistance testing and registered to the Centers for Disease Control and Prevention and Quality Assessment and Standardization for Immunological measures relevant to HIV/AIDS external quality-control programs for viral load and CD4 cell count, respectively.

The emergence of HIV resistance during follow-up was compared to (1) a concomitant viral load ≥5000 copies/mL; (2) a concomitant fall of CD4 count to baseline, 50% fall from on-treatment peak CD4 value, or persistent CD4 count of <100 cells/μL; (3) a concomitant, new, or recurrent WHO stage 4 condition, pulmonary tuberculosis, or severe bacterial infection; and (4) an adherence <100% from month 1 to the visit preceding the point of failure by each of the above definitions. This threshold was chosen to increase the sensitivity to detect nonadherence behaviors. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value and 95% confidence intervals (CIs) of criteria for resistance development were estimated using bootstrap procedures. Patients (n = 12) who switched to second-line regimens during follow-up were excluded from the analysis thereafter.

RESULTS

Of 459 Stratall participants, 2 with primary resistances and 1 infected with a group O virus were excluded from this analysis. The remaining 456 patients were mostly women (70.8%) and had a median age at inclusion of 37 years (interquartile range [IQR], 30–45 years). Of them, 73.5% and 26.3% were at WHO clinical stage 3 and stage 4, respectively. Median CD4 cell count was 181 cells/μL (IQR, 87–336 cells/μL) and viral load was 5.6 $\log_{10}$ copies/mL (IQR, 5.2–6.1 $\log_{10}$ copies/mL). The first-line antiretroviral regimen was stavudine, lamivudine, and nevirapine (n = 301 [66.0%]); stavudine, lamivudine, and efavirenz (n = 82 [18.0%]); zidovudine, lamivudine, and efavirenz (n = 39 [8.6%]); or zidovudine, lamivudine, and nevirapine (n = 34 [7.5%]). Thirty-eight patients (8.3%) were lost to follow-up at month 24. The total and median follow-up durations equaled 712 person-years and 24 months (IQR, 18–24 months), respectively.

Seventy-four patients had at least 1 follow-up viral load ≥5000 copies/mL. Of them, 15 had isolated viral loads ≥5000 copies/mL followed by lower viral loads thanks to adherence intervention, 35 had 2 consecutive viral loads ≥5000 copies/mL, and 24 had isolated viral loads ≥5000 copies/mL at their last measurement. The latter 2 groups were tested for resistance. Forty-five patients (34 with 2 consecutive viral loads ≥5000 copies/mL and 11 with 1 only) had resistance after a median time of 12.3 months (IQR, 6.5–18.1 months) from ART initiation. All 45 patients had resistance to NNRTIs—specifically to nevirapine (n = 45) and efavirenz (n = 42)—and 31 (68.9%) also had resistance to NRTIs, specifically to lamivudine/emtricitabine (n = 31). Thirty-eight patients had resistance from the first or isolated viral load ≥5000 copies/mL. The PPV to identify resistance was 50.8% (95% CI, 39.3–63.0) for the first or isolated viral load ≥5000 copies/mL and 97.3% (95% CI, 90.3%–100.0%) for 2 consecutive viral loads ≥5000 copies/mL.

Table 1 shows that the performance was low for all other criteria. Immunologic failure alone had a sensitivity of 42.2% and a PPV of 15.0%, and occurred a median of 5.1 months (IQR, 0.0–7.2 months; range, 0.0–18.9 months) after the emergence of resistance. When a viral load ≥5000 copies/mL confirmed the immunologic failure, the sensitivity remained similar but the PPV increased to 54.1%. The highest sensitivity (76.7%) was achieved with the combined virologic and adherence criterion; the PPV was then 50.8%. The median delay between resistance emergence and this combined criterion was 0.0 month (IQR, 0.0–4.8 months; range 0.0–17.7 months). The clinical-based criteria had the lowest sensitivity (4.3%–6.5%). The specificity was <95% for most criteria. Finally, the negative predictive value ranged between 90% and 98% for all criteria.

DISCUSSION

This study in rural district hospitals in Cameroon showed that switching to second-line ART after 2 consecutive viral loads ≥5000 copies/mL as recommended by the WHO appeared appropriate in almost all cases [1]. However, the second viral load should be measured shortly after adherence intervention following the first elevated viral load (ideally 1 month) because most patients have resistance from this measurement. By contrast, switching after a single viral load ≥5000 copies/mL would result in numerous patients being prescribed prematurely or unnecessarily second-line ART. Indeed, half of our patients with a single or the first of 2 viral loads ≥5000 copies/mL had no resistance. This figure is comparable to a previous finding in routine healthcare in Cameroon [13] but higher than reported elsewhere [14].

As expected, clinical failure criteria and, to a lesser extent, immunologic failure criteria had poor performance to identify HIV resistance in a timely manner. The use of a single viral

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ by guest on October 9, 2014

Table 1. Performance of Virologic, Immunologic, Clinical, and/or Adherence Criteria to Identify HIV Drug Resistance Among 456 Patients Receiving Antiretroviral Therapy in 9 District Hospitals in Cameroon, 2006–2010, Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial

	Sensitivity			Specificity			Positive Predictive Value			Negative Predictive Value		
Criteria	no./No.	%	95% CI	no./No.	%	95% CI	no./No.	%	95% CI	no./No.	%	95% CI
Virologic (unconfirmed)[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38/74	50.8	39.3–63.0	NA	NA	NA
Virologic (confirmed)[b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34/35	97.3	90.3–100.0	NA	NA	NA
Immunologic	17/40	42.2	27.9–58.1	321/416	77.2	73.1–81.1	17/112	15.0	8.8–21.8	321/344	93.3	90.5–96.1
Clinical	3/44	6.5	.0–15.4	379/412	92.0	89.1–94.5	3/36	8.1	.0–18.8	379/420	90.2	87.4–93.1
Virologic and immunologic	18/42	42.5	28.0–58.3	399/414	96.4	94.5–98.1	18/33	54.1	37.1–72.0	399/423	94.3	92.0–96.6
Virologic and clinical	3/44	6.5	.0–15.4	410/412	99.5	98.8–100.0	3/5	60.0	.0–100.0	410/451	90.9	88.2–93.6
Virologic and adherence	30/39	76.7	63.0–88.9	388/417	93.0	90.5–95.3	30/59	50.8	37.5–63.0	389/397	97.7	96.1–99.0
Immunologic and clinical	2/44	4.3	.0–11.5	404/412	98.1	96.6–99.3	2/10	18.8	.0–50.0	404/446	90.6	87.9–93.3
Immunologic and adherence	15/42	35.9	20.5–51.4	356/414	86.0	82.4–89.0	15/73	20.3	11.7–29.7	356/383	92.9	90.3–95.6
Clinical and adherence	2/45	4.3	.0–11.1	386/411	93.9	91.5–96.1	2/27	6.9	.0–18.8	386/429	90.0	87.1–92.8

Virologic criterion: viral load ≥5000 copies/mL. Immunologic criteria: fall of CD4 count to baseline, 50% fall from on-treatment peak CD4 value, or persistent CD4 count of <100 cells/μL. Clinical criteria: new or recurrent, World Health Organization stage 4 disease, pulmonary tuberculosis, or severe bacterial infection. Adherence criterion: adherence <100%. The number of data available at months 6, 12, 18, and 24 was 370, 352, 340, and 318 for viral load; 369, 353, 340, and 318 for CD4 cell count; 384, 363, 348, and 330 for clinical assessment; and 389, 378, 364, and 343 for adherence assessment, respectively. Adherence <100% was achieved in 184, 217, 245, and 263 patients at months 6, 12, 18, and 24, respectively.

Abbreviations: CI confidence interval; NA, not applicable.

[a] A single viral load ≥5000 copies/mL.

[b] Two consecutive viral loads ≥5000 copies/mL.

load measurement of ≥5000 copies/mL to confirm treatment failure reduced the number of false-positive results. However, half the patients classified as having a treatment failure would have only required adherence intervention. On the other hand, the use of immunologic failure criteria to confirm clinical failure (also recommended by the WHO) only slightly improved the performance compared to clinical failure alone and was less sensitive than immunologic failure alone. ART adherence criterion was only helpful when a single viral load ≥5000 copies/mL was used.

Our study has several limitations. First, resistance testing was only performed in samples with viral load ≥5000 copies/mL corresponding to the threshold recommended by the WHO to define virologic failure in resource-constrained settings. We cannot rule out a few cases of resistance despite viral loads <5000 copies/mL. Patients who resuppressed following a single viral load ≥5000 copies/mL were not genotyped because one can reasonably assume that they had not developed resistance. Second, viral load and CD4 cell count were monitored every 6 months. The performance of criteria could have been different with a longer schedule [15], which is more likely to be encountered in routine clinical care. Third, the number of events for clinical-based combined criteria was small, limiting the precision of our estimates. These estimates should therefore be seen as indicative only.

In conclusion, this study showed that only a virologic failure confirmed on 2 consecutive viral loads allows adequate switches to second-line ART. The use of other criteria may result in many patients with resistance remaining on failing first-line ART on the one hand and many other patients switched unnecessarily or prematurely to expensive second-line ART on the other hand. These findings emphasize the need for viral load monitoring (eg, through point-of-care testing) and support the WHO-recommended strategy of switching to second-line ART after a confirmed virologic failure despite adherence intervention.

Notes

Acknowledgments. The results of this study will be presented at the seventh International AIDS Society conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention in Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013. We thank all patients and staff of the district hospitals who participated in the study.

Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group. M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central Hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J.-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M. G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M. P. Carrieri, F. Marcellin, J.-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S.-C. Abega, C.-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, H. D. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J.-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenko, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ by guest on October 9, 2014

Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M.-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, E. B. Ngock, N. Obam (district hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J. J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (district hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F. X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D. R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (district hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A. A. Bonongnaba, E. Foaleng, R. M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S. A. Ngono, D. Ngono Menounga, S. S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (district hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewole, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (district hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S. O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (district hospital, Sa'a, Cameroon).

Financial support. The study was supported by grants from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS 12110) and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER).

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf. Accessed 19 May 2013.
2. Hamers RL, Sigaloff KCE, Kityo C, Mugyenyi P, de Wit TFR. Emerging HIV-1 drug resistance after roll-out of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. Curr Opin HIV AIDS **2013**; 8:19–26.
3. Médecins Sans Frontières (MSF). Untangling the web of antiretroviral price reductions. 15th ed. **2012**; 1–120. Available at: http://aids2012.msf.org/wp-content/uploads/2012/07/MSF_Access_UTW_15th_Edition_2012_webres.pdf. Accessed 19 May 2013.
4. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. Clin Infect Dis **2011**; 53: 1283–90.
5. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. J Acquir Immune Defic Syndr **2011**; 58:23–31.
6. Reynolds SJ, Nakigozi G, Newell K, et al. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. AIDS **2009**; 23:697–700.
7. Kantor R, Diero L, Delong A, et al. Misclassification of first-line antiretroviral treatment failure based on immunological monitoring of HIV infection in resource-limited settings. Clin Infect Dis **2009**; 49: 454–62.
8. Mee P, Fielding KL, Charalambous S, Churchyard GJ, Grant AD. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. AIDS **2008**; 22:1971–7.
9. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. Lancet Infect Dis **2011**; 11:825–33.
10. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. **2006 revision**. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf. Accessed 18 April 2013.
11. Meresse M, Carrieri MP, Laurent C, et al. Time patterns of adherence and long-term virological response to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. Antivir Ther **2013**; 18:29–37.
12. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis. HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms, **2012**. Available at: http://www.hivfrenchresistance.org/2012/tab1.html. Accessed 19 May 2013.
13. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, et al. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. Clin Infect Dis **2009**; 48:1318–22.
14. Marconi VC, Sunpath H, Lu Z, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance after failure of a first highly active antiretroviral therapy regimen in KwaZulu Natal, South Africa. Clin Infect Dis **2008**; 46:1589–97.
15. Gupta RK, Hill A, Sawyer AW, et al. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis **2009**; 9:409–17.

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ by guest on October 9, 2014

Résumé

L'infection par le VIH représente toujours un problème de santé publique majeur, en particulier en Afrique subsaharienne. Le passage à l'échelle des traitements antirétroviraux est un enjeu majeur, et implique une véritable cascade de soins, c'est à dire un continuum entre l'infection, son dépistage, sa prise en charge, son suivi clinique et biologique au long cours et l'obtention d'une charge virale indétectable – marqueur du contrôle de l'infection –. Seule la décentralisation des programmes de prise en charge permet d'élargir l'accès à ce continuum de soins. Dans cette thèse, nous explorerons certains des écueils rencontrés dans le cadre de la décentralisation de l'accès aux antirétroviraux, en nous appuyant sur des études menées de 2006 à 2013 dans la région du Centre du Cameroun.

Dans un premier article, l'impact de la délégation des tâches des médecins vers les infirmiers est évalué au travers de la cohorte de patients suivis dans les 9 hôpitaux de District ruraux de l'essai clinique Stratall. Notre analyse montre que cette solution pour pallier le déficit de médecins préserve les résultats cliniques et biologiques des patients sur les deux premières années de traitement.

Dans un deuxième article, la pertinence de différents critères définissant l'échec thérapeutique est évaluée pour prédire l'apparition de résistance du VIH aux antirétroviraux. Nonobstant les difficultés de déploiement des outils du suivi biologique, nos résultats soulignent l'importance de l'évaluation de la charge virale pour prédire l'apparition de cette résistance, et en particulier d'une deuxième mesure rapide après la première notion de détectabilité pour effectuer un changement pour une seconde ligne de traitement dans les meilleurs délais.

Le troisième volet de la thèse s'intéresse aux difficultés liées aux individus, en particulier liées au sexe. Nos résultats montrent que les hommes sont plus vulnérables à l'échec thérapeutique que les femmes malgré une observance similaire.

Enfin le quatrième volet fait le bilan d'une prise en charge de routine, à l'hôpital de District de Mfou au Cameroun.

Nos résultats s'ajoutent à ceux déjà publiés pour permettre de formuler des recommandations de santé publique sur la délégation des tâches et la définition de l'échec. Ils soulèvent également des perspectives de recherche en mettant à mal le paradigme de l'observance pour expliquer une différence d'efficacité thérapeutique entre hommes et femmes en zone décentralisée.

Abstract

HIV infection remains a major public health concern, especially in sub-Saharan Africa. Scaling up antiretroviral treatment is a major challenge, and requires a genuine cascade of care, i.e. a continuum between infection, diagnosis, care, clinical and laboratory follow-up and achievement of an undetectable viral load – the proxy for infection control -. Decentralization of programs is a prerequisite to widen access to this continuum of care. In this thesis, we will explore some of the pitfalls encountered in the context of decentralization of antiretroviral treatment, through the analysis of data retrieved from 2006 to 2013 in studies performed in the Center Region of Cameroon.

In a first article, the impact of task shifting from doctors to nurses is assessed using data from the cohort of patients followed in the nine rural district hospitals of the Stratall trial. Our analysis shows that this solution to address the shortage of physicians preserves the clinical and biological outcomes of patients in the first two years of antiretroviral treatment.

In a second article, the accuracy of several criteria for identifying treatment failure is assessed for predicting the onset of HIV drug resistance. Notwithstanding the difficulties of deploying biological monitoring tools, our results highlight the importance of evaluating viral load to predict the emergence of resistance, and particularly rapid re-testing after the first notion of detectability to switch patients to second line in a timely manner.

The third part of the thesis handles individual issues, and more specifically the gender issue. Our results show that men and women followed in decentralized areas reach similar levels of adherence, but that men's vulnerability under treatment - especially through higher failure rate- is independent of adherence.

Finally, the fourth part focuses on routine care provided in the District Hospital of Mfou, Cameroon.

Our results add to the growing body of evidence to enable the formulation of public health recommendations on task shifting and definition of treatment failure. They also raise research perspectives as they impair the paradigm of adherence to explain a difference in treatment efficiency between men and women.