



HAL
open science

Traitement antirétroviral précoce des nourrissons infectés par le VIH-1 : évaluation de la réponse virologique à court et moyen termes dans un pays d'Afrique sub-saharienne (Cameroun)

Francis Ateba Ndongo Ateba Ndongo

► To cite this version:

Francis Ateba Ndongo Ateba Ndongo. Traitement antirétroviral précoce des nourrissons infectés par le VIH-1 : évaluation de la réponse virologique à court et moyen termes dans un pays d'Afrique sub-saharienne (Cameroun). Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS322 . tel-02426005

HAL Id: tel-02426005

<https://theses.hal.science/tel-02426005>

Submitted on 1 Jan 2020

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.

Traitement antirétroviral précoce des nourrissons infectés par le VIH-1 : évaluation de la réponse virologique à court et moyen termes dans un pays d'Afrique sub-saharienne (ANRS-12140 PEDIACAM, Cameroun)

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'université Paris Sud 11

Ecole Doctorale n°570
Ecole Doctorale de Santé Publique (EDSP)

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 5 octobre 2017, par

ATEBA NDONGO Francis

Composition du Jury :

Christian LAURENT DR, Université Montpellier 1 (– UMI 233, IRD)	Président
Valériane LEROY DR, Université Paul Sabatier Toulouse 3 (– Inserm, U1027)	Rapporteur
Philippe VAN DE PERRE PUPH, Université Montpellier (– UMR 1058)	Rapporteur
Nathalie PELLETIER-FLEURY DR, Université Paris Saclay (– CESP- Inserm U1018)	Examineur
Paul LANDAIS PUPH, Université Montpellier 1 (– UPRES EA 2415)	Examineur
Josiane WARSZAWSKI MCUPH, Université Paris Saclay (– CESP- Inserm U1018)	Directeur de thèse
Philippe MSELLATI DR, Université Montpellier 1 (– UMI 233 - U 1175, IRD)	Co-Directeur de thèse

Titre : Traitement antirétroviral précoce des nourrissons infectés par le VIH-1 : évaluation de la réponse virologique à court et moyen termes dans un pays d'Afrique sub-saharienne (Cameroun)

Mots clés : nourrissons infectés par le VIH-1, Afrique subsaharienne, prise en charge précoce, efficacité du traitement antirétroviral

Résumé : Depuis 2015, l'OMS recommande la mise sous traitement antirétroviral systématique de tous les enfants infectés par le VIH pour réduire la mortalité précoce liée au VIH chez les nourrissons en l'absence de traitement. Cependant, malgré la disponibilité des tests de dépistage et des médicaments antirétroviraux, l'initiation précoce de ces traitements reste un défi majeur dans les pays à ressources limitées. L'étude ANRS 12140-PEDIACAM est mise en place pour évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance en routine du traitement précoce des enfants infectés par le VIH au Cameroun.

Les objectifs de cette thèse visaient à étudier la mortalité et la réponse virologique à deux et quatre ans après l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH, et à identifier les facteurs associés à l'obtention et au maintien d'un succès virologique.

Les analyses ont porté sur les 190 enfants infectés par le VIH traités avant l'âge de 1 an (médiane=4 mois), inclus dans les trois sites cliniques du Cameroun participant à la cohorte prospective ANRS PEDIACAM initiée en 2007. La première étude a évalué les performances d'un critère basé sur le nombre de doses manquées de traitement rapporté dans un questionnaire d'observance pour dépister un échec virologique chez les nourrissons. La seconde étude portait sur l'estimation de la fréquence et des facteurs associés à l'obtention d'un succès virologique et à la mortalité à deux ans du traitement, utilisant un modèle de survie à risque compétitif. La troisième concernait l'évolution de la réponse virologique entre 2 et 4 ans du traitement selon le statut virologique obtenu à deux ans.

Les performances du questionnaire d'observance administré à l'accompagnant du nourrisson s'avèrent limitées, avec une valeur prédictive positive trop faible pour dépister un échec virologique en l'absence de charge virale disponible. La mortalité reste élevée à un an du traitement précoce (18,0% [IC95% : 13,0-24,0]). Elle est de 3,3% [IC95% : 0,4-6,2] entre 2 et 4 ans de traitement. La probabilité d'atteindre au moins un succès virologique avant 2 ans de traitement est de 80% environ, mais celle d'obtenir une suppression virologique maintenue sur au moins 6 mois n'est que de 67% au seuil de 1000 copies/mL, et de 60% au seuil de 400 copies/mL. A 4 ans du traitement initial, la proportion de charge virale contrôlée (<400 copies/mL) est de 75,2% [68,3-82,1] chez les 144 enfants toujours vivants et suivis, mais pour 12% la charge virale n'a pas été mesurée. Le seul facteur associé significativement au succès virologique dans les 2 ans du traitement initial est la bonne observance rapportée par l'accompagnant. Et seuls un succès virologique obtenu à 2 ans et l'initiation plus récente du traitement antirétroviral sont associés à un charge virale contrôlée à 4 ans.

Même si l'intérêt du traitement précoce des nourrissons infectés par le VIH est démontré, le succès virologique à moyen et long terme passe par des stratégies favorisant l'administration quotidienne soutenue des médicaments et une surveillance régulière de la réponse virologique. L'évaluation de l'observance par questionnaire présente une trop faible performance pour dépister précocement un échec virologique. Il est urgent de donner un accès large à la mesure de la charge virale en routine dans les pays à ressources limitées pour dépister rapidement les échecs virologiques chez les enfants recevant un traitement antirétroviral.

Title: Early antiretroviral treatment in HIV-1-infected infants: short- and long-terms assessment of virologic response in a sub-Saharan country (Cameroon)

Keywords: HIV-1-infected infants, sub-Saharan Africa, early care, efficacy of combined antiretroviral treatment

Abstract: Since 2015, the WHO recommends to start antiretroviral treatment promptly in all HIV-infected children in order to reduce HIV related mortality. Despite increasing availability of screening tests and antiretroviral drugs, early initiation of antiretroviral treatment (ART) remains challenging in resource-limited countries. The ANRS 12140-Pediacam study assesses feasibility, effectiveness and tolerability in routine practice of early treatment of HIV-infected children in Cameroon.

The analysis concerned the 190 HIV-infected infants who have initiated ART no later than 1 year (median=4 months) and were enrolled in the 3 Cameroon clinical sites involved in the PEDIACAM prospective cohort study since 2007. The first study evaluated adherence criterium based on the number of missed doses as reported through an adherence questionnaire in order to detect virologic failure in infants. The second study concerned the evaluation of the frequency and the factors associated with virologic success and mortality at 2 years of ART initiation, using competing risk regression. The third study concerned the evolution of virologic response between 2 and 4 years of ART initiation depending on virologic status achieved at 2 years of ART initiation.

The performances of adherence questionnaire administered to the infant's caregiver are limited; the positive predictive value is low for detecting virologic failure in the absence of viral load exam. The mortality is high at 1 year after early ART initiation (18.0% [95% CI: 13.0 – 24.0]). The mortality is 3.3% [95%CI: 0.4 – 6.2] between 2 and 4 years of ART initiation. The probability of achieving at least once virologic success within the first 2 years of ART is around 80.0% but the probability of maintaining virologic success for at least 6 months was 67% for threshold=1000 copies/mL and 60% for threshold=400 copies/mL. At 4 years of ART initiation, the proportion of virologic success

(viral load<400 copies/mL) is 75.2% [68.3-82.1]) in the 144 children still alive among whom viral load exam was not performed. The only factors associated with virologic success at 4 years of ART initiation are good adherence as reported by the caregiver at 2 years of ART initiation and more recent calendar period of ART initiation.

Although the interest of early ART in HIV-infected infants is demonstrated, the mid and long term virologic success pass through strategies enhancing supporting steady and daily administration of drugs and regular monitoring of virologic response. The steady evaluation of adherence as reported by questionnaire has a very low performance for early detecting virologic failure. It is urgent to widely get access to routine viral load exam in resource-limited countries for quickly detecting virologic failures in children receiving antiretroviral treatment.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mes encadreurs : Docteur Philippe MSELLATI, Docteur Josiane WARSAWSKI, Docteur Mathurin TEJIOKEM, Docteur Gaétan TEXIER, Professeur Albert FAYE ;

- Monsieur le Docteur Mathurin TEJIOKEM : comme un bon grand-frère, vous m'avez tenu la main à mes débuts d'exercice à l'unité de jour du Centre Mère et Enfant de la fondation Chantal Biya à Yaoundé (Cameroun) ; grâce à vous, je me suis intéressé à la recherche en santé publique et j'ai obtenu des financements pour effectuer mes premières formations de santé publique ; les responsabilités que vous m'avez confiées dans le cadre du projet PEDIACAM m'ont fait grandir ; vous m'avez apporté tout le soutien à la mesure de vos possibilités durant ce projet de thèse ; je vous en remercie profondément ;
- Madame le Docteur Josiane WARSAWSKI : vous avez accepté de bon cœur de m'enseigner à ma sollicitation ; auprès de vous j'ai appris la rigueur scientifique et le sens du travail bien fait ; par votre grande générosité, vous avez accordé du temps pour mon encadrement malgré vos multiples occupations et tout le confort nécessaire durant mes stages dans votre unité de recherche ; mon rêve est de suivre votre chemin afin de mettre en place une unité de recherche aussi dynamique que la vôtre ; je vous en remercie profondément ;
- Monsieur le Docteur Philippe MSELLATI : vous m'avez adopté dès le premier contact et m'avez inclus dans votre équipe de recherche ; auprès de vous j'ai appris à construire et à interpréter les questions de recherche épidémiologique dans le cadre de la pratique clinique courante ; vous avez eu recours à votre riche réseau relationnel pour rechercher des financements importants pour le bon déroulement de ma thèse et pour améliorer le fonctionnement de l'unité de jour dont je coordonne les activités ; mon souhait est de continuer à grandir dans la recherche sur le VIH pédiatrique à la même dimension que vous ; je vous en suis profondément reconnaissant ;
- Monsieur le Docteur Gaétan TEXIER : vous avez accepté de bon cœur de m'apporter votre encadrement dans le cadre de ma thèse ; j'ai beaucoup profité de votre approche méthodologique qui m'a permis d'élaborer des méthodes dans ma thèse ; vous êtes intervenu pour une meilleure planification de ma mobilité à Paris dans le cadre de la bourse du gouvernement français ; je vous présente tous mes remerciements ;
- Monsieur le Professeur Albert FAYE : vous m'avez toujours apporté vos encouragements dans ce projet de thèse ; en mettant à profit votre solide expérience de clinicien, vos contributions aux séances de travail du comité scientifique de PEDIACAM ont été très

déterminantes dans l'avancée des orientations des questions de recherche et des publications de ma thèse ; je vous exprime ici toute ma gratitude.

Je remercie très sincèrement les membres de mon Jury de thèse : Docteur Christian LAURENT, Professeur Paul LANDAIS, Professeur Philippe Van De PERRE, Docteur Valériane LEROY, Docteur Nathalie PELLETIER-FLEURY, Docteur Josiane WARSZAWSKI, Docteur Philippe MSELLATI.

Mes remerciements vont également :

- A Madame le Professeur Laurence MEYER : en quelques mots et dans la plus grande simplicité, vous réussissez toujours à nous transmettre des recommandations importantes ; je vous remercie pour l'accueil réservé dans votre équipe de recherche et pour votre attitude vouée à défendre notre condition d'étudiant ;
- A Monsieur Jérôme LECHENADEC : vous avez toujours veillé à mettre en place des accommodations pour un meilleur confort et une belle ambiance durant mes passages à l'unité ; je vous remercie pour ces dîners très gais que vous avez organisés à votre domicile en mon intention ;
- A Monsieur le Docteur Pascal BOISIER : vous m'avez beaucoup stimulé dans mes débuts de formation par vos encouragements et vos appuis qui m'ont permis de remplir des modalités d'inscription académique ;
- A Monsieur le Docteur Pierre DEBEAUDRAP : votre assistance a été énorme par votre apport à l'occasion des discussions d'ordre méthodologique que j'ai entretenues avec vous ;
- A la Coopération Française, la Fondation TOTAL, l'IRD et l'INSERM qui ont contribué au financement de mes études ;
- A Monsieur le Professeur Paul Olivier KOKI NDOMBO et Madame HABISSOU BIDOUNG : Votre soutien psychologique et votre protection administrative m'ont conféré le cadre adéquat pour réaliser ce projet de thèse en tant que travailleur professionnel ;
- A Madame le Professeur OBAMA ABENA Marie-Thérèse et Monsieur le Professeur TETANYE EKOE : Vous m'avez procuré une formation telle que j'ai pu faire mes premiers pas dans le cadre de la recherche en Santé Publique

C'est l'occasion de remercier très sincèrement tous mes proches et amis résidant à Paris et environs pour le réconfort qu'ils m'ont apporté tout au long de cette épreuve : Léopold FONGANG, Alain Brice EBILA, Nathan ETABA, Polydore TCHONGOUO, Marthe ROBBE, Fe Justin ZOGO, Romaric FODAP, la famille MAHAMAT KELLA, Victoire DIMWAMWA, Raphael KUATE, Rosalie ESSOMBA, Joe MIANTEZILA, Jacques NDAWINZ, Francine MAKAK.

A tous les parents ainsi qu'à leurs enfants qui ont contribué à la réalisation dans ce projet par leur participation à Pediacam depuis 2007.

Mes remerciements s'adressent aussi à :

- Toute l'équipe locale de Pediacam qui a contribué à la mise en œuvre de cette grande étude : Jean Audrey NDONGO, Jean-Marie EHONGO, Félicité OWONA, Calixte IDA PENDA, Suzie TETANG NDIANG, Georgette GUEMKAM, AFUMBOM KFUTWAH, Casimir Ledoux SOFEU, Grace KEMADJOU, Docteur Paul Alain TAGNOUOKAM NGOUPO, Martial YONGA, Olivier ZIEM A ABAH ;
- D'autres collaborateurs au Centre Pasteur du Cameroun : Patrice TCHENDJOU, Landry FESSE, Richard NJOUOM ;
- D'autres collaborateurs du site ANRS-Cameroun : Sylvie LEGAC, NSAIBIRNI Robert FONDZE, Professeur DIAVOLANA ;
- Docteur Mesmey EBOGO MBEZELE, Docteur Robertson Ruben BILO'O, Docteur Denis AKO, Docteur ELONG Nathalie, Monsieur TENDOH Peter TEBONG, Docteur Steve Etienne AHANDA, Docteur Marie Paule DJOBET, Monsieur Carlos TANGANG TEMASANG AKAMANGWA, Thomas VUKUGAH, Denis ETABA ONGUENE et tous mes collaborateurs à ICAP ;
- Professeur Anne Cécile BISSEK, Monsieur Martial FABOU, Monsieur Zéphirin TSOMO, Monsieur WANGUE et tous les collaborateurs du Ministère de la Santé Publique ;
- Toute la famille Mazenod ;
- Les familles Roger KEDE ATEBA, Pierre NOMO AYISSI, Jacques ENYEGUE, NOAH OBONO, NGAMONGO Emmanuel, EMANA NGA, Donatien EBODE EBODE, et TUA à Koudandeng.

Je remercie tous mes amis et collègues pour leurs encouragements et suggestions : toute la famille Robert MBA, la famille Jacques ANABA, la famille Claude NGAH, la famille Etienne TSASSE, Blandine YOUNGOUO et toute la famille Ernest KAMDEM, la famille Ambroise SIMO, la famille Anselme BITCHOKA, la famille Joseph NOUTSA, Robert AKAH, Martin MINLEND, André ESSADJO, Jean-Baptiste NEUMATCHOUA, Amos MECHE BOUAH, Suzanne BALLA, Hélène ATANGANA, Lucie SCHOUAME, Docteur YAOU ALADJI, SALI, Basile AFANA, Antoinette BELLA, MVOANI NGONG, Sylvain EPANDE, Irenaus Paul BERNSANYUY et tous les agents de sécurité du Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya à Yaoundé, Aristide BIYO, MOHAMADOU TOUKOUR, la famille Joseph TEBEBNE et tous les amis et anciens camarades à Tignère, MVONDO OTTO, GAZAWA VAHUIRAI et tous mes amis de Tokombéré, la famille Gaston BARKE à Kaélé, Docteur Martin NGUENDA.

Je voudrais également remercier tous les membres de l'Equipe 4 (IST et VIH) du CESP-INSERM et particulièrement le personnel de l'unité EPF pour leur accueil, la bonne humeur et l'appui technique qu'ils m'ont toujours réservé lors de mes différents séjours : Céline FERREY, Corinne LAURENT, Elisa RAMOS, Thierry WACK, Jean-Paul TEGLAS, Leila BOUFASSA, Paulette HUYHN.

Enfin, je tiens à remercier toute ma famille, particulièrement :

- Mon épouse Hortense et mes enfants, Manuella Christine, Joël Pascal, Ange Josiane et Laurence Annaëlle ; vous avez été d'un grand soutien pour moi et vous avez enduré les moments durant lesquels j'ai été absent par rapport à ce projet de thèse ;
- Mon Fe père, NDONGO ATEBA, et ma mère, NGONO ONOMO épouse NDONGO ; vous m'avez éduqué et m'avez toujours apporté un soutien inconditionnel dans toutes mes entreprises ; mes frères et sœurs, Anne, Théophile, Fabrice et Angélique ;
- Toute la famille Joël DABA, Monsieur WANYI, la famille la famille Raphaël WAYANG, la famille WAMOU et toute la communauté Moundang de Yaoundé
- Ma grand-mère Marie ABASSA épouse KEDE, mon oncle Hubert ONOMO, Emile TALLA, Nicolas ATEBA ABANDA, Joseph BIDZA, Marcel NDONGO

Publications

Publications scientifiques en relation avec la thèse

❖ Articles en premier auteur

- Ateba Ndongo Francis, Warszawski Josiane, Texier Gaetan, Ida Penda, Tetang Ndiang Suzie, Ndongo Jean-Audrey, Guemkam Georgette, Sofeu Casimir Ledoux, Anfumbom Kfutwah, Faye Albert, Msellati Philippe, Tejiokem Mathurin Cyrille and the ANRS-PEDIACAM study group. **Could caregiver reporting adherence help detect virological failure in Cameroonian early treated HIV-infected infants.** BMC Pediatrics.2015, 15:132. DOI: 10.1186/s12887-015-0451-3 (Article publié).
- Ateba Ndongo Francis, Tejiokem Mathurin Cyrille, Texier Gaetan, Ida Penda, Tetang Ndiang Suzie, Ndongo Jean-Audrey, Guemkam Georgette, Sofeu Casimir Ledoux, Anfumbom Kfutwah, Faye Albert, Msellati Philippe, Warszawski Josiane and the ANRS-PEDIACAM study group. **Virological response to early combined antiretroviral therapy in HIV-infected infants: evaluation after 2 years of treatment in the PEDIACAM study, Cameroon.** *Pediatr Infect Dis J* (Article définitivement accepté pour publication: PIDJ-216-850).

❖ Autres articles

- C L Sofeu, J Warszawski, F Ateba Ndongo, Ida Calixte Penda, Suzie Tetang Ndiang, Georgette Guemkam, Nicaise Makwet, Félicité Owona, Anfumbom Kfutwah, Patrice Tchendjou, Gaëtan Texier, Maurice Tchente, Albert Faye, Mathurin Cyrille Tejiokem, The ANRS-PEDIACAM study group. **Low Birth Weight in Perinatally HIV-Exposed Uninfected Infants: Observations in Urban Settings in Cameroon.** PLoS ONE: www.plosone.org, Vol 9 (4), April 2014, e93554. DOI: 10.1371/journal.pone.0093554.
- Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, Owona F, et al. **Feasibility of Routinely Offering Early Combined Antiretroviral Therapy to HIV-infected Infants in a Resource-limited Country: The ANRS-PediaCAM Study in Cameroon.** *Pediatr Infect Dis J*. oct 2015;34(10): e248-253.
- L K Sidze, A Faye, S N Tetang, Ida Penda, Georgette Guemkam, Francis Ateba Ndongo, Jean Audrey Ndongo, Félicité Nguetack, Gaëtan Texier, Patrice Tchendjou, Anfumbom Kfutwah, Josiane Warszawski and Mathurin Cyrille Tejiokem. **Different factors associated with loss to follow-up of infants born to HIV-infected or uninfected mothers: observations from the ANRS12140-PEDIACAM study in Cameroon.** BMC Public Health (2015) 15:228. DOI 10.1186/s12889-015-1555.

- Anfumbom K. W. Kfutwah, Paul Alain T. Ngoupo, Casimir Ledoux Sofeu, Francis Ateba Ndong, Georgette Guemkam, Suzie Tetang Ndiang, Félicité Owona, Calixte Ida Penda, Patrice Tchendjou, Christine Rouzioux, Josiane Warszawski, Albert Faye, Mathurin Cyrille Tejiokem. **Cytomegalovirus infection in HIV-infected versus non-infected infants and HIV disease progression in Cytomegalovirus infected versus non-infected infants early treated with cART in the ANRS 12140—Pediacam study in Cameroon.** [BMC Infect Dis.](#) 2017 Mar 23;17(1):224. doi: 10.1186/s12879-017-2308-x.

❖ Communications orales

- Francis Ateba Ndong, Josiane Warszawski, Gaëtan Texier et al. **Could caregiver reporting adherence be helpful in detecting virological failure in early treated HIV-infected infants? Experience from the ANRS-12140 PEDIACAM study in Cameroon.** Children and HIV: Start Early, Start Now! Integrated interventions for young children born into HIV-affected families. 20^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA à Melbourne, Australie, juillet 2014.
- Francis Ateba Ndong, Gaëtan Texier, Calixte Ida Penda et al. **Virological response to early combined antiretroviral therapy in HIV-infected infants: evaluation after 2 years of treatment in the PEDIACAM study, Cameroon.** Defeating poverty-related and neglected diseases in Africa: harnessing research for evidence-informed policies. Eighth EDCTP Forum 2016 in Lusaka, Zambia, 6-9 November 2016.

Autres publications scientifiques pendant la période de préparation de cette thèse.

❖ Article

- P. Msellati, F. Ateba Ndong, F. Hejoaka, B. Nacro. **Les obstacles au dépistage des enfants et adolescents infectés par le VIH en Afrique : chercher ces enfants, là où ils se trouvent !** Médecine et Santé Tropicales. 2016. DOI : 10.1684/mst.

❖ Communications orales

- Mathurin Tejiokem et al. **Séronégativation des enfants infectés par le VIH traités avant l'âge de 6 mois : fréquence, description, et conséquences possibles (ANRS 12140 PEDIACAM).** Enfants nés de mères séropositives : dépister davantage et plus tôt pour une

meilleure prise en charge. Symposium satellite ANRS. 7^{ème} Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites AFRAVIH, avril 2014.

- Philippe Msellati, F. Ateba Ndongo, F. Hejoaka, B. Nacro. **Les enfants infectés par le VIH : les chercher là où ils se trouvent !** Enfants nés de mères séropositives : dépister davantage et plus tôt pour une meilleure prise en charge. Symposium satellite ANRS. 7^{ème} Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites AFRAVIH, avril 2014.

❖ **Communications affichées**

- Mathurin Cyrille Tejiokem, C. Ledoux Sofeu, F. Ateba Ndongo et al. **Enquête téléphonique sur les motifs de non-retour des enfants non infectés par le VIH aux visites planifiées dans une cohorte impliquant les enfants infectés par le VIH au Cameroun.** 8^{ème} Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites AFRAVIH, Genève, avril 2016.
- Mathurin Tejiokem, Anfumbom Kfutwah, Francis Ateba Ndongo et al. **Different profiles of HIV in early treated HIV-infected children seronegative by ELISA in Cameroon.** 21^{ème} Conférence sur le Rétrovirus et les Infections Opportunistes, Boston, 3 au 6 mars 2014.

Liste des figures

- Figure 1 :** Inclusion dans les phases 1 et 2 de l'étude ANRS-PEDIACAM (Etude 12140-ANRS PEDIACAM, 2007-2011, Cameroun) 43
- Figure 2 :** Diagramme de flux du suivi des enfants de l'étude ANRS-PEDIACAM (Etude 12140-ANRS PEDIACAM, 2007-2015, Cameroun)45
- Figure 3 :** Courbe de ROC pour les différents critères d'observance rapportée (Etude 120140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)58
- Figure 4 :** Courbes de régression à risques compétitifs des succès virologiques ponctuels ou maintenus dans les 6 mois suivants (CV<1000 copies/mL au moins une fois) durant les 2 premières années après l'initiation du traitement antirétroviral chez les nourrissons (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)66
- Figure 5a :** Courbe de Kaplan-Meier : probabilité d'atteindre une charge virale <400 copies/mL entre M24 et M48 après l'initiation du traitement antirétroviral chez les 59 enfants avec charge virale ≥ 400 copies/mL à M24- (12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)78
- Figure 5b :** Courbe de Kaplan-Meier : probabilité de maintenir une charge virale <400 copies/mL entre M24 et M48 après l'initiation du traitement antirétroviral chez les 90 enfants avec une charge virale <400 copies/mL à M24 de traitement (12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun).....79

Liste des tableaux

<u>Tableau 1 :</u> Etudes sur la réponse virologique au traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH.....	36
<u>Tableau 2 :</u> Description des caractéristiques initiales des nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	58
<u>Tableau 3 :</u> Suivi des nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 120140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun).	60
<u>Tableau 4 :</u> Performance du questionnaire d’observance pour dépister l’échec virologique chez les nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	62
<u>Tableau 5a :</u> Caractéristiques sociodémographiques et mode de vie à l’inclusion des nourrissons infectés par le VIH initiant un premier traitement antirétroviral avant l’âge d’un an (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	67
<u>Tableau 5b :</u> Caractéristiques cliniques à l’initiation du premier traitement reçu avant l’âge de 1 an par les nourrissons infectés par le VIH (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	67
<u>Tableau 6 :</u> Facteurs associés à la survenue d’un succès virologique (CV<1000 copies) durant les 2 premières années d’un traitement antirétroviral initié avant l’âge de 12 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	70
<u>Tableau 7 :</u> Facteurs associés à la survenue d’un succès virologique confirmé dans les 6 mois (CV<1000 copies) durant les 2 premières années d’un traitement antirétroviral initié avant l’âge de 12 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)	73
<u>Tableau 8 :</u> Caractéristiques des nourrissons vivants à 24 mois de l’initiation précoce d’un traitement antirétroviral (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun) (N=149) ...	78
<u>Tableau 9 :</u> Caractéristiques des nourrissons infectés par le VIH et vivants à 2 ans de traitement antirétroviral en fonction de leur statut virologique (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun) (N=149)	80
<u>Tableau 10 :</u> Mortalité et statut immuno-virologique à 4 ans de traitement selon le statut virologique à 2 ans (+/-3 mois) chez les nourrissons ayant initié un traitement antirétroviral dans leur première année de vie (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun)	83

Tableau 11 : Facteurs associés au succès virologique (charge virale <400 copies/mL versus > ou non mesurée) chez les enfants infectés par le VIH à 4 ans de traitement antirétroviral initié précocement (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun) 85

Liste des abréviations

ARV : Antirétroviral (ou Antirétroviraux)

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

ASC : Aire sous la courbe ROC

CHE : Centre Hospitalier d'Essos

CME-FCB : Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya

CV : Charge virale

HLD : Hôpital Laquintinie de Douala

IIQ : Intervalle interquartile

INNTI : Inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de protéase

LPV/r : Lopinavir boosté par le ritonavir

Mx : Délai de l'initiation du traitement antirétroviral à la visite en cours, exemple : «M3» signifie «3 mois après l'initiation du traitement antirétroviral»

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PCR : Polymerase Chain Reaction

PENTA : Réseau européen de traitement du Sida chez l'enfant (Pediatric European Network Treatments of AIDS)

PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH

OR : Rapport de cotes

ROC : Caractéristique de fonctionnement du récepteur dite aussi caractéristique de performance (d'un test) ou courbe sensibilité/spécificité (Receiver Operating Characteristic)

RV- : Rapport de vraisemblance négatif

RV+ : Rapport de vraisemblance positif

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquis

SV : Succès virologique

TME : Transmission Mère-Enfant du VIH

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPO : Vaccin Poliomyélite Oral

VPP : Valeur prédictive positive

Sommaire

-Première de couverture.....	0
Résumé en français.....	1
-Résumé en anglais.....	2
-Remerciements.....	3
-Publications	8
-Liste des figures.....	12
-Liste des tableaux.....	14
-Liste des abréviations.....	17
<u>INTRODUCTION</u>	22
<u>CHAPITRE I : PRISE EN CHARGE PRECOCE DU NOURRISSON INFECTE PAR LE VIH</u>	26
<u>CHAPITRE II : POPULATION ET METHODES</u>	36
<u>CHAPITRE III : RESULTATS</u>	49
<u>CHAPITRE IV : DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES GENERALES</u>	79
ANNEXES	89

Introduction

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) pédiatrique est une priorité de santé publique. La transmission mère-enfant (TME) est le principal mode de transmission du VIH chez l'enfant (1–3). Parmi les 36 700 000 de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2015 (4,5), 1 800 000 sont des enfants de moins de 15 ans, dont 150 000 ont été nouvellement infectés au cours de l'année (66 000 en Afrique subsaharienne). Les traitements antirétroviraux (ARV) ont transformé cette infection en maladie chronique, avec une amélioration spectaculaire de la survie (6–8). Les recommandations internationales préconisent désormais la mise sous ARV dès le diagnostic de VIH. Néanmoins, seuls 46% des adultes et 49% des enfants étaient sous traitement antirétroviral à la fin de l'année 2015, avec une forte disparité géographique (4,5). En Afrique subsaharienne, cette couverture était respectivement de 29% et 20% chez les adultes et chez les enfants au terme de cette même année. Au Cameroun, selon les rapports d'avancement de l'ONUSIDA, cette couverture était de 22% chez les adultes et seulement 6% chez les enfants âgés de moins de 15 ans.

Ces traitements, administrés pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement ont permis de réduire, voire d'éliminer potentiellement le risque de transmission mère-enfant du VIH, actuellement à moins de 1% dans les pays industrialisés (9,10). Mais l'accès aux stratégies efficaces de prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VIH reste insuffisant en Afrique subsaharienne puisqu'elle concernait encore moins de 50% de femmes enceintes infectées par le VIH en 2015 (11).

Enfin, le traitement très précoce des nouveau-nés infectés a modifié leur survie à court terme (7,12). Sans traitement, environ 15% des enfants infectés en période périnatale présentent une évolution rapidement défavorable avec apparition précoce d'un déficit immunitaire profond souvent associé à une encéphalopathie dans la première année de vie et un risque élevé de décès avant 3 à 4 ans (13–16). Le diagnostic précoce du VIH chez les nourrissons exposés au VIH maternel est un préalable indispensable. Or, en 2015, seuls 54% des nourrissons exposés au VIH dans 21 pays prioritaires du Plan Mondial avaient bénéficié d'un test virologique pour le diagnostic du VIH dans les 2 premiers mois suivant la naissance conformément aux recommandations de l'OMS (4). Cette faible couverture du diagnostic précoce du VIH était liée à l'insuffisance en infrastructures de laboratoire.

Même avec une couverture encore insuffisante, les recommandations OMS de prise en charge précoce de l'enfant entraînent un accroissement rapide des files actives de nourrissons sous traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne où vivent majoritairement les enfants infectés par le VIH (17). Quelques études ont évalué la faisabilité des programmes de prise en charge

précoce du VIH dans ce contexte de pays à faibles ressources (8,18–21). La mise en œuvre en routine de ces recommandations reste un défi dans cette région: diagnostic difficile de l'infection à VIH chez l'enfant âgé de moins de 18 mois, surtout lorsque la mère n'a pas eu elle-même accès au dépistage de sa propre infection pendant la grossesse, déficit en ressources humaines formées à la dispensation des thérapies antirétrovirales, disponibilité limitée des formulations antirétrovirales pédiatriques, complexité des thérapies antirétrovirales dans le contexte de multiples comorbidités (tuberculose, paludisme, malnutrition, etc.) (22–25). Par ailleurs, l'effet de la rapide expansion des programmes de prise en charge précoce de l'infection à VIH pédiatrique en termes de qualité des soins est mal connu. Peu de données sont disponibles sur la rétention aux soins à long terme des enfants mis précocement sous traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne, qui est un indicateur pour évaluer l'efficacité des programmes de santé (8,26,27).

L'accès précoce aux traitements n'en garantit pas une observance adéquate. Une mauvaise observance du traitement antirétroviral, très corrélée à l'efficacité virologique (28–30), peut générer des résistances aux traitements avec peu d'options de seconde ligne de traitement. Des travaux ont tenté de décrire la fréquence et les facteurs associés à une bonne observance du traitement antirétroviral chez les enfants dans le contexte de l'Afrique sub-saharienne (31–34). La mesure de la charge virale (quantité de virus dans l'organisme) est le meilleur marqueur de la réponse au traitement antirétroviral et reflète le degré d'observance du traitement antirétroviral chez les patients dont les souches virales sont sensibles aux médicaments qu'ils reçoivent. Mais la mesure de la charge virale n'est pas disponible en routine pour les services cliniques de plusieurs pays à ressources limitées. D'autres indicateurs ont été proposés et évalués surtout dans le cadre des protocoles de recherche biomédicale : questionnaire administré aux patients ou, pour les enfants, à l'entourage en charge de leurs soins, évaluation de la quantité de médicaments restants que l'on demande de ramener à l'hôpital lors d'une visite programmée, évaluation de la quantité de médicaments non consommés lors d'une visite inopinée à domicile, monitoring électronique de la quantité de médicaments consommés grâce à une boîte à médicaments pourvu d'un mécanisme électronique, dosage plasmatique des médicaments ou de leurs métabolites (31–34). Ces indicateurs semblent avoir été très peu utilisés chez les jeunes nourrissons.

L'étude ANRS-PEDIACAM est une étude de cohorte interventionnelle dont l'objectif principal était d'évaluer le devenir des nourrissons infectés par le VIH-1 dans 3 centres cliniques de référence des deux plus grandes villes du Cameroun (Yaoundé et Douala), c'est-à-dire dans le contexte d'un pays à prévalence moyenne pour l'infection à VIH. L'intervention proposée était conforme aux recommandations de l'OMS : dépistage précoce du VIH dès 6 semaines de vie chez les nourrissons repérés à la naissance comme exposés au VIH de leur mère, mise sous traitement antirétroviral systématique dès le diagnostic d'une infection VIH avant l'âge de 7 mois dans les centres

participants, dont ceux identifiés à la naissance pour bénéficier du diagnostic précoce. Dans le cadre de cette étude, deux autres groupes de nouveau-nés ont été inclus pour un suivi médical régulier : enfants exposés au VIH maternel mais non infectés, enfants non exposés au VIH maternel. Le suivi de ces enfants est toujours en cours avec certains enfants atteignant actuellement 10 ans. PEDIACAM apporte un appui complémentaire au programme national camerounais pour la prise en charge des enfants infectés par le VIH : réalisation de charges virales semestrielles et d'autres examens complémentaires, frais de transport, soins médicaux gratuits y compris les soins non directement reliés au VIH, dispensation de conseils (éducation pour la santé, accompagnement psychosocial) et d'aides diététiques. D'autre part, PEDIACAM met à disposition pour chaque site un personnel chargé de recueillir les données à analyser de la cohorte et de s'assurer du bon déroulement de l'étude.

Les objectifs de cette thèse visaient à étudier, dans le cadre de l'étude PEDIACAM, la réponse virologique à moyen et à long termes chez des nourrissons mis sous traitement antirétroviral avant l'âge de un an, avec trois objectifs spécifiques :

- Evaluer les performances diagnostiques d'un questionnaire d'observance administré aux parents pour dépister l'échec virologique durant les 2 premières années de traitement antirétroviral, potentiellement utilisable dans la pratique de routine ;
- Estimer la probabilité d'atteinte et de maintenir un succès virologique dans les deux ans suivant l'initiation précoce du traitement antirétroviral, et identifier les facteurs associés au succès virologique ;
- Décrire la réponse immuno-virologique après quatre ans de traitement initié précocement, et identifier les facteurs associés au succès

Cette thèse s'articule en quatre sections principales :

1 - Une présentation plus détaillée du contexte de prise en charge précoce du nourrisson infecté par le VIH, rappelant l'histoire naturelle de l'infection à VIH du nourrisson, l'évolution des recommandations de l'OMS en relation avec les progrès thérapeutiques et les résultats des recherches, les données disponibles sur la réponse virologique chez les enfants traités précocement et la situation concernant la prise en charge précoce des enfants infectés par le VIH au Cameroun;

2 - La méthodologie des études présentées, avec une description de PEDIACAM (source de données), la sélection des populations d'étude, et les stratégies d'analyse statistique;

3 - Les résultats correspondant aux trois objectifs spécifiques, dont les deux premiers ont conduit à deux articles publiés et le troisième à un article en cours de rédaction;

4 - La discussion suivie d'une conclusion.

CHAPITRE I**PRISE EN CHARGE PRECOCE DU NOURRISSON
INFECTE PAR LE VIH**

I-Histoire naturelle de l'infection à VIH acquise en période périnatale

En l'absence de traitement antirétroviral, environ 15% des enfants infectés en période périnatale présentent une évolution rapidement défavorable avec apparition précoce d'un déficit immunitaire profond souvent associé à une encéphalopathie dans la première année de vie et un risque élevé de décès avant 3 à 4 ans (16,35–37). Le marqueur du système immunitaire couramment utilisé pour évaluer la progression de l'infection à VIH est le taux de lymphocytes T CD4. La pathogénèse de la forme sévère serait en partie associée à une attrition précoce du thymus (38–40), et à l'absence ou à la faiblesse des réponses humorales et cellulaires spécifiques du VIH (41–46). Certains paramètres prédictifs néonataux de la forme sévère ont été identifiés : stigmates d'infection in utero par le VIH et degré d'avancement de la maladie de la mère (16,35,47).

La charge virale du VIH est la quantité de ce virus dans l'organisme. Chez la plupart des nourrissons infectés par le VIH en période périnatale, la charge virale initiale est plus élevée (entre 10^5 à 10^7 copies/mL de plasma) que chez l'enfant et l'adulte (48–51), en partie liée à l'immaturité du système immunitaire. Cette charge virale atteint en général le niveau observé chez les adultes vers l'âge de 3 à 5 ans (52).

II – Recommandations internationales et nationales dans le contexte des pays à ressources limitées

II-a – Critères d'initiation des traitements antirétroviraux

Le premier traitement antirétroviral (zidovudine) est apparu en 1986 et les premières combinaisons efficaces comportant l'association de plusieurs molécules de classes différentes, en 1997, avec une amélioration spectaculaire de la survie chez les patients y ayant accès, c'est-à-dire principalement dans les pays riches (53).

D'abord limitées aux patients ayant des niveaux de CD4 faibles (stade immunologique 3 ou 4 de l'OMS) ou un stade clinique avancé de la maladie (stade clinique 3 ou 4 de l'OMS) durant les années 2003-2009 (54), les conditions de mise sous traitement se sont élargies progressivement pour devenir systématiques dès le diagnostic, et si possible dès la primo-infection. Concernant les enfants, dès le début des années 2000, l'intérêt en termes de réduction de mortalité précoce de traiter très tôt, avant 6 mois, tous les nourrissons infectés par le VIH, sans critères biologique ou clinique, a été mis en évidence dans les pays développés. Ce bénéfice a été démontré par un essai randomisé (essai CHER) mené en Afrique du Sud depuis 2007 (7), et confirmé dans le cadre des pratiques de routine en Europe (55–57). Ces résultats ont conduit à faire évoluer les

recommandations internationales: à partir de 2010, l'OMS a recommandé la mise systématique sous traitement antirétroviral précoce de tous les enfants diagnostiqués pour un VIH avant l'âge de 2 ans, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 ou le stade clinique de l'infection à VIH (3). Cette recommandation s'est étendue en 2013 à tous les enfants âgés de moins de 5 ans infectés par le VIH (22,58), puis en 2015 à toutes les personnes infectées par le VIH (59) dans le but de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH.

II-b – Modalités thérapeutiques lors de la prise en charge initiale

Il existe 29 molécules antirétrovirales et co-formulations, appartenant à trois grandes classes, disponibles depuis la fin des années 90 : inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et inhibiteurs de la protéase (IP). Deux nouvelles classes sont apparues plus récemment (inhibiteurs de l'intégrase et inhibiteurs de fusion) mais demeurent encore très peu disponibles dans les pays à ressources limitées. Au sein des trois premières classes, le choix des molécules elles-mêmes est également plus limité en Afrique sub-saharienne que dans les pays industrialisés.

Le principe général de la multithérapie de première intention est d'associer classiquement trois molécules dont deux INTI et une molécule d'une autre classe thérapeutique (IP ou INNTI). Pour les nourrissons de moins de trois ans, l'OMS préconise en première intention, depuis 2010, le régime thérapeutique associant 2 INTI (abacavir ou zidovudine et lamivudine) et un IP (lopinavir boosté par le ritonavir) (58). Le lopinavir boosté par le ritonavir peut être remplacé par la nevirapine dans certaines situations particulières (rupture de stock, effets secondaires mal tolérés, etc). En cas de traitement antituberculeux, le schéma thérapeutique transitoire suivant est recommandé : abacavir et lamivudine et zidovudine ; une fois le traitement antituberculeux terminé, il est recommandé d'arrêter ce schéma et passer au schéma thérapeutique préférentiel.

III – Réponse virologique au traitement antirétroviral chez les nourrissons traités précocement

Le but du traitement antirétroviral est de contrôler efficacement la charge virale que l'on cherche à rendre indétectable (en dessous du seuil de détection des tests virologiques). La suppression virale, très corrélée à l'immunité et à la survie, est le facteur clé du bon pronostic de l'infection à VIH (60). En l'absence d'un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, il existe un risque de survenue de résistance d'autant plus problématique pour les nourrissons vivant en Afrique subsaharienne que les alternatives thérapeutiques sont réduites.

Plusieurs facteurs peuvent favoriser un échec de la réponse virologique au traitement chez les nourrissons : difficultés d'observance du traitement, difficulté pour adapter les doses au cours du temps chez des nourrissons dont le poids évolue en permanence avec une galénique des médicaments limitée et quelquefois inadaptée, toxicité ou mauvaise tolérance (diarrhée, vomissements) pouvant conduire à une mauvaise métabolisation des médicaments. A ces difficultés partagées au Nord et au Sud, s'ajoutent des problèmes plus spécifiques aux pays à ressources limitées : rupture de stock de médicaments fréquentes dans les structures de soins (22–25), accès difficile à la mesure de la charge virale pour guider les choix thérapeutiques en évaluant l'efficacité du traitement antirétroviral (61).

De nombreuses études ont rapporté la réponse virologique au traitement antirétroviral chez les enfants au cours des quinze dernières années, dans les pays à ressources limitées (8,19–21,27,51,62–70) et dans les pays développés (12,48,57,60,71–75) [Tableau 1]. La proportion de succès virologique défini par une charge virale <400 copies/mL à 12 mois de traitement antirétroviral varie entre 53 et 84% selon les études, sans différence notable entre pays à ressources limitées et pays développés. Mais les enfants initient le traitement antirétroviral à un âge plus jeune, avec un pourcentage de lymphocytes CD4 plus élevé et une charge virale plus basse dans les pays développés (67). La majorité de ces études portaient sur des tranches d'âge étendues, avec des effectifs limités de nourrissons. La réponse virologique au traitement antirétroviral de l'enfant varie avec l'âge et est meilleure chez les enfants âgés de plus de 2 ans au moment de la mise sous traitement (48,51,60,75). Quelques études ont rapporté la réponse virologique chez des nourrissons dans des pays développés (12,48,57,60,71,75) et des pays à ressources limitées (8,20,21,27,69). C'est ainsi que dans une étude collaborative de cohortes européennes de nourrissons mis sous traitement antirétroviral avant l'âge d'un an entre 2004 et 2008, 62,0% avaient atteint une suppression virologique à 12 mois de traitement antirétroviral (71). Cette proportion était de 78,8% à 18 mois de traitement chez des nourrissons sud-africains traités entre 2005 et 2008 (19). Peu de facteurs de risque d'échec virologique ont été identifiés, en particulier chez les nourrissons: événements liés à l'immunodéficience et au SIDA (69), initiation du traitement à un âge précoce (12).

La majorité de ces études ont rapporté la réponse virologique sur période allant de 1 à 2 ans à partir de l'initiation du traitement antirétroviral (8,12,19–21,27,48,51,60,69,71,75). Pourtant l'initiation d'un traitement précoce, comme préconisée désormais, expose les nourrissons infectés par le VIH à une très longue durée de traitement, alors que certaines études montrent la difficulté du maintien d'un de contrôle virologique à long terme chez les enfants (51,72,73). Il existe très peu de traitements alternatifs en Afrique subsaharienne (24,76–78). Ainsi, la longévité des thérapies antirétrovirales précoces chez les nourrissons dans cette région repose sur l'efficacité des

protocoles thérapeutiques de première ligne (79,80). Un suivi à plus long terme s'avère donc nécessaire pour évaluer la réponse virologique et les facteurs associés au succès virologique.

La bonne observance du traitement constitue le déterminant principal de son efficacité (3,22,28–30,81,82). Dans l'idéal, il est souhaitable de surveiller la réponse virologique pour identifier les échecs précocement et limiter la survenue des résistances qui obèrent la réponse à long terme dans un contexte d'options thérapeutiques limitées (83). La charge virale plasmatique est un marqueur de référence de l'observance du traitement antirétroviral chez les sujets porteurs de souches virales non résistantes. Elle peut permettre de mettre en évidence une difficulté dans l'obtention d'une bonne réponse virologique ou un échappement après un premier succès pouvant conduire à proposer des stratégies de renforcement de l'observance auprès de la famille en charge de l'enfant. Mais l'accès à la charge virale reste limité en Afrique subsaharienne (61) et la plupart des programmes de traitement antirétroviral des pays à ressources limitées continuent à se baser sur les critères cliniques et immunologiques pour évaluer l'observance du traitement antirétroviral (84). Les performances de ces critères pour identifier les patients en échec virologique sont assez faibles (65,85–89).

Plusieurs méthodes, directes ou indirectes, de mesure de l'observance du traitement antirétroviral ont été développées et évaluées chez le grand enfant et l'adulte (31,33,34,90–94). Le dosage plasmatique des médicaments ou de leurs métabolites est onéreux et surtout utilisé dans le cadre de la recherche. Le monitoring électronique et le décompte des médicaments (à domicile ou à la formation sanitaire) sont difficilement applicables à large échelle. Le questionnaire d'observance s'est avéré moins sensible que les méthodes précédentes pour dépister l'échec virologique. En outre, aucune de ces méthodes n'avait encore été évaluée spécifiquement dans le cadre de la prise en charge des nourrissons au moment où nous avons débuté les travaux de cette thèse.

Tableau 1 : Etudes sur la réponse virologique au traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH

Premier auteur / Titre de l'article	Lieu/Période d'étude	Population d'étude	Type d'étude	Principaux résultats
Duong T et al. “Long-term virological outcome in children on antiretroviral therapy in the UK and Ireland”	Collaboration Royaume Uni-Irlande; 1997- 2013	997 enfants VIH+ dont des enfants <3 ans (n=251)	Etude de cohorte observationnelle	La suppression de la charge virale à 12 mois de traitement était élevée pour tous les types de traitement.
The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord et al. “Response to early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants in Europe, 1996-2008”	13 pays européens ; 1996-2008	Nourrissons VIH+ (n=437)	Etude de cohorte observationnelle	Le succès virologique peut être réalisé et maintenu en première ligne de traitement antirétroviral chez les nourrissons initiant le traitement antirétroviral en dehors du contexte des essais cliniques.
Avy Violari et al. “Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants”	Afrique du Sud (Etude CHER); 2007	Nourrissons VIH+ (n=377)	Essai randomisé en ouvert de phase 3	Le diagnostic précoce et le traitement antirétroviral précoce réduisaient la mortalité précoce du nourrisson de 76% et la progression de l'infection au VIH de 75%.
Tessa Goetghebuer et al. “Short- and Long-term Immunological and Virological Outcome in HIV-Infected Infants According to the Age at Antiretroviral Treatment Initiation”	Collaboration Européenne (France, Royaume Uni et Irlande, Italie); 1996-2008	Nourrissons VIH+ (n=139)	Etude de cohorte observationnelle	Les réponses immunologiques et virologiques du traitement antirétroviral débuté avant ou après l'âge de 3 mois sont comparées : l'initiation précoce du traitement procure une meilleure réponse à court terme bien que l'évolution après 12 mois de traitement soit similaire dans les deux groupes.
Susan E. Purchase et al. “Feasibility and Effectiveness of Early Initiation of Combination Antiretroviral Therapy in HIV-infected Infants in a Government Clinic of Kwazulu-Natal, South Africa”	Afrique du Sud; 2005-2010	Nourrissons VIH+ (n=129)	Revue	Les trouvailles montrent une réponse favorable au traitement antirétroviral chez les nourrissons infectés par le VIH en dehors du contexte de la recherche, malgré l'état avancé de la maladie en début de traitement.
Meyers TM et al. “Antiretroviral therapy responses among children attending a large public clinic in Soweto, South Africa”	Soweto-Afrique du Sud; 2004- 2010	Enfants VIH+ dont des enfants < 3 ans	Etude de cohorte observationnelle	Malgré une réponse au traitement globalement satisfaisante, les enfants sévèrement malades en début de traitement antirétroviral, en particulier ceux de moins de 3 ans, avaient des réponses moins bonnes. Le risque croissant de rebond virologique au fur et à mesure du temps écoulé est très préoccupant, compte tenu de la disponibilité limitée des options de traitement pour les enfants.
Porter M et al. “Outcomes of Infants Starting Antiretroviral Therapy in Southern Africa, 2004-2012”	Afrique du Sud; 2004-2012	Nourrissons VIH+ <12 mois (n= 4945)	Etude de cohorte observationnelle	La plupart des enfants initient le traitement antirétroviral en Afrique du Sud à un stade avancé de la maladie, avec un risque élevé de perte de vue et de mortalité sous traitement antirétroviral. Bien que la majorité des nourrissons compliant aux soins présentent une

				reconstitution immunitaire et une suppression virologique, ces réponses sont sous-optimales.
Vincent J Tukei et al. “Virologic, immunologic and clinical response of infants to antiretroviral therapy in Kampala, Uganda”	Kampala-Ouganda; 2009- 2012	Nourrissons VIH+ (n=91)	Etude de cohorte observationnelle	Chez les très jeunes patients des contextes à ressources limitées, le traitement antirétroviral est sécurisant et réduit considérablement la réplication du VIH, favorise la reconstitution immunitaire et l’amélioration de l’état clinique. Cependant, les caractéristiques initiales des patients ne prédisent pas le rétablissement de l’état de santé dans cette tranche d’âge.
Delphine Sauvageot et al. “Antiretroviral Therapy Outcomes in Resource-Limited Settings for HIV-Infected Children <5 Years of Age”	48 programmes de traitement du VIH/SIDA en Afrique et en Asie ; 2002-2011	3936 enfants VIH+<5 dont des nourrissons<12 mois (n=354)	Etude de cohorte observationnelle	Le traitement antirétroviral à large échelle pour les enfants<5 ans est faisable dans les sites à ressources limitées avec des résultats cliniques encourageants mais les efforts doivent être augmentés pour améliorer le diagnostic et le traitement précoces.
Camille Ndongodi et al. “Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother-to-child transmission in West Africa”	Bamako-Mali et Abidjan-Côte d’Ivoire ; 2004-2010	1035 enfants VIH+<5 dont des nourrissons<12 mois (n=38)	Etude de cohorte observationnelle rétrospective	Malgré la mauvaise qualité des données, les enfants de l’Afrique de l’Ouest exposés à la PTME n’ont pas présenté une plus mauvaise réponse à 12 mois de traitement antirétroviral que les autres. Les événements liés à l’immunodéficience et au SIDA étaient les principaux prédicteurs associés à l’échec thérapeutique dans ce contexte opérationnel.
Aboulker JP et al. “Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome”	Europe;	Nourrissons VIH+<3 mois (n=20)	Essai multicentrique de phase I/II, non-randomisé en ouvert	Le traitement précoce à base de stavudine, didanosine et nelfinavir était bien toléré et associé à une réponse immunologique et Clinique satisfaisante à 72 semaines de traitement antirétroviral. Cependant un taux élevé d’échec virologique avec l’émergence de la résistance génotypique restait préoccupant.
Walker AS et al. “Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study”	Royaume Uni et Irlande;	Enfants VIH+ dont des nourrissons	Etude de cohorte observationnelle	Les enfants répondent au traitement antirétroviral indépendamment du statut clinique et de la charge virale prétraitement. Cependant la réponse immunologique est meilleure chez les enfants plus jeunes et ceux ayant le pourcentage tandis ces derniers ont une réponse virologique plus mauvaise, augmentant le risque de résistance.
Eley B et al. “Antiretroviral treatment for children”	Afrique du Sud; 2002-2005	409 enfants VIH+ dont des nourrissons (n=204)	Etude de cohorte observationnelle	Le traitement antirétroviral peut améliorer la santé de plusieurs enfants infectés par le VIH à un stade avancé de la maladie, y compris ceux qui sont âgés de moins de 2 ans dans les sites à ressources limitées.
Chiappini E et al. “Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection	Réseau de 106 services pédiatriques	Enfants infectés par le VIH et ayant initié le	Etude de cohorte observationnelle	Les bénéfices cliniques, immunologiques et virologiques du traitement antirétroviral précoce chez

receiving early highly active antiretroviral therapy”	en Italie ; 1999-2011	traitement antirétroviral avant l'âge de 6 mois (n=40)	les enfants sont de longue durée.	
Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group et al. “Response to combination antiretroviral therapy: variation by age”	33 pays européens ; 1998-2007	49921 personnes dont des nourrissons (n=223)	Etude de cohorte observationnelle	Les individus plus âgés ont une meilleure réponse virologique mais ils présentent une plus mauvaise réponse immunologique, avec des taux de lymphocytes CD4 prétraitement bas, qui peut les exposer à un risque clinique accru. La plus mauvaise réponse virologique observée chez les enfants augmente la probabilité d'émergence de la résistance du VIH aux médicaments antirétroviraux.

IV --Prise en charge précoce des enfants infectés par le VIH au Cameroun

Le Cameroun est un pays peuplé de 23 130 708 d'habitants, dont 44% ont moins de 15 ans (données de 2014, (95)). D'après les données issues des rapports d'avancement de l'ONUSIDA, la prévalence du VIH a diminué au cours des dix dernières années, passant de 5,5% en 2004 à 4,3% en 2014, avec 660 000 personnes vivant avec le VIH en 2014 (96): c'est le deuxième pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre le plus touché par l'épidémie du VIH, après le Nigéria. Cette épidémie est caractérisée par une prédominance féminine (5,6% contre 2,9% chez les hommes) et un pic de prévalence chez les 35-39 ans (8,1%). La prévalence chez les adolescents de 15-19 ans est de 1,2% (2,2 % chez les filles et 0,4% chez les garçons). Cette infection est plus urbaine (4,8%) que rurale (3,8%) avec une grande disparité entre les régions variant de 1,2% dans la région de l'Extrême Nord à 7,2% dans la région du Sud. Dans les deux plus grandes villes du pays, Yaoundé et Douala, la prévalence y est respectivement de 6,3% et 4,6% (97).

En 2015, environ 82% de femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès aux médicaments antirétroviraux pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME). Le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH était estimé à 13%, ce qui place le Cameroun parmi les 10 pays qui contribuent à 75% de la TME du VIH dans le monde avec une estimation de 58 000 enfants âgés de 0 à 14 ans vivant avec le VIH. La mortalité infantile y est estimée à 122 pour 1000 personnes-année (97).

On note une augmentation constante des structures de santé proposant de réaliser un prélèvement pour le diagnostic précoce (sur papier buvard) chez les nourrissons nés de mères dont le statut VIH positif a été identifié au plus tard à l'accouchement, passant de 59 sites en 2008 à 1306 en 2014. Néanmoins, en 2014, encore 2160 sites, soit 62,3% des formations concernées, n'avaient pas envoyé de prélèvement de diagnostic précoce vers l'un des 3 laboratoires de référence nationaux (95). D'après une évaluation nationale, plusieurs causes expliquent l'absence de diagnostic précoce pratiqué dans ces 2160 sites : non intégration de ce volet dans le processus de PTME, insuffisance de personnels formés, ruptures de kits et réactifs pour les examens de laboratoire, difficultés dans la mise en place d'un système de transport des échantillons vers les laboratoires de référence.

Au total, 30% de nourrissons exposés au VIH avaient bénéficié d'un test de dépistage virologique (PCR) en 2015 (98). Mais seulement 18% des enfants âgés de 0-14 ans vivant avec le VIH avaient reçu le traitement antirétroviral durant cette même année. Le nombre d'enfants sous traitement antirétroviral est passé de 3994 en 2009 à 8483 en 2016. La couverture antirétrovirale des enfants éligibles au traitement antirétroviral (18% en 2015) est l'une des plus faibles parmi les 22 pays

prioritaires du Plan mondial¹. Près de 75% des enfants bénéficiant d'un traitement antirétroviral vivent dans 4 des 10 régions du Cameroun (Centre, Littoral, Nord-Ouest et Sud-Ouest). L'étude nationale montrait un délai du rendu des résultats après prélèvement variant entre 1 et 9 mois et une mauvaise connaissance des indications de dépistage et de traitement par les prestataires de soins pédiatriques. Le dépistage tardif par test sérologique après l'âge de 18 mois était réalisé essentiellement chez des enfants symptomatiques dont les mères avaient échappé au programme de PTME. Par ailleurs le dépistage systématique aux différentes portes d'entrée des soins pédiatriques est peu développé. Cette situation traduit aussi l'insuffisance du lien entre les portes d'entrée de soins de l'enfant et l'unité de prise en charge pédiatrique du VIH.

¹Le Plan mondial pour éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants et maintenir leurs mères en vie (le Plan mondial) cible les 22 pays qui, en 2009, représentaient 90 % du nombre mondial des femmes enceintes vivant avec le VIH qui avaient besoin de services pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant.

CHAPITRE II
POPULATION ET METHODES

I – Source de données : la cohorte ANRS PEDIACAM

L'étude ANRS PEDIACAM 12-140 a été initiée en 2007, dans le contexte des recommandations de l'OMS diffusées en 2006 sur la prise en charge des nourrissons infectés par le VIH, avec initialement deux objectifs principaux :

- évaluer la faisabilité des multithérapies antirétrovirales précoces chez les nourrissons infectés par le VIH au Cameroun, diagnostiqués avant l'âge de 7 mois ;
- évaluer la réponse de ces nourrissons aux vaccins du Programme Elargi de Vaccination (PEV).

I-a -- Schéma de l'étude

L'étude ANRS PEDIACAM12-140 est une étude de cohorte prospective et multicentrique de nourrissons infectés et non infectés par le VIH-1, recrutés entre novembre 2007 et octobre 2011 dans trois hôpitaux pédiatriques de référence au Cameroun : le Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya à Yaoundé (CME-FCB), l'Hôpital Laquintinie de Douala (HLD) et le Centre Hospitalier d'Essos (CHE) à Yaoundé. L'étude est financée principalement par l'ANRS.

Le recrutement dans l'étude PEDIACAM comportait deux phases (18,100). Durant la première phase, tous les enfants nés de mères infectées par le VIH ont été inclus à la naissance (ou dans les premiers jours de vie) avec l'accord de leur mère et suivis jusqu'à l'âge de 14 semaines. Tous ces enfants étaient testés pour le VIH à 6 semaines. Les résultats du test VIH étaient rendus à 10 semaines. En cas de résultat positif, un second test de confirmation était effectué. Pour les nourrissons sous allaitement maternel dont le premier test était négatif, un second test était effectué six semaines après le sevrage.

Le recrutement pour la seconde phase de l'étude PEDIACAM concernait, sous réserve de l'accord de leurs parents :

- Les nourrissons de la première phase dont le test était positif (exposés et infectés par le VIH) : N=69 ;
- Les nourrissons de la première phase dont le test était négatif (exposés non infectés par le VIH) appariés sur l'âge et le sexe aux nourrissons du premier groupe : N=205 ;
- Les nourrissons de la première phase nés de mères séronégatives repérés dès la naissance (non exposés au VIH) et appariés sur l'âge et le sexe aux nourrissons du premier groupe : N= 196 ;

- Les nourrissons, non repérés à la naissance comme exposés au VIH, mais dont un diagnostic de VIH était effectué avant l'âge de 7 mois dans les trois sites participants, inclus ainsi directement dans la deuxième phase de l'étude : N=141.

Pour tous ces enfants, le suivi dans la cohorte était planifié initialement jusqu'à l'âge de 2 ans (PEDIACAM 1) puis, grâce à un nouveau financement de l'ANRS, jusqu'à l'âge de 5 ans (PEDIACAM 2), et plus récemment au-delà de l'âge de 5 ans.

Dès la confirmation du statut VIH du nourrisson, un traitement antirétroviral était systématiquement proposé à tous les enfants infectés, conformément aux recommandations nationales du Cameroun en vigueur au moment de l'étude, comportant: zidovudine (ou stavudine ou abacavir si anémie avec un taux d'hémoglobine < 8g/dL jusqu'à correction de l'anémie puis substitution par zidovudine) et lamivudine, pour tous les nourrissons, combinés avec le lopinavir boosté par le ritonavir, ou la nevirapine, en fonction des antécédents d'exposition ou non à la nevirapine pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME).

Le consentement éclairé des parents était obtenu avant l'inclusion dans chacune des phases de PEDIACAM. L'étude est approuvée par le comité national d'éthique médicale du Cameroun.

Les traitements antirétroviraux sont fournis gratuitement par le gouvernement du Cameroun avec l'aide de la Communauté Internationale. Les frais pour les bilans biologiques, d'autres éventuels examens complémentaires, d'autres soins et le transport sont payés par l'étude PEDIACAM, aussi bien pour les enfants infectés que non infectés par le VIH.

I-b -- Recueil de données

A l'inclusion du nourrisson dans la phase 1, les données recueillies portent sur les caractéristiques sociodémographiques des parents, l'histoire de la grossesse et de l'accouchement, les paramètres cliniques à la naissance du nourrisson et le mode d'allaitement. Au cours des visites prévues respectivement aux âges de 6, 10 et 14 semaines, tous les parents (ou tuteurs légaux) de nourrissons répondaient également aux questions contenues dans une fiche simplifiée standardisée comportant les informations sur le statut vital, l'histoire des pathologies survenues depuis la dernière visite, les vaccins reçus depuis la dernière visite et le mode d'alimentation du nourrisson.

A l'inclusion en phase 2 de l'étude et ensuite tous les 3 mois, tous les nourrissons, infectés et non infectés, sont examinés cliniquement. En outre, ils bénéficient d'examens biologiques (voir plus loin). A chaque visite, à l'aide de questionnaires standardisés, les informations sont recueillies sur les conditions de vie de l'enfant, les événements cliniques survenus entre 2 visites consécutives

(pathologies, hospitalisations, traitements, vaccinations, effets secondaires médicamenteux), l'observance du traitement rapportée par l'accompagnant de l'enfant, l'état clinique et les paramètres anthropométriques de l'enfant, le récapitulatif des analyses biologiques réalisées et les traitements antirétroviraux et préventifs des infections opportunistes prescrits, les motifs d'arrêt ou de changement du traitement antirétroviral.

I-c -- Bilans biologiques

Les prélèvements biologiques sont effectués sur site, chez chaque enfant selon le calendrier des visites. Les analyses biologiques sont réalisées au Centre Pasteur du Cameroun pour les sites de Yaoundé et pour le site de Douala, essentiellement à l'Hôpital Laquintinie de Douala. Les résultats sont rendus aux cliniciens pour la prise en charge des enfants. Des échantillons sanguins sont conservés (biothèque) afin de programmer d'autres analyses en différé.

Un bilan biologique (hémogramme, charge virale, numération lymphocytaire, examen parasitologique des selles, créatininémie, transaminases plasmatiques) est prévu à l'inclusion en phase 2 puis tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans et ensuite tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans pour les enfants infectés par le VIH. Au cours du premier mois suivant la mise en route du traitement antirétroviral, un bilan biologique (NFS, Transaminases, amylase) est réalisé tous les quinze jours (J14 et J30) afin d'évaluer la tolérance des traitements. Certaines analyses, non directement liées à l'étude mais nécessaires pour la prise en charge de l'enfant, notamment les examens de diagnostic de la tuberculose, sont également prises en charge à la demande des investigateurs

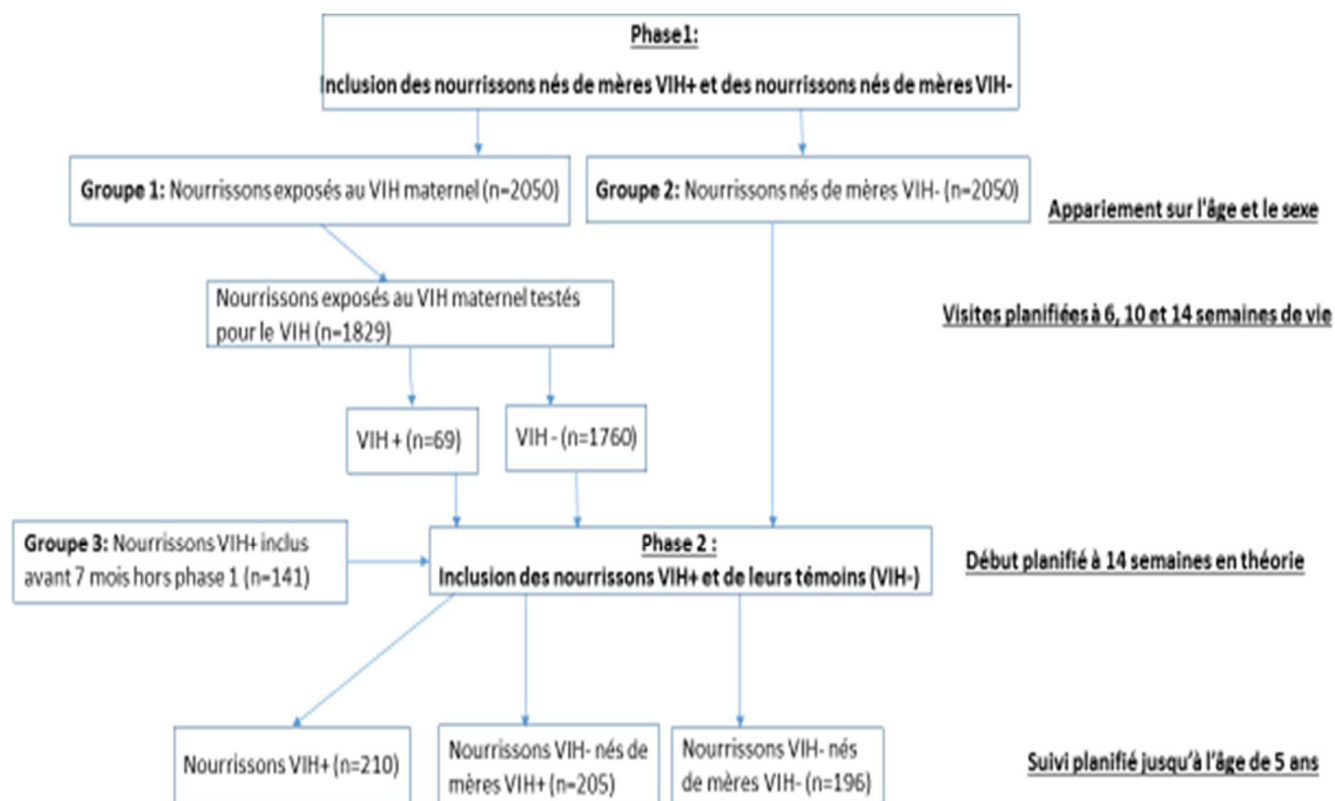


Figure 1 : Inclusion dans les phases 1 et 2 de l'étude ANRS-PEDIACAM (Etude 12140-ANRS PEDIACAM, 2007-2011, Cameroun)

II – Populations d'étude

Les études faisant l'objet de cette thèse ont porté exclusivement sur les enfants infectés par le VIH inclus dans la seconde phase de PEDIACAM et ayant reçu un traitement antirétroviral initié avant l'âge d'un an.

Au total, 210 nourrissons infectés ont été inclus dans PEDIACAM (Figures 1 et 2). Douze nourrissons sont décédés et 5 ont été perdus de vue ou transférés avant l'initiation du traitement antirétroviral. Les 193 autres nourrissons ont été mis sous traitement antirétroviral.

Parmi ces 193 enfants infectés et traités par antirétroviraux :

- L'étude 1 (« évaluation des performances diagnostiques du questionnaire d'observance pour dépister un échec virologique ») portait sur les 167 nourrissons ayant reçu au moins 3 mois de traitement antirétroviral (Figure 2)
- L'étude 2 (« étude de la réponse virologique à 2 ans du traitement antirétroviral initial ») portait sur les 190 nourrissons ayant commencé le traitement antirétroviral au plus tard à l'âge de 12 mois (Figure 2).
- L'étude 3 (Etude de la mortalité et de l'évolution immuno-virologique après 2 ans d'un traitement initié précocement ») portait sur les 149 enfants toujours en vie deux ans après l'initiation du traitement antirétroviral avant l'âge de 1 an, et dont nous avons des nouvelles entre 24 et 48 mois du traitement initial (Figure 2). Dans le cadre de cette étude, les données ont été examinées de la deuxième (M24) à la quatrième année (M48) de traitement antirétroviral.

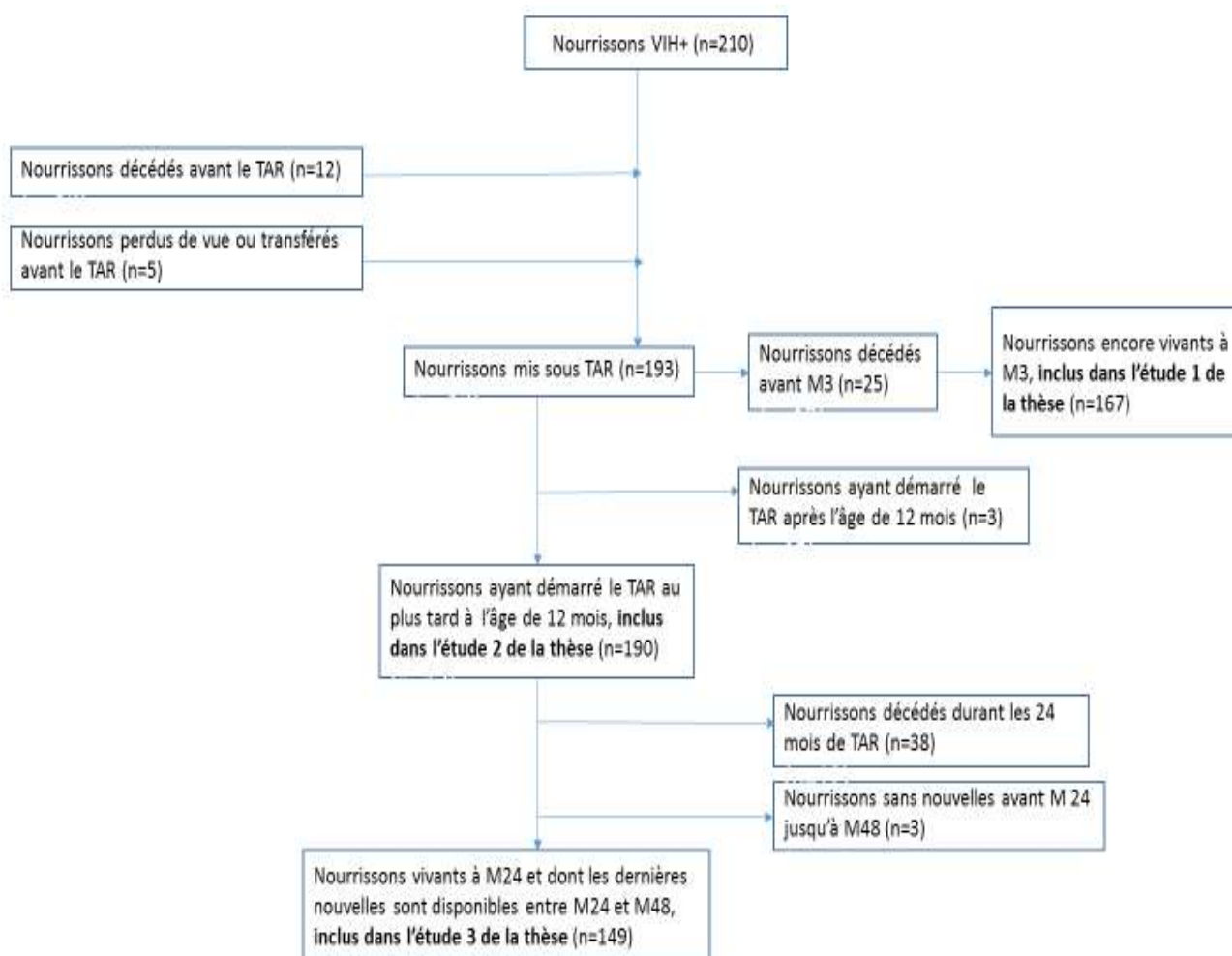


Figure 2 : Diagramme de flux du suivi des enfants de l'étude ANRS-PEDIACAM (Etude 12140-ANRS PEDIACAM, 2007-2015, Cameroun)

III – Stratégies d’analyse statistique

III- 1 Etude 1 -Evaluation des performances diagnostiques du questionnaire d’observance pour dépister l’échec virologique chez les enfants traités avant 1 an au Cameroun en l’absence de charge virale

a) Méthode de référence pour définir l’échec virologique : charge virale

L’échec virologique était défini à 3 mois (M3), 12 mois (M12) et 24 mois (M24) de l’initiation du traitement à partir du niveau de la charge virale plasmatique, mesurée par dosage sanguin, dépendant du délai par rapport à l’initiation du traitement :

- une charge virale supérieure à 1000 copies/mL (à M3 et M12)
- une charge virale supérieure à 400 copies/mL (à M24).

Les seuils choisis sont ceux qui sont le plus souvent utilisés dans la littérature concernant les nourrissons et jeunes enfants dans les pays du sud. Le choix d’un seuil de charge virale plus élevé à M3 et M12 qu’à M24 était justifié par la durée de traitement nécessaire pour atteindre une charge virale basse, d’autant plus que le niveau initial est plus élevé chez les nourrissons de moins de 12 mois que chez les enfants plus âgés (20,51,75).

Les données manquantes pour cette charge virale ont été traitées de deux manières différentes :

- Lorsqu’une visite clinique a été réalisée sans mesure de la charge virale, le sujet a été exclu de l’analyse pour cette échéance, ce qui concernait 33 enfants (19,8%) à 3 mois, 9 (5,4%) à 12 mois et 6 (3,6%) à 24 mois de traitement antirétroviral.
- Lorsqu’un enfant n’a pas été vu par l’équipe médicale à l’échéance planifiée, nous avons considéré qu’il s’agissait d’un défaut de compliance, avec éventuellement une rupture dans la continuité du traitement, et le sujet a été classé en échec virologique pour cette échéance.

b) Méthode évaluée pour dépister un échec virologique à partir d’un questionnaire d’observance administré à l’accompagnant

Un questionnaire d’observance a été administré à chaque échéance trimestrielle par un personnel soignant à la personne accompagnant le nourrisson à l’hôpital. Ce questionnaire d’observance (en annexe) a été adapté du questionnaire d’observance administré dans les essais PENTA (92). Ce questionnaire comportait des questions couvrant les aspects suivants : la nature de la relation entre l’accompagnant et le nourrisson, les difficultés rencontrées dans le cadre de l’administration des médicaments, la dose de médicament la plus difficile à se rappeler, l’interférence de l’administration des médicaments avec le mode de vie quotidien, les raisons des difficultés identifiées et *le nombre de doses de médicaments manquées durant les 3 derniers jours*.

A partir du nombre de doses manquées dans les trois derniers jours rapportés avant chaque visite trimestrielle, deux critères de non-observance ont été définis pour les échéances M3, M12 et M24 :

- **critère A : nombre de doses manquées ponctuellement**, c'est-à-dire durant les 3 derniers jours avant les visites M3, M12 et M24 ;
- **critère B : nombre cumulé de doses manquées**, c'est-à-dire somme du nombre de doses manquées à chaque visite trimestrielle entre M3 et M12 (pour l'évaluation à M12) et entre M3 et M24 (pour l'évaluation à M24).

La combinaison de ces critères a été également évaluée (A ou B, A et B).

Les données des questionnaires d'observance étaient celles collectées à la date la plus proche de l'échéance théorique, $\pm 1,5$ mois, c'est-à-dire à M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24 du traitement initial.

Les données manquantes étaient traitées de la manière suivante :

- Lorsque la visite trimestrielle n'avait pas eu lieu, le sujet était considéré comme non compliant au suivi médical et toutes les doses de traitement correspondant à cette visite étaient considérées comme manquantes.
- Lorsque la visite trimestrielle avait été réalisée mais le questionnaire d'observance non administré (par exemple par manque de personnel disponible ce jour-là), on imputait pour cette visite le nombre de doses manquées rapporté à la visite précédente.

Un test de résistance génotypique au traitement a été réalisé lorsqu'un nourrisson présentait un échec virologique alors que l'accompagnant avait rapporté une bonne observance.

Stratégie d'analyse statistique

Les courbes ROC ont été établies pour déterminer un seuil optimal de nombre de doses manquées (au-dessus duquel le sujet est considéré comme « non-observant ») visant à détecter un échec virologique à M3, M12 et M24, en choisissant de maximiser la sensibilité. L'aire sous la courbe ROC (ASC) a été testée pour les critères A et B à M3, M12 et M24.

La sensibilité (proportion de nourrissons identifiés comme non-observants parmi ceux en situation d'échec virologique) et la spécificité (proportion de nourrissons identifiés comme observants parmi ceux en situation de succès virologique), la valeur prédictive positive (VPP ; probabilité d'échec virologique parmi les nourrissons dont les parents avaient rapporté la non-observance), et la valeur

prédictive négative (VPN ; probabilité de succès virologique parmi les nourrissons dont les parents avaient rapporté la bonne observance) ont été estimées pour chacun des critères A et B. Nous avons estimé les rapports de vraisemblance (RV). Le rapport de vraisemblance positif (RV+) est le rapport entre la probabilité d'être classé « non-observant » quand un enfant est en échec virologique et la probabilité d'être classé « non observant » quand un enfant est en succès virologique. Le rapport de vraisemblance négatif (RV-) est le rapport correspondant pour la probabilité d'être classé « observant ».

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA™ version 12,0 (Tata Corp, College Station, TX, USA).

III- 2 Etude 2 – Etude de la réponse virologique à 2 ans de traitement antirétroviral précoce chez les nourrissons infectés par le VIH

Critère de jugement principal : succès virologique

Le succès virologique simple (SV) a été défini à partir de la charge virale plasmatique mesurée à chaque échéance, défini par l'obtention d'au moins une charge virale <1000 copies/mL au cours des 2 premières années après l'initiation du traitement antirétroviral.

Des critères secondaires plus sévères ont également été considérés :

- Avec un seuil de 400 copies/mL au lieu de 1000 copies/mL, également évoqué dans la littérature (13,37,117–119)
- En exigeant un succès virologique confirmé (SVC) pour chacun des seuils de 1000 et 400 copies/mL, c'est-à-dire deux suppressions virologiques consécutives dans un délai maximal de 6 mois, pour chacun des seuils de 1000 et 400 copies/mL

La mesure de charge virale considérée dans les analyses était la mesure la plus proche de chaque échéance trimestrielle +/- 1,5 mois à M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24.

Facteurs étudiés

Pour identifier les facteurs associés au succès virologique, nous avons considéré les variables liées à la sélection de l'échantillon (site clinique, mode d'inclusion dès la naissance ou à l'occasion d'un diagnostic de VIH plus tardif), les conditions de vie à l'initiation du traitement (mode de vie familial, statut VIH du père, traitement antirétroviral des parents, taille du ménage, disponibilité à domicile d'électricité, d'eau courante ou de réfrigérateur), l'existence ou non d'une prophylaxie néonatale par névirapine susceptible d'entraîner des résistances au traitement antirétroviral, le type de traitement initial, l'année de mise sous traitement, les caractéristiques cliniques et le statut

immuno-virologique à l'initiation du traitement antirétroviral (âge et présentation clinique, charge virale et pourcentage de lymphocytes CD4 initiaux).

Enfin un critère d'observance déterminé dans l'étude 1 a été également pris en compte, en classant comme non-observants à une échéance donnée les nourrissons pour lesquels au moins 1 dose avait été manquée dans les trois jours précédents la mesure de la charge virale. Cette variable a été prise comme une variable dépendante du temps dans les analyses.

Stratégie d'analyse statistique

Une analyse de survie a été menée en considérant la survenue d'un succès virologique (selon les quatre définitions proposées) comme l'évènement d'intérêt, en présence du risque compétitif de décès pouvant survenir avant l'apparition d'un succès virologique, à l'aide d'un modèle de régression à risques compétitifs (modèle de Fine et Gray) (104,105). La courbe de survie par le modèle à risques compétitifs a permis d'estimer l'incidence cumulée de l'évènement considéré durant les 2 premières années de traitement antirétroviral.

La date d'origine (T0) était la date d'initiation du traitement antirétroviral. Les données étaient censurées à droite à la date de mesure de la dernière charge virale disponible durant les 24 premiers mois après T0 en l'absence de décès ou de succès virologique avant cette date. Lorsque l'évènement était un « succès virologique confirmé (SVC) », la date de survenue était la date de la première mesure sous le seuil. Lorsque la dernière mesure disponible était la première à être sous le seuil considéré pour le « succès virologique », elle définissait un évènement pour le succès virologique simple (SV), mais correspondait à une date de censure sans évènement pour le SVC.

Les analyses uni- et multivariées, utilisant le modèle de Fine and Gray, visaient à étudier l'association entre la survenue du succès virologique et les variables d'exposition. Tous les modèles multivariés ont été ajustés systématiquement sur les variables d'échantillonnage (mode d'inclusion, site clinique et période calendaire à l'inclusion) et/ou les facteurs de risque connus d'échec virologique (âge et type de combinaison antirétrovirale initiale, charge virale initiale). La variable d'observance (nombre de doses manquées à chaque échéance) a été introduite dans le modèle en variable dépendante du temps. Le modèle multivarié initial contenait aussi les variables non colinéaires associées avec le succès virologique en analyse univariée à des seuils $p < 0,20$, retenues dans le modèle multivarié final lorsque le degré de signification était $p \leq 0,10$ en utilisant la procédure pas-à-pas descendante.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA© 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

III.3 – Etude 3 - Mortalité et évolution immuno-virologique entre 2 et 4 ans après un traitement antirétroviral initié avant l'âge de 1 an

Critères de jugement

La variable d'intérêt principal était la survenue ou le maintien d'un succès virologique (SV), défini ici par une charge virale <400 copies/mL, entre 2 ans (M24) et 4 ans (M48) après le traitement initial.

Nous avons également étudié la mortalité, la rétention dans le suivi et le statut immunologique défini par le pourcentage de CD4 à 4 ans du traitement initial.

Les données immuno-virologiques et cliniques étaient collectées lors des visites planifiées semestriellement à partir de 24 mois après le début du traitement : M24, M30, M36, M42 et M48. Les données utilisées étaient celles collectées à la date la plus proche de ces échéances théoriques ± 3 mois.

Les sujets vivants mais qui ne s'étaient pas présentés à la visite étaient considérés en échec virologique pour l'échéance correspondante dans les analyses de survie.

Facteurs étudiés

Pour identifier les facteurs associés au succès virologique à 4 ans de traitement, nous avons considéré principalement les caractéristiques à 2 ans du traitement (M24) : période calendaire, type de traitement antirétroviral, site de suivi médical, âge et présentation clinique de l'enfant, obtention d'un succès virologique confirmé (SVC) – charge virale < 1000 copies/mL - durant les deux premières années de traitement antirétroviral selon la définition proposée dans l'étude 2, état virologique à M24 (charge virale inférieure ou non à 400 copies/mL), statut immunologique (pourcentage de lymphocytes CD4). Nous avons également considéré les variables de conditions de vie à 2 ans : nature des personnes vivant avec l'enfant, accès à domicile à l'eau courante, à l'électricité, et à un réfrigérateur fonctionnel. Enfin, nous avons également pris en compte l'observance rapportée par le parent (nombre de doses de traitement manquées durant les 3 derniers jours) à l'échéance M48, ou à la dernière échéance à laquelle cette information a été collectée. Les enfants étaient classés comme « non-observants » si au moins une dose de traitement avait été manquée (selon le critère évalué dans l'étude 1).

Stratégie d'analyse statistique

La population d'étude a été décrite en distinguant initialement les enfants en deux groupes selon le statut virologique à deux ans de traitement antirétroviral : **1)** enfants présentant une charge virale <400 copies/mL à M24 ; **2)** enfants présentant une charge virale \geq 400 copies/mL à M24 ou dont la charge virale n'avait pas été mesurée à M24 (15 enfants) dont la dernière charge virale disponible n'était pas contrôlée pour 12 d'entre eux.

La probabilité de maintenir un succès virologique entre 24 et 48 mois pour le groupe 1, ou d'atteindre un succès virologique pour le groupe 2 a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

La variation du pourcentage de CD4 entre M24 et M28 a été estimée et testée par un test de Student pour séries appariées.

L'étude des facteurs associés à l'existence d'une charge virale <400 copies/mL à 4 ans chez les enfants toujours vivants (versus supérieure à 400 copies/mL ou non mesurée) a été réalisée à l'aide de la régression logistique univariée et multivariée. Le modèle multivarié incluait systématiquement le site de suivi médical, le statut virologique, le type de traitement antirétroviral à 2 ans de traitement et le nombre de doses manquées durant les 3 derniers jours rapporté par le parent à M48. Les autres variables d'exposition, non colinéaires, étaient incluses dans le modèle multivarié initial lorsque le degré de signification avait une valeur $p \leq 0,20$ dans l'analyse univariée, et retenues dans le modèle final avec un degré de signification $p \leq 0,10$.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA © 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

CHAPITRE III**RESULTATS**

I – Etude 1

« Evaluation des performances diagnostiques du questionnaire d’observance pour dépister l’échec virologique chez les enfants traités avant un an au Cameroun en l’absence de charge virale »

Article publié (106)

Introduction

L’objectif cette étude était d’évaluer les performances diagnostiques d’un critère basé sur le nombre de doses de traitement manquées, rapporté dans le cadre d’un questionnaire d’observance administré à l’accompagnant, pour dépister un échec virologique. Le but serait de proposer éventuellement ce critère en pratique de routine en l’absence de charge virale disponible. Le contexte a été présenté en chapitre I.

Dans le cadre de l’étude PEDIACAM, ce questionnaire (proche des questionnaires utilisés dans les essais PENTA), était administré à la personne accompagnant le nourrisson à chaque visite planifiée par l’étude PEDIACAM. En parallèle, on disposait à chaque échéance d’une mesure de charge virale, test de référence pour définir l’échec virologique.

La population d’étude et la stratégie d’analyse sont présentées dans le chapitre II, en particulier les variables utilisées pour définir la méthode de référence et la méthode testée pour définir un échec virologique.

Parmi les 210 nourrissons inclus dans PEDIACAM à la suite d’une infection VIH diagnostiqués avant l’âge de 7 mois dans les trois sites participants de Yaoundé et Douala, 167 nourrissons avaient reçus au moins 3 mois de traitement initié avant l’âge de 1 an et ont été retenus pour l’étude 1.

Résultats

Description de la population d’étude

Parmi les 167 nourrissons inclus dans cette étude, trois quarts de nourrissons ont été inclus dans l’un des deux sites de Yaoundé. 45,5% étaient des garçons, la moitié vivaient avec leurs deux parents biologiques, 38% avec leur mère seulement et 12% avec d’autres parents ; 6,6% étaient orphelins de mère [Tableau 2]. Le traitement antirétroviral a été initié à un âge médian de 4,0 mois [intervalle interquartile IQR ; 3,0-9,0], avec une charge virale médiane de 6,5 log₁₀copies/mL [IQR ; 6,0-6,9], et un pourcentage médian de CD4 de 22% [IQR : 15-31%].

Le traitement antirétroviral initial était 2 NRTI associé à la névirapine dans 34% et au lopinavir boosté par le ritonavir dans 64% des cas.

Deux ans après l'initiation du traitement antirétroviral, 92,2% (154/167) de nourrissons étaient toujours vivants et 81 (48,5%) avaient effectué leur visite de M24. Treize nourrissons sont décédés dont 9 avant 12 mois de traitement et 4 entre M12 et M24 [Tableau 3].

Fréquence des échecs virologiques mesurée par le niveau de charge virale (méthode de référence)

Les proportions de nourrissons en situation d'échec virologique à 3 et 12 mois de traitement (si vivant et venu à la consultation), définie pour notre étude comme une charge virale ≥ 1000 copies/mL, étaient respectivement de 47,8% (61/146) et 23,8% (30/126). A 24 mois de traitement antirétroviral, la proportion d'échecs virologiques, définie par une charge virale ≥ 400 copies/mL, était de 27,9% (22/79).

Détermination des seuils pour les critères d'observance définis à partir du questionnaire administré à l'accompagnant

Les questionnaires d'observance ont été administrés à l'accompagnant par un médecin (34,8%), un technicien de pharmacie (31,5%), un travailleur psychosocial (19,8%) ou un infirmier (13,9%). L'accompagnant répondant au questionnaire était la mère le plus souvent (79,0% des cas à M3, 73,1% à M12 et 71,6% à M24). D'après l'accompagnant répondant au questionnaire d'observance, le traitement antirétroviral était habituellement administré à domicile par la mère (84,3% à M3, 81,1% à M12 et 77,9% à M24).

Deux critères pour identifier un échec virologique à partir des réponses aux questionnaires ont été proposés (voir chapitre II).

Le critère A correspondait au nombre de doses manquées ponctuellement de traitement antirétroviral, c'est-à-dire manquées dans les trois jours précédant l'échéance. Le seuil d'au moins 1 dose manquée, quels que soient les visites considérées, correspondait au meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité, déterminé à partir des courbes ROC [Tableau4].

Le critère B correspondait au nombre cumulé depuis la première échéance sous traitement de doses manquées. Le seuil présentant le meilleur compromis était différent à M12 (≥ 2 doses manquées) et à M24 (≥ 8 doses manquées).

L'aire sous la courbe ROC (ASC) n'était pas significativement différente de 0,5 quel que soit le critère considéré, sauf pour le critère B (cumulé) à M12 ($p=0,005$) [Tableau 4 et figure 3].

En utilisant ces seuils, la proportion de mauvaise observance du traitement chez les nourrissons était de 27,4% (40/146) à M3, 11,1% (14/126) à M12 et 13,9% (11/79) à M24 avec le critère A (ponctuel), et de 23,8% (30/126) à M12 et 62,0% (49/79) à M24 avec le critère B (cumulé).

Valeur diagnostique du nombre de doses manquées rapportées par l'accompagnant dans le questionnaire d'observance administré à l'accompagnant

C'est le critère B (doses manquées cumulées depuis la première échéance) qui présente la meilleure sensibilité : 63,3% à M12 et 72,7% à M24 [Tableau 3]. Mais sa spécificité diminuait avec le temps (67,7% et 42,1% respectivement). Quel que soit le critère, la VPP était basse ($<50\%$) et la VPN élevée ($\geq 75\%$) aussi bien à M12 qu'à M24. Les rapports de vraisemblance sont maximaux pour le nombre de doses manquées cumulées à M12 ($RV+=2,0$ et $RV-=0,5$). Une combinaison des critères cumulés et ponctuels ne présentait pas d'amélioration en termes de performance pour dépister l'échec virologique.

Des résultats similaires ont été obtenus lorsque l'analyse était restreinte aux réponses données uniquement par les mères qui étaient l'accompagnante dans plus de 70% des nourrissons (Tableau 4).

Onze nourrissons à M12 et trois à M24 ont été classés comme « traités avec une bonne observance » alors que leur charge virale indiquait un échec virologique. Des résistances aux antirétroviraux ont été identifiées pour sept d'entre eux. Tous les virus étaient des sous-types non-B. Les mutations les plus prévalentes étaient I13V, K20I, M36I, H69K et L89M dans le gène de la protéase, et T215S, M184V et Y181C dans le gène de la transcriptase inverse.

Treize nourrissons en succès virologique à M12 (charge virale ≥ 1000 copies/mL) et 20 nourrissons à M24 (charge virale ≥ 400 copies/mL), c'est-à-dire considéré pour cette étude en succès virologique, ont été classés comme non-observants avec le critère B (doses manquées cumulées) mais observants avec le critère A (doses manquées ponctuellement).

La non-observance définie par les critères A et B n'était pas significativement associée au type de personnel administrant le questionnaire, au type d'accompagnant répondant au questionnaire, ou au délai par rapport à l'initiation du traitement initial.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

Variabes	N	% (n) ou médiane (IQR)
Sexe masculin	167	45,5 (76)
Modalités d'inclusion	167	
Inclus dès la naissance (VIH maternel connu)		37,7 (63)
Inclus plus tardivement < 7 mois		62,3 (130)
Sites de recrutement	167	
Centre Mère et Enfant de Yaoundé		47,3 (79)
Hôpital Laquintinie de Douala		23,4 (39)
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé		29,3 (49)
Allaitement maternel	110	51,8 (57)
Statut vital des parents à l'initiation du traitement antirétroviral	167	
Mère décédée		6,6 (11)
Père décédé		3,6 (6)
Statut vital du père inconnu (ou donnée manquante)		6,6 (11)
Condition de vie du nourrisson	167	
Vit avec ses deux parents		50,3 (84)
Vit avec sa mère seule		37,7 (63)
Vit avec son père seul		0,0 (0)
Vit avec d'autres proches		12,0 (20)
Disponibilité d'un réfrigérateur fonctionnel à domicile	115	43,5 (50)
Statut clinique à l'initiation du traitement	167	
Z-score du poids pour l'âge (médiane, IQR)		-0,2 (-0,4 ; -0,1)
Hospitalisation aux dernières nouvelles avant l'inclusion		41,3 (69)
Age à l'initiation du traitement antirétroviral	167	
< 6 mois		80,8 (135)
6-12 mois		16,8 (28)
> 12 mois		2,4 (4)
En mois (médiane, IQR)		4,0 (3,0 – 9,0)
Type de traitement antiretroviral initial	167	
2 NRTI + lopinavir/r		63,9 (110)
2 NRTI + nevirapine		34,1 (57)
Statut virologique à l'initiation du traitement		
Médiane de la charge virale en log10 copies/mL (IQR)	166	6,5 (6,0; 6,9)
Statut immunologique à l'initiation du traitement		
Médiane du pourcentage de CD4 (IQR)	161	23 (15 ; 32)

N, Nombre total ; n, Nombre d'enfants dans le groupe ; IQR, Intervalle interquartile ; Mx, Délai de l'initiation du traitement à la visite en cours, exemple : «M3 » signifie «3 mois après l'initiation du TAR»; Pourcentage; n, Nombre de patients dans la cellule

Tableau 3 : Suivi des nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 120140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

	Visite M3	Visite M12	Visite M24
	% (n)	% (n)	% (n)
Statut à l'échéance			
Décédé (N=167)	0,0 (0)	5,3 (9) ^a	2,4 (4) ^b
Questionnaire d'observance non rempli	20,4 (34)	24,7 (39)	47,4 (64)
Questionnaire d'observance rempli	79,6 (133)	75,3 (119)	52,6 (81)
Charge virale à l'échéance si vivant (cp/mL)			
< 400	35,3 (59)	55,7 (88)	37,0 (57)
[400-1000[15,6 (26)	5,0 (8)	3,9 (6)
≥ 1000	36,5 (61)	19,0 (30)	10,4 (16)
Non mesurée	12,6 (21)	20,3 (32)	48,7 (75)
Accompagnant			
Mère	79,0 (105)	73,1 (87)	71,6 (58)
Grand-mère	8,3 (11)	8,4 (10)	8,6 (7)
Tante	5,9 (8)	5,9 (7)	5,0 (4)
Autre	6,8 (9)	12,6 (15)	14,8 (12)

^a : Décès survenus entre M3 et M12 ; ^b : Décès survenus entre M12 et M24.

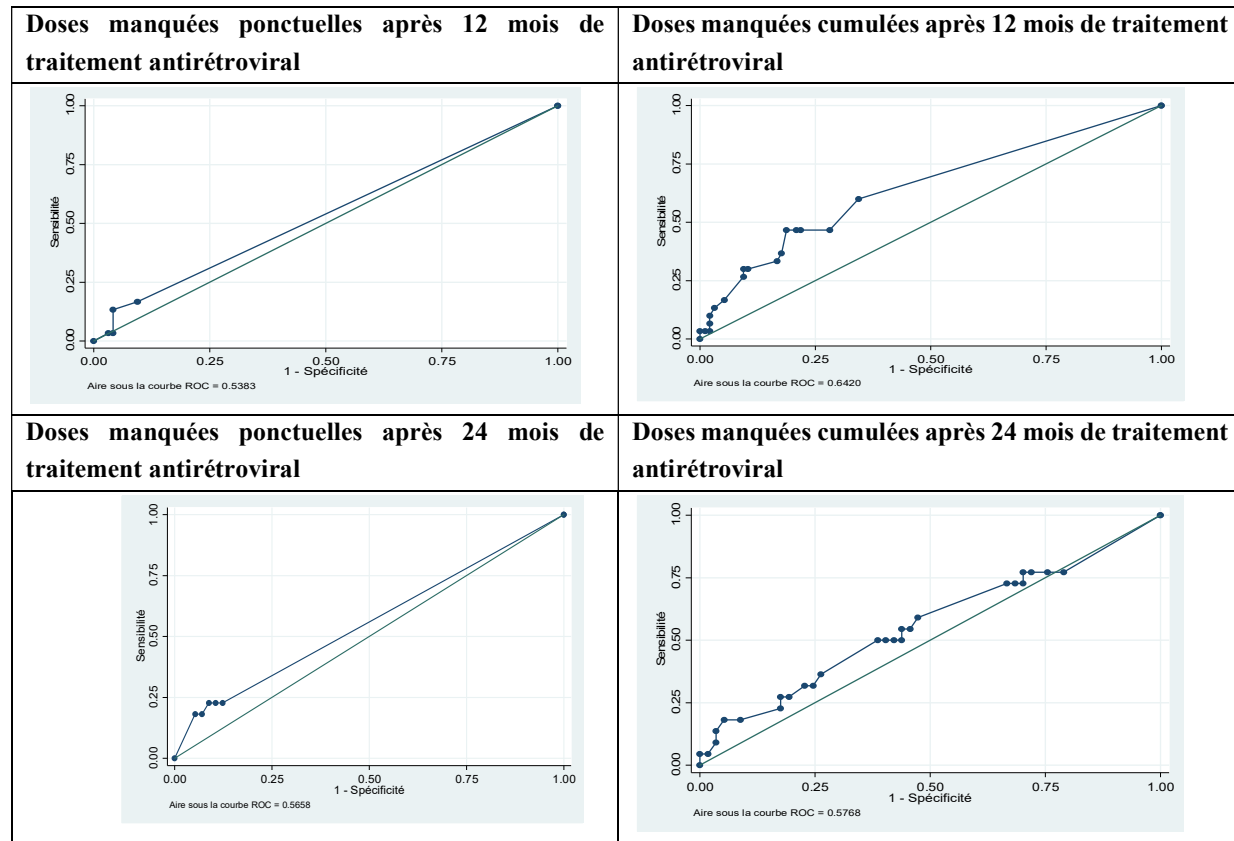


Figure 3 : Courbe de ROC pour les différents critères d'observance rapportée (Etude 120140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

Tableau 4 : Performance du questionnaire d'observance pour dépister l'échec virologique chez les nourrissons infectés par le VIH ayant reçu le traitement antirétroviral précoce pendant au moins 3 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

4-a- Tous les enfants

	N	%	n	Aire sous la courbe ROC		Sensibilité		Spécificité		VPP		VPN		RV+	RV-
				%	p	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)		
M3	146														
CV ≥1000 cp/mL		41,8	(61)												
≥1 dose ponctuelle (A)		27,4	(40)	49,4	0,870	26,2	(16/61)	71,8	(61/85)	40,0	(16/40)	57,5	(61/106)	1,0	1,0
M12	126														
CV ≥1000 cp/mL		23,8	(30)												
≥1 dose ponctuelle (A)		11,1	(14)	53,8	0,260	16,7	(5/30)	90,6	(87/96)	35,7	(5/14)	77,7	(87/112)	1,8	0,9
≥2 doses cumulées (B)		23,8	(30)	64,2	0,005	63,3	(19/30)	67,7	(65/96)	38,0	(19/50)	85,5	(65/76)	2,0	0,5
A ou B						63,3	(19/30)	65,6	(63/96)	36,5	(19/52)	85,1	(63/74)	1,8	0,6
A et B						16,7	(5/30)	89,6	(86/96)	41,7	(5/12)	78,1	(89/114)	2,3	1,0
M24	79														
CV >400 cp/mL		27,8	(22)												
≥1 dose ponctuelle (A)		13,9	(11)	56,6	0,100	22,7	(5/22)	89,5	(51/57)	45,5	(5/11)	75,0	(51/68)	2,2	0,9
≥8 doses cumulées (B)		62,0	(49)	57,7	0,130	72,7	(16/22)	42,1	(24/57)	32,7	(16/49)	80,0	(24/30)	1,3	0,7
A ou B						72,7	(16/22)	40,4	(23/57)	32,0	(16/50)	79,3	(23/29)	1,2	0,7
A et B						22,7	(5/22)	91,2	(52/57)	50,0	(5/10)	75,4	(52/69)	2,6	0,9

CV, Charge virale; **Mx**, Délai de l'initiation du traitement à la visite en cours, exemple : «M3» signifie «3 mois après l'initiation du traitement»; **n**, Nombre de patients dans le groupe; **Ponctuel**, Nombre de doses manquées durant les 3 derniers jours; **Cumulé**, Nombre total de doses manquées de M3 à la visite en cours (M12 ou M24); **N**, Effectif total; **VPP**, valeur prédictive positive; **VPN**, valeur prédictive négative; **p**, Test de l'aire sous la courbe ROC; **RV+**, Rapport de vraisemblance positif; **RV-**, rapport de vraisemblance négatif.

4-b - Enfants accompagnés par leur mère (répondant au questionnaire d'observance)

	N	%	n	ASC		Sensibilité		Spécificité		VPP		VPN		RV+	RV-
				%	p	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)		
M3	116														
CV ≥1000 cp/mL		41,4	(48)												
≥1 dose ponctuelle (A)		25,0	(29)	49,9	0,510	21,7	(12/48)	72,6	(51/68)	41,4	(12/29)	58,6	(51/87)	1,0	1,0
M12															
CV ≥1000 cp/mL	92	22,8	(21)												
≥1 dose ponctuelle (A)	92	13,0	(13)	50,7	0,120	14,3	(3/21)	87,3	(62/71)	25,0	(3/12)	77,5	(62/80)	1,1	1,0
≥2 doses cumulées (B)	67	30,4	(21)	68,1	0,010	64,3	(9/14)	77,4	(43/55)	42,9	(9/21)	89,6	(43/48)	3,0	0,5
A ou B	92					76,2	16/21)	57,8	(41/71)	34,8	(16/46)	89,1	(41/46)	1,8	0,4
A et B	92					14,3	(3/21)	95,8	(68/71)	50,0	(3/6)	79,1	(68/86)	3,4	0,9
M24															
CV >400 cp/mL	53	24,5	(13)												
≥1 dose ponctuelle (A)	53	9,4	(5)	51,4	0,410	7,7	(1/13)	90,0	(36/40)	20,0	(1/5)	75,0	(36/48)	0,8	1,0
≥8 doses cumulées (B)	4	0	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A ou B	53					100	(13/13)	5,0	(2/40)	25,5	13/51	100	(2/2)	1,1	0,0
A et B	4					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ASC, Aire sous la courbe ROC; CV, Charge virale; **Mx**, Délai de l'initiation du traitement à la visite en cours, exemple : «M3» signifie «3 mois après l'initiation du traitement»; **n**, Nombre de patients dans le groupe; **Ponctuel**, Nombre de doses manquées durant les 3 derniers jours; **Cumulé**, Nombre total de doses manquées de M3 à la visite en cours (M12 ou M24); **N**, Effectif total; **VPP**, valeur prédictive positive; **VPN**, valeur prédictive négative; **p**, Test de l'aire sous la courbe ROC; **RV+**, Rapport de vraisemblance positif; **RV-**, rapport de vraisemblance négatif; **NA**, Non applicable, due à l'absence de patients en situation à la fois d'échec virologique et de « non-observance ».

II – Etude 2 :

« Evaluation de la réponse virologique à 2 ans de traitement antirétroviral précoce chez les nourrissons infectés par le VIH »

Article sous presse (Pediatric Infectious Disease Journal-216-850)

Introduction

L'objectif cette étude était estimer la probabilité d'atteindre et de maintenir un succès virologique dans les deux ans suivant l'initiation d'un premier traitement antirétroviral avant l'âge de 1 an, et d'identifier les facteurs associés au succès virologique. Le contexte a été présenté en chapitre I.

Dans le cadre de l'étude PEDIACAM, une mesure de charge virale était prévue à chaque visite clinique prévue par le protocole de suivi (d'abord trimestrielle, puis semestrielle). La population d'étude, les différentes définitions de succès virologique, les facteurs étudiés, et la stratégie d'analyse sont présentés dans le chapitre II,

Parmi les 210 nourrissons inclus dans PEDIACAM à la suite d'une infection VIH diagnostiqués avant l'âge de 7 mois dans les trois sites participants de Yaoundé et Douala, 190 nourrissons mis sous traitement antirétroviral avant l'âge de 1 an ont été retenus pour l'étude 2.

Résultats

Description de la population d'étude

Parmi les 190 nourrissons qui avaient initié le traitement antirétroviral durant la première année de vie, 31,6% avaient été inclus dans l'étude durant leur première semaine de vie pour bénéficier d'un dépistage précoce, comme exposés au VIH maternel connu au plus tard à l'accouchement [Tableau5]. Les autres nourrissons avaient été inclus ultérieurement mais avant l'âge de 7 mois, au moment du diagnostic du VIH. La majorité des nourrissons (80,0%) étaient enrôlés à Yaoundé, 56% étaient des filles. La moitié (52,1%) vivait avec leurs deux parents, 35,3% avec leur mère seulement et 12,6% avec d'autres types de parents. La plupart (89,0%) des ménages disposaient de l'électricité à domicile, mais seulement respectivement 49,0% et 54,7% de l'eau courante et d'un réfrigérateur fonctionnel.

Le traitement antirétroviral avait été initié à un âge médian de 4,0 mois [IQR : 3,0 à 5,6], avec en médiane un pourcentage de CD4 de 23,0% [15,0 à 31,8] et une charge virale de 6,5 log₁₀ copies/mL [5,4 à 7,0]. La première combinaison antirétrovirale comportait deux NRTI et de la névirapine (34,2%) ou du lopinavir boosté par le ritonavir (64,7%), ou encore trois inhibiteurs nucléosidiques (abacavir et zidovudine ou stavudine et lamivudine) dans 11,1% des cas. Un traitement antirétroviral comportant de

la névirapine a été administré chez 63 des 149 nourrissons qui avaient reçu de la nevirapine en dose unique à titre de prophylaxie post-natale.

Mortalité

Le bilan à 2 ans de l'initiation du traitement antirétroviral met en évidence 38 décès, correspondant à un taux de mortalité de 11,9 décès pour 100 nourrisson-années [IC95% : 8,1 à 15,7]. La plupart de ces nourrissons (32) sont décédés dans les 12 premiers mois. Parmi eux, 68,4% (26) étaient sévèrement immunodéprimés (CD4<25%) au moment du diagnostic de l'infection à VIH. Le temps médian de décès après l'initiation du traitement antirétroviral était de 3 mois et les probabilités de décès estimées par la méthode de Kaplan-Meier étaient de 18,0% [IC95% : 0,13 à 0,24] et 20,0% [0,15 à 0,26] à 1 et 2 ans de traitement antirétroviral respectivement.

Probabilité d'atteindre un succès virologique à 2 ans du traitement antirétroviral initial

En utilisant un modèle à risque compétitif tenant compte du risque de décès, la probabilité d'atteinte un succès virologique (SV) définie par une charge virale <1000 copies/mL était de 80,0% [69,0 à 81,0]. Avec une définition plus sévère (charge virale <400 copies/mL), cette probabilité était très proche : 78,0% [66,0-79,0] [Figure 4]. Le succès a été atteint le plus souvent dans les 12 premiers mois, avec des délais médians très proches aux seuils 1000 et 400 copies/mL (6,0 and 6,5 mois respectivement), et une probabilité similaire : 70,0% [60,0-80,0%].

La probabilité d'obtenir un succès virologique confirmé sur deux charges virales consécutives (SVC), était plus basse : 67,0% [56,0-70,0] avec le seuil de 1000 copies/mL et 60,0% [49,0-64,0] avec 400 copies/mL [Figure 4]. Les délais médians pour atteindre ce premier succès virologique confirmé étaient respectivement de 7,0 et 12,0 mois.

Facteurs associés au succès virologique

L'analyse univariée par le modèle à risque compétitif ne retrouve qu'un facteur associé significativement au seuil 5% à la probabilité d'atteindre au moins une fois un succès virologique <1000 copies/mL [tableau 6]. Il s'agit d'un indicateur d'observance recueilli auprès de l'accompagnant de l'enfant. Cet indicateur est l'absence de doses de traitement manquées durant les 3 jours précédant la visite, dont les performances ont été évaluées dans le cadre de l'étude 1. La probabilité de rapporter au moins une fois n'avoir manqué aucune dose dans les jours précédant la visite n'était que de 52,0% [45,0-59,0] au bout de 2 ans de traitement antirétroviral. Cette variable a été incluse dans le modèle comme variable dépendante du temps. Le sub hasard ratiobrut (SHRb) mesurant l'association avec la probabilité de succès était de 1,8 [1,4-2,3] ; p<0,01).

Dans l'analyse multivariée, le succès virologique restait associé à cet indicateur d'observance (1,7 [1,3-2,3] ; $p < 0,01$) [tableau 6]. Le succès virologique tendait aussi à être plus fréquemment atteint chez les nourrissons traités avant qu'après 2010 (SHRa=1,4 [1,0-2,0] ; $p = 0,06$), et chez ceux vivant dans un foyer possédant un réfrigérateur fonctionnel à domicile, qui peut faciliter la conservation des traitements, et reflète le niveau socio-économique du foyer (SHRa=1,3 [1,0-1,8] ; $p = 0,07$). Cependant, la relation entre succès et observance n'était pas modifiée par la présence ou non d'un réfrigérateur fonctionnel à domicile (respectivement SHRa=2,1 [1,4-3,2] et SHRa=1,4 [1,0-2,1], $p < 0,01$ and $p = 0,05$).

Aucune des autres variables présentées dans le tableau 6 n'était associée significativement avec l'obtention d'un premier succès virologique, en analyse uni ou multivariée : le mode d'inclusion dans l'étude, le site clinique, l'âge et le statut immuno-virologique à l'initiation du traitement antirétroviral, l'environnement familial comportant certains indicateurs de niveau socio-économique. Le succès virologique n'était pas lié au type de combinaison antirétrovirale initiale (à base de lopinavir ou de névirapine). Dans la mesure où le lopinavir sirop, contrairement à la névirapine, doit être conservé au frais et non à température ambiante, nous avons analysé séparément les foyers avec ou sans réfrigérateur fonctionnel à domicile : dans les deux situations, le type de traitement restait non liée à l'obtention d'un succès virologique (respectivement: RR=0,8 [0,5-2,3] et RR=1,0 [0,6-1,7], $p = 0,34$ and $p = 0,90$). Enfin, le succès virologique n'était pas lié à l'absence d'antécédent d'exposition à une prophylaxie néonatale courte par la névirapine, susceptible de générer des résistances aux traitements antirétroviraux ultérieurs contenant cette molécule.

Les résultats sont très proches lorsqu'on considère la probabilité d'atteindre au moins un succès virologique confirmé [tableau 7]. Il reste associé au critère d'observance (aucune dose manquée) en analyse uni- et multivariée. Il est également associé à un niveau plus faible de charge virale pré-thérapeutique. La période calendaire associée en analyse univariée ($p = 0,03$), ne l'est plus dans l'analyse multivariée ($p = 0,13$).

Figures et tableaux

Tableau 5a : Caractéristiques sociodémographiques et mode de vie à l'inclusion des nourrissons infectés par le VIH initiant un premier traitement antirétroviral avant l'âge d'un an (Étude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

Variables	% (n)
Sexe masculin (N=190)	43,7 (83)
Mode d'inclusion du nourrisson (N=190)	
A la naissance	31,6 (60)
Plus tard mais avant l'âge de 7 mois	68,4 (130)
Névirapine en monodose reçu à la naissance à titre prophylactique (N=190)	78,4 (149)
Site de dispensation du TAR (N=190)	
Centre Mère et Enfant de Yaoundé	49,5 (94)
Hôpital Laquintinie de Douala	21,1 (40)
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé	29,4 (56)
Statut VIH du père (N=190)	
VIH positif	23,7 (45)
VIH négatif	22,6 (43)
Inconnu	53,7 (102)
Traitement antirétroviral reçu	
Par la mère (N=190)	20,5 (39)
Par le père (N=190)	19,0 (36)
Mode de vie familial du nourrisson	
Vit avec : (N=190)	
Ses deux parents	52,1 (99)
Sa mère uniquement	35,3 (67)
Son père uniquement	0,0 (0)
D'autres proches	12,6 (24)
Vit dans un foyer ≤ 5 personnes (N=190)	47,4 (90)
Accès du foyer à domicile	
A un réfrigérateur (N=190)	49,0 (93)
A l'eau courante (N=190)	54,7 (104)
A l'électricité (N=190)	89,0 (169)

N, Nombre total de sujets ; n, Nombre de sujets dans la catégorie de la variable.

Tableau 5b : Caractéristiques cliniques à l'initiation du premier traitement reçu avant l'âge de 1 an par les nourrissons infectés par le VIH (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

Variables	% (n) ou médiane [IQR]
Présentation clinique	
Z-score du poids pour l'âge* (médiane, IQR) (N=190)	0,2 [0.0 - 0.4]
Antécédent d'hospitalisation, de maladie infectieuse ou de convulsions (N=180) **	73,3 (132)
Pourcentage de CD4 (N=190)	
<25,0	53,7 (113)
≥25,0	46,3 (77)
Médiane (IQR)	23,0 [15,0 – 31,8]
Charge virale (log10 copies/mL) (N=190)	
<6,0	25,8 (49)
6,0-6,4	24,2 (46)
6,5-7,0	26,8 (51)
>7	23,2 (44)
Médiane (IQR)	6,5 [5,4 – 7,0]
Age à l'initiation du traitement (N=190)	
<3 mois	19,4 (37)
3-6 mois	61,6 (117)
7-12 mois	19,0 (36)
En mois (médiane, IQR)	4,0 [3,0 – 5,6]
Année calendaire (N=190)	
2008	27,4 (52)
2009	35,3 (67)
2010	23,2 (44)
2011	14,1 (27)
Délai écoulé depuis le diagnostic du VIH (N=190)	
≤2 semaines	69,5 (132)
2-6 semaines	26,8 (51)
6-12 semaines	3,7 (7)
Type de combinaison antirétrovirale initiée (N=190)	
2 NRTI + lopinavir boosté par le ritonavir	64,7 (123)
2 NRTI + nevirapine	34,2 (65)
Trois NRTI	1,1 (2)

N, Nombre total de sujets ; n, Nombre de sujets dans la catégorie de la variable ; *, Z-score du poids pour l'âge en utilisant les courbes de référence de l'OMS ; **, Données insuffisamment remplies par le personnel ; IQR, Intervalle interquartile ; NRTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase inverse.

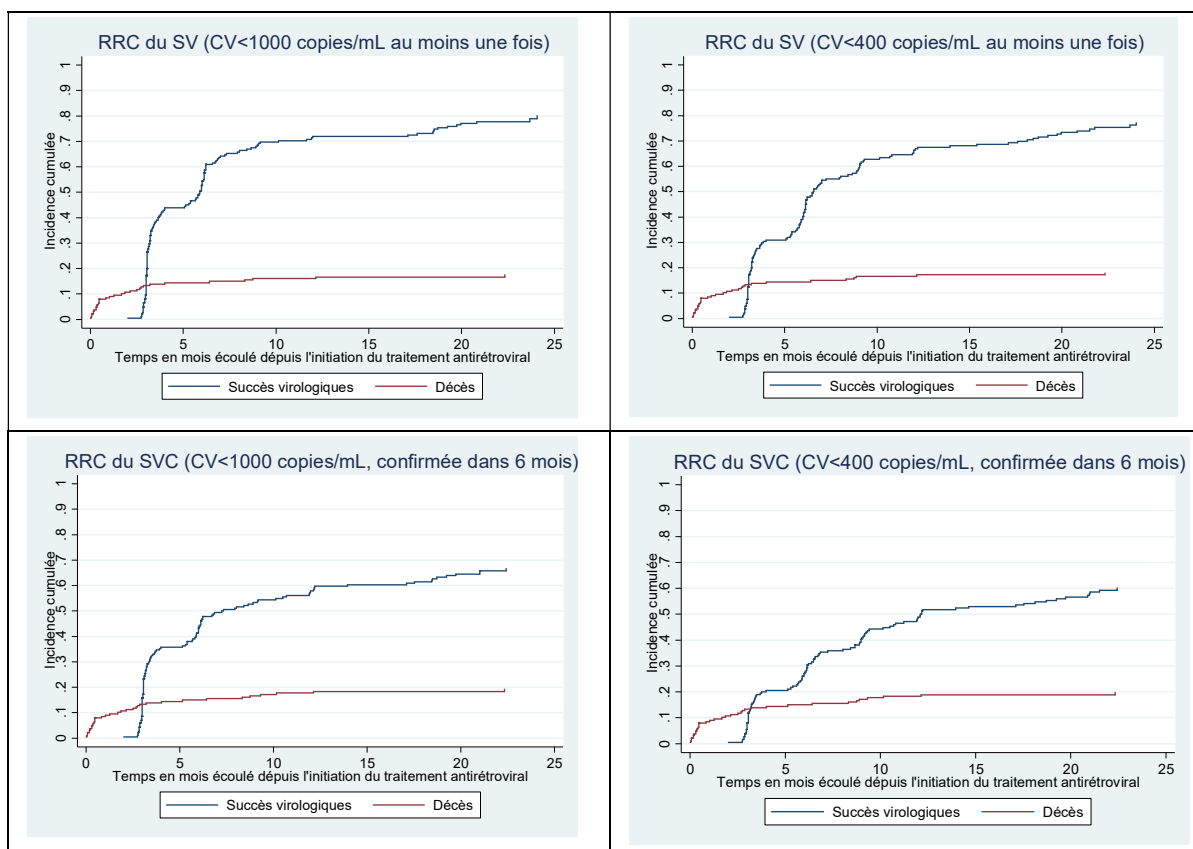


Figure 4 : Incidence cumulée par modèle de régression à risque compétitif (modèle de Fine et Gray) des succès virologiques ponctuels ou maintenus dans les 6 mois suivants durant les 2 premières années après l'initiation du traitement antirétroviral chez les nourrissons (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

SV, Succès virologique simple ; SVC, Succès virologique confirmé ; CV, Charge virale.

Tableau 6 : Facteurs associés à la survenue d'un succès virologique (CV<1000 copies) durant les 2 premières années d'un traitement antirétroviral initié avant l'âge de 12 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

	Modèle de survie à risques compétitifs en présence du décès						
	Probabilité de succès virologique			Analyse univariée N=190		Analyse multivariée N=167	
	N	n	%	SHR brut (IC95%)	p	SHR ajusté (IC95%)	p
Sexe							
Masculin	83	65	80,0	1	0,74		
Féminin	107	79	79,0	0,9 (0,7-1,3)			
Site de recrutement							
Hôpital Laquintinie de Douala	40	30	80,0	1	0,47	1	0,33
Centre Mère et Enfant de Yaoundé	94	67	82,0	1,1 (0,7-1,7)		1,2 (0,8-1,9)	
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé	56	47	85,0	1,3 (0,8-2,1)		1,4 (0,9-2,3)	
Mode d'inclusion							
A la naissance	60	48	83,0	1	0,28	1	0,84
Plus tard mais avant l'âge de 7 mois	130	98	78,0	0,8 (0,6-1,2)		1,0 (0,7-1,6)	
Age à l'initiation du traitement							
<3 mois	37	30	80,0	1	0,78	1	0,64
3-12 mois	153	114	80,0	0,9 (0,6-1,4)		1,1 (0,7-1,6)	
Période à l'initiation du traitement							
2010-2011	71	52	80,0	1	0,16	1	0,06
2008-2009	119	92	84,0	1,2 (0,9-1,7)		1,4 (0,9-2,0)	
Délai écoulé entre le diagnostic et le traitement							
≤2 semaines	132	82	75,0	1	0,98		
2-6 semaines	51	31	75,0	1,0 (0,7-1,4)			
6-12 semaines	7						
Statut VIH du père							
VIH positif	45	34	79,0	1	0,59		
VIH négatif	43	36	83,0	1,1 (0,7-1,8)			
Inconnu	102	74	79,0	0,9 (0,6-1,4)			
Mère traitée par les antirétroviraux							
Non	151	116	80,0	1	0,38		
Oui	39	28	75,0	0,8 (0,6-1,2)			
Père traité par les antirétroviraux							
Non	154	115	79,0	1	0,44		
Oui	36	29	82,0	1,2 (0,8-1,7)			
Mode de vie de l'enfant							
Avec d'autres proches que les parents	24	17	64,0	1	0,12	1	0,31
Avec la mère seule	67	54	84,0	1,7 (1,0-2,8)		1,5 (0,9-2,6)	
Avec les deux parents	99	73	78,0	1,3 (0,8-2,1)		1,4 (0,8-2,3)	
Taille du foyer de l'enfant							
<5 personnes	90	70	81,0	1	0,75		
5 à 8 personnes	65	48	78,0	0,9 (0,6-1,3)			

≥9 personnes	35	25	78,0	0,9 (0,6-1,3)		
Accès du foyer à l'eau courante à domicile						
Non	86	66	80,0	1	0,90	
Oui	104	77	80,0	1,0 (0,7-1,4)		
Accès du foyer à l'électricité à domicile						
Non	21	14	72,0	1	0,37	
oui	169	129	80,0	1,3 (0,7-2,2)		
Réfrigérateur à domicile						
Non	97	70	75,0	1	0,12	1 0,07
Oui	93	73	84,0	1,3 (0,9-1,8)		1,3 (0,9-1,8)
Antécédents d'hospitalisation ou d'autre évènement médical*						
Non	48	38	85,0	1	0,66	
Oui	132	106	83,0	0,9 (0,6-1,3)		
Pourcentage de CD4 à l'initiation du traitement						
<25.0 %	113	87	81,0	1	0,33	
≥25.0 %	77	57	76,0	0,9 (0,6-1,2)		
Charge virale en log10 copies/mL						
≥7.0	44	32	80,0	1,0	0,17	1 0,31
<7.0	146	114	85,0	1,2 (0,9-2,0)		1,2 (0,8-1,7)
Type de traitement antirétroviral initial						
2 NRTI + lopinavir boosté par le ritonavir	123	96	82,0	1	0,29	1 0,11
2 NRTI + nevirapine	65	47	75,0	0,8 (0,6-1,2)		1,4 (0,9-2,3)
Trois NRTI **	2					
Exposition néonatale à la nevirapine						
Oui	90	65	82,0	1	0,31	
Non	100	79	76,0	1,2 (0,8-1,6)		
Indicateur d'observance recueilli auprès de l'accompagnant du nourrisson à chaque visite (variable dépendante du temps)						
Doses de traitement manquées ≤ 3 derniers jours						
≥1 dose manquée				1	<0,01	1 <0,01
Aucune dose manquée				1,8 (1,4-2,3)		1,7 (1,3-2,3)

SHR : sub-hasard ratio ; **SV** : Succès virologique simple ; **N** : Nombre de sujets ; **n** : Nombre de succès virologiques dans la catégorie de la variable de l'initiation du TAR à M24 ; **%** : estimation de la probabilité de succès virologique ; **IC95%** : Intervalle de confiance à 95% ; ***** : Convulsions ou diarrhée ou maladie infectieuse; **, Non inclus dans l'analyse.

Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'un succès virologique confirmé dans les 6 mois (CV<1000 copies) durant les 2 premières années d'un traitement antirétroviral initié avant l'âge de 12 mois (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

Variables	Modèle de régression à risques compétitifs en présence du décès						
	Probabilité de succès virologique			Analyse univariée N=190		Analyse multivariée N=167	
	N	n	%	SHR brut (IC95%)	p	SHR ajusté (IC95%)	p
Sexe							
Masculin	83	49	62,0	1	0,32		
Féminin	107	71	68,0	1,2 (0,8-1,7)			
Site de recrutement							
Centre Mère et Enfant de Yaoundé	40	27	70,0	1	0,24	1	0,64
Hôpital Laquintinie de Douala	94	53	65,0	0,8 (0,5-1,3)		1,1 (0,7-1,8)	
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé	56	40	77,0	1,2 (0,7-1,9)		1,3 (0,8-2,1)	
Age à l'initiation du traitement							
<3 mois	153	94	70,0	1	0,54	1	0,62
3-12 mois	37	26	65,0	0,9 (0,6-1,3)		0,9 (0,5-1,4)	
Période à l'initiation du traitement							
2010-2011	71	41	62,0	1	0,03	1	0,13
2008-2009	119	79	72,0	1,6 (1,1-2,2)		1,4 (0,9-2,0)	
Mode d'inclusion							
A la naissance	60	39	70,0	1,0		1	0,43
Plus tard mais avant l'âge de 7 mois	130	81	64,0	0,8 (0,6-1,2)	0,37	1,2 (0,7-1,9)	
Délai écoulé entre le diagnostic et le traitement							
≤2 semaines	132	82	67,0	1	0,94		
2-6 semaines	51	31	67,0	1,0 (0,6-1,5)			
6-12 semaines	7						
Statut VIH du père							
VIH positif	45	31	70,0	1	0,81		
VIH négatif	43	28	68,0	1,0 (0,6-1,6)			
Inconnu	102	61	64,0	0,9 (0,6-1,3)			
Mère traitée par les antirétroviraux							
Non	151	96	68,0	1	0,67		
Oui	39	24	64,0	0,9 (0,6-1,4)			
Père traité par les antirétroviraux							
Non	154	96	64,0	1	0,39		
Oui	36	24	71,0	1,2 (0,8-1,8)			
Mode de vie du nourrisson							
Avec d'autres proches	24	13	57,0	1	0,29	1	0,86
Avec la mère seule	67	44	72,0	1,6 (0,9-3,0)		1,1 (0,6-2,1)	
Avec la mère et le père	99	63	66,0	1,4 (0,8-2,4)		1,0 (0,5-1,9)	
Taille du ménage							
<5 personnes	90	57	66,0	1	0,99		
5 à 8 personnes	65	41	66,0	1,0 (0,7-1,5)			

≥9 personnes	35	22	66,0	1,0 (0,6-1,6)			
Accès du foyer à l'eau courante à domicile							
Non	86	64	62,0		1	0,36	
Oui	104	48	69,0	1,2 (0,8-1,7)			
Accès du foyer à l'électricité à domicile							
Non	21	11	58,0		1	0,42	
oui	169	109	68,0	1,3 (0,7-2,5)			
Réfrigérateur à domicile							
Non	97	56	61,0		1	0,17	1 0,37
Oui	93	64	70,0	1,2 (0,9-1,8)			1,2 (0,8-1,7)
Antécédents d'hospitalisation ou d'autre évènement médical*							
Non	48	33	77,0		1	0,33	
Oui	132	87	64,0	0,8 (0,6-1,2)			
Pourcentage de CD4 à l'initiation du traitement							
<25.0 %	113	74	68,0		1	0,41	
≥25.0 %	77	46	63,0	0,9 (0,6-1,2)			
Charge virale en log10 copies/mL							
≥7.0	44	22	57,0		1	0,01	1 0,03
<7.0	146	98	74,0	1,7 (1,1-2,5)			1,7 (1,1-2,5)
Type de traitement antirétroviral initial							
2 NRTI + lopinavir boosté par le ritonavir	123	83	71,0		1	0,10	1,0 0,90
2 NRTI + nevirapine	65	36	59,0	0,7 (0,5-1,1)			1,1 (0,6-1,7)
Trois NRTI **	2						
Exposition néonatale à la nevirapine							
Oui	90	52	70,0		1	0,16	
Non	100	68	60,0	1,3 (0,9-1,9)			
Indicateur d'observance recueilli auprès de l'accompagnant du nourrisson à chaque visite (variable dépendante du temps)							
Doses de traitement manquées ≤ 3 derniers jours							
≥1 dose manquée					1	<0,01	1 0,01
Aucune dose manquée				1,4 (1,1-1,8)			1,4 (1,1-1,8)

SVC, Succès virologique confirmé ; **N**, Nombre de sujets ; **n**, Nombre de succès virologiques dans la catégorie de la variable de l'initiation du TAR à M24 ; **%**, estimation de la probabilité de succès virologique ; **IC95%**, Intervalle de confiance à 95% ; **SHR** : Sub-hasard Ratio ; **p**, test de Wald; *, Convulsions ou diarrhée ou maladie infectieuse; **, Non inclus dans l'analyse.

III – Etude 3 :

« Mortalité et évolution du statut immuno-virologique entre deux et quatre ans après le traitement antirétroviral initié dans la première année de vie »

Article en cours de rédaction

Introduction

L'objectif cette étude est de décrire la réponse immuno-virologique et la mortalité après deux ans d'un traitement antirétroviral initié dans la première année de vie, et d'identifier les facteurs associés au succès. Le contexte a été présenté en chapitre I.

Dans le cadre de l'étude PEDIACAM, une mesure de la charge virale était prévue à chaque visite clinique prévue par le protocole de suivi (d'abord trimestrielle, puis semestrielle). La population d'étude, les différentes définitions de succès virologique, les facteurs étudiés, et la stratégie d'analyse sont présentés dans le chapitre II.

Parmi les 210 nourrissons inclus dans PEDIACAM à la suite d'une infection à VIH diagnostiquée avant l'âge de 7 mois dans les trois sites participants de Yaoundé et Douala, 190 nourrissons ont été mis sous traitement antirétroviral avant l'âge de 1 an (étude 2). Parmi eux, 149 enfants étaient toujours en vie et non perdus de vue deux ans après l'initiation du traitement antirétroviral. L'étude 3 porte sur l'évolution de la charge virale sur cette période pour ces 149 enfants.

Résultats

Description de la population d'étude

Parmi les 149 enfants (67 garçons) toujours vivants et suivis à 2 ans du premier traitement initié dans leur première année de vie, environ trois quarts (73,9%) avaient été enrôlés dans les 2 sites de Yaoundé [Tableau 8]. A deux ans du traitement initial (*origine du temps pour cette analyse*), les enfants étaient âgés en médiane de 28.5 mois [IQR ; 27,1 – 30,0]. La majorité d'entre eux (75,5%) vivaient avec leurs mères (avec ou sans leurs pères), dans des foyers ayant accès à domicile à l'eau courante et à l'électricité dans respectivement 39,4% et 93,6% des cas, et à un réfrigérateur fonctionnel à domicile pour 51,1%.

Le traitement antirétroviral en cours à 2 ans du traitement initial comportait du lopinavir boosté (74,5%) ou de la névirapine (25,5%), avec en médiane un pourcentage de CD4 de 33,6% [24,1-40,4].

La majorité des enfants (77,2%) avaient connu au moins un succès virologique confirmé dans les deux ans suivant le traitement initial selon la définition principale de l'étude 2. A deux ans du traitement, une

charge virale était disponible pour 134 enfants dont 67,2% était < 400 copies/mL (« charge virale contrôlée »). Pour les 15 autres enfants, la dernière charge virale disponible était > 400 copies/mL pour 12 d'entre eux.

Le tableau 9 compare les caractéristiques à 2 ans de traitement selon que la charge virale est inférieure ou non à 400 copies/mL, en regroupant ensemble les enfants dont la charge virale était > 400 copies/mL ou non mesurée. Les enfants en succès virologique à 2 ans de traitement étaient plus souvent des filles (62,2% versus 37,8% ; $p=0,017$) et avaient quasiment tous (96,7%) obtenu un succès virologique confirmé (SVC) avant 2 ans de traitement, alors que c'était le cas pour seulement 45,5% des autres enfants ($p<0,001$).

Mortalité, rétention et évolution des traitements entre 2 et 4 ans après l'initiation du traitement antirétroviral

Cinq (3,4%) décès au total ont été enregistrés entre 24 et 48 mois du traitement initial, soit un taux de décès estimé par méthode de Kaplan Meier de 3,0% [IC95 : 0,2% – 5,8%], dont 2 chez des enfants ayant une charge virale ≥ 400 copies/mL et 3 chez des enfants dont la charge virale n'était pas disponible à 2 ans de traitement, aucun observé chez des enfants en succès virologique à 2 ans de traitement (Tableau 10).

Parmi les 149 enfants inclus pour cette étude, une visite planifiée avec mesure de la charge virale a été effectivement réalisée à M48 pour 85,2% (127). Au total, cela représente 66,8% de l'ensemble des 190 enfants ayant initié le traitement antirétroviral au plus tard à l'âge 12 mois.

Le traitement initial (première ligne) a été maintenu au cours du temps pour la quasi-totalité (98%) des enfants de notre population d'étude. Seulement 3 (2%) enfants ont bénéficié d'un passage en deuxième ligne de traitement antirétroviral (remplacement de la nevirapine par le lopinavir boosté par le ritonavir) dont 1 enfant durant l'intervalle M24-M30 qui était en succès virologique à M48, et 2 enfants pendant l'échéance M42 qui étaient en échec virologique à M48.

Contrôle virologique à quatre ans de traitement antirétroviral :

Parmi les enfants contrôlés sur le plan virologique ($CV < 400$ copies/mL) à 2 ans de traitement, la probabilité de maintenir ce contrôle à 4 ans, estimée par la méthode de Kaplan-Meier, était de 79,9% [71,6-88,2] (Tableau 10, figure 5b). Chez les enfants dont la charge virale était non contrôlée ou inconnue à 2 ans de traitement antirétroviral, la probabilité d'atteindre une charge virale < 400 copies/mL entre 2 et 4 ans était de 56,0% [42,3-67,7].

Parmi les 144 enfants non décédés à 4 ans de traitement, 75,2% [68,3-82,1]) étaient en situation de succès virologique 4 ans après l'initiation du traitement antirétroviral, et 11,8% (17) n'avaient pas de charge virale disponible à cette échéance (Tableau 10).

Un test de résistance génotypique du VIH aux antirétroviraux avait été réalisé chez 18 enfants durant la période d'étude, dont 15 étaient positifs. La mutation M184V était plus fréquente.

Evolution du pourcentage de CD4 au cours du temps

La majorité des enfants (62,9%) présentaient un pourcentage de lymphocytes CD4 $\geq 25\%$ et 14,6% avaient une immunodépression sévère à M48 (Tableau 10). Une augmentation presque significative du pourcentage de CD4 entre 24 et 48 mois du traitement est observée chez les enfants bien contrôlés sur le plan virologique à 24 mois traitement (croissance moyenne de 3,4% [-0,3– 7,0] ; $p=0,071$) [Tableau 10].

Facteurs associés au succès virologique à 4 ans de traitement antirétroviral

L'analyse univariée [Tableau 10] montre qu'un bon contrôle virologique à 4 ans (charge virale < 400 copies/mL versus charge virale ≥ 400 copies/mL ou non mesurée) est associé à la période calendaire (traitement initié dans une période plus récente) (OR= 4,0 [1,3-12,3], $p=0,017$), à l'obtention d'au moins deux charges virales consécutives < 1000 copies/mL durant les deux premières années du traitement (OR= 4,0 [3,0-5,3], $p<0,001$), une charge virale bien contrôlée < 400 copies/mL (OR= 7,1 [5,4-9,4], $p<0,001$), et un statut immunologique meilleur (RC= 7,7 [2,1-28,0] pour des CD4 $\geq 25\%$, $p=0,002$) à 2 ans du traitement initial. L'absence de dose de traitement manquée durant les 3 derniers jours précédant le visite M48 était également associée significativement au succès virologique à M48 (OR= 3,3 [0,9-10,0], $p=0,076$).

Dans l'analyse multivariée par régression logistique [Tableau 11], les seuls facteurs qui restaient associés à une charge virale bien contrôlée à M48 étaient le bon contrôle virologique à 2 ans (OR ajusté=5,0 [1,7-10,0] ; $p=0,002$) et l'initiation plus récente du traitement (OR ajusté=7,4 [1,8-31,1] ; $p=0,006$), indépendamment du nombre de doses de traitement manquées rapportées à 4 ans de traitement, du site clinique et du type de traitement à deux ans de traitement.

Figures et tableaux**Tableau 8 : Caractéristiques des nourrissons vivants à 24 mois de l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun) (N=149)**

	N	% (n) ou médiane (IIQ)
Sexe féminin	149	45,0 (67)
Site de recrutement	149	
Centre Mère et Enfant de Yaoundé		51,7 (77)
Hôpital Laquintinie de Douala		22,2 (33)
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé		26,1 (39)
A 24 mois de l'initiation du traitement (T0 de l'étude)		
Age	149	
<28mois (traitement initié avant 4 mois)		50,3 (75)
[28 -30[mois (traitement initié entre 4 et 6 mois)		30,2 (45)
≥30 mois (traitement initié à partir de 6 mois)		19,5 (29)
<i>Médiane en mois (IIQ)</i>		28,5 (27,1 - 30,0)
Période	149	
2010-2011		65,1 (97)
2012-2013		34,9 (52)
Traitement antirétroviral contenant :	149	
Du lopinavir boosté		74,5 (111)
De la névirapine		25,5 (38)
L'enfant vit avec :	131	
Ses 2 parents		38,9 (51)
Sa mère seule		36,7 (48)
Son père seul		5,3 (7)
D'autres proches familiaux		19,1 (25)
L'enfant vit dans un foyer ≤ 5 personnes	94	47,9 (45)
Le foyer de l'enfant a accès à domicile :	94	
A un réfrigérateur fonctionnel		51,1 (48)
A l'eau courante à domicile		39,4 (37)
A l'électricité		93,6 (88)
Pourcentage de CD4 à 2 ans de traitement	131	
< 15		6,1 (8)
[15 -20[6,1 (8)
[20 -25[14,5 (19)
≥25%		73,3 (96)
<i>Non mesuré</i>		13
<i>Médiane, IIQ, N=131</i>		33,6 (24,5 – 41,6)
Statut virologique		
Obtention d'un succès virologique confirmé (SVC) dans les deux premières années du traitement	149	
Oui (=2 CV<1000 copies/mL sur deux mesures consécutives)		77,2 (115)
Non		22,8 (34)

Statut virologique à 2 ans+/-3 mois de traitement	134	
CV<400 copies/mL		67,2 (90)
CV≥400 copies/mL		32,8 (44)
CV non mesurée		15
Dernière charge virale si CV non disponible à 2 ans+/-3 mois de traitement	15	
CV≥400 copies/mL		12
CV<400 copies/mL		3

N : Nombre total de sujets ; **n** : Nombre de sujets dans une catégorie de la variable ; **CV** : Charge virale ; **IQR** : Intervalle interquartile.

Tableau 9 : Caractéristiques des nourrissons infectés par le VIH et vivants à 2 ans de traitement antirétroviral en fonction de leur statut virologique (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun) (N=149)

	Charge virale à 2 ans de traitement antirétroviral		p
	<400 copies/mL (N=90)	≥400 copies/mL ou non mesurée (N=59)	
	% (n) ou médiane (IQR)	% (n) ou médiane (IQR)	
Sexe masculin	37,8 (34)	55,9 (33)	0,017
Site de recrutement			
Centre Mère et Enfant de Yaoundé	50,6 (47)	51,7 (30)	0,996
Hôpital Laquintinie de Douala	22,0 (20)	22,4 (13)	
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé	27,4 (23)	25,9 (16)	
Age			
<28 mois (traitement initié avant 4 mois)	48,9 (44)	52,5 (31)	0,107
≥28 mois (traitement initié à partir de 6 mois)	51,1 (46)	47,5 (28)	
En mois (médiane, IQR)	28,2 (27,2 - 30,0)	27,7 (26,7 - 29,0)	
Période			
2010-2011	66,7 (60)	62,7 (37)	0,945
2012-2013	33,3 (30)	38,3 (22)	
L'enfant vit avec :			
Ses 2 parents	43,4 (39/90)	30,5 (12/41)	0,076
Sa mère seule	34,4 (31/90)	41,5 (17/41)	
Son père seul	2,2 (2/90)	12,2 (5/41)	
D'autres proches familiaux	20,0 (18/90)	15,8 (7/41)	
L'enfant vit dans un ménage ≤ 5 personnes	50,0 (33/66)	42,9 (12/28)	0,526
Antécédent d'hospitalisation d'événements médicaux	38,9 (35/90)	40,5 (17/42)	0,862
Pourcentage de CD4 à 2 ans de traitement			
< 15	3,4 (3/89)	11,9 (5/42)	0,064
[15 -20[4,5 (4/89)	9,5 (4/42)	
[20 -25[12,4 (11/89)	19,1 (8/42)	
≥25	79,7 (71/89)	59,5 (25/42)	
Type de combinaison antirétrovirale initiée			
A base de lopinavir boosté	70,0 (63/90)	79,7 (47/59)	0,149
A base de névirapine	30,0 (27/90)	20,3 (12/59)	
Obtention d'un SVC dans les 2 ans du traitement initial	96,7 (87/90)	45,5 (28/59)	<0,001

N : Nombre total de sujets ; n : Nombre de sujets dans une catégorie de la variable ; p : Test du Chi-2 ou test de Fisher exact, selon ce qui est applicable.

Tableau 10 : Mortalité et statut immuno-virologique à 4 ans de traitement selon le statut virologique à 2 ans (+/-3 mois) chez les nourrissons ayant initié un traitement antirétroviral dans leur première année de vie (Etude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun)

	Charge virale à 2 ans (+/- 3 mois) de traitement							
	Tous les sujets N=149		<400 copies/mL (N=90)		≥400 copies/mL N=44		Absence de charge virale N=15	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Décès survenus entre 2 et 4 ans de traitement								
Oui	5	3,4	0	0,0	2	8,5	3	20,0
Non	144	94,6	90	100,0	42	91,5	12	80,0
Statut virologique à 4 ans +/- 3 mois de traitement								
< 400 copies/mL	112	77,8	83	92,2	27	64,3	2	16,7
≥400 copies/mL	15	10,4	2	2,2	10	23,8	3	25,0
Absence de charge virale si non décédé à M48	17	11,8	5	5,6	5	11,9	7	58,3
Probabilité à 4 ans (+/- 3 mois) estimé par méthode de Kaplan-Meier								
De maintenir le contrôle virologique	90	79,9 (74 évènements)						
D'atteindre au moins une CV<400 copies/mL	44	56,0 (26 évènements)						
Pourcentage de CD4 à 4 ans de traitement								
<15%	21	14,6	12	13,3	5	11,4	4	13,3
[15-20[%	13	9,0	9	0,1	3	6,8	1	6,7
[20-25[%	19	13,1	9	10,0	7	15,9	3	20,0
≥25%	90	82,9	57	75,5	26	63,6	7	46,7
Non mesuré si non décédé à M48	4	0,4	3	3,3	1	2,3	0	0,0
Variations individuelles du pourcentage de lymphocytes CD4+ entre 2 et 4 ans après l'initiation du traitement (IC95%) ; test de Student pour séries appariées (P)								
	1.5 (-1,8-4,7)		3.4 (-0,3-7,0)				-2,7 (-9,2-3,9)	
	P=0,379		P=0,071				P=0,419	

N : Nombre total de sujets ; n : Nombre de sujets dans une catégorie de la variable.

Figure 5a : Courbe de Kaplan-Meier : probabilité d'atteindre une charge virale <400 copies/mL entre M24 et M48 après l'initiation du traitement antirétroviral chez les 59 enfants avec charge virale ≥ 400 copies/mL à M24 (12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

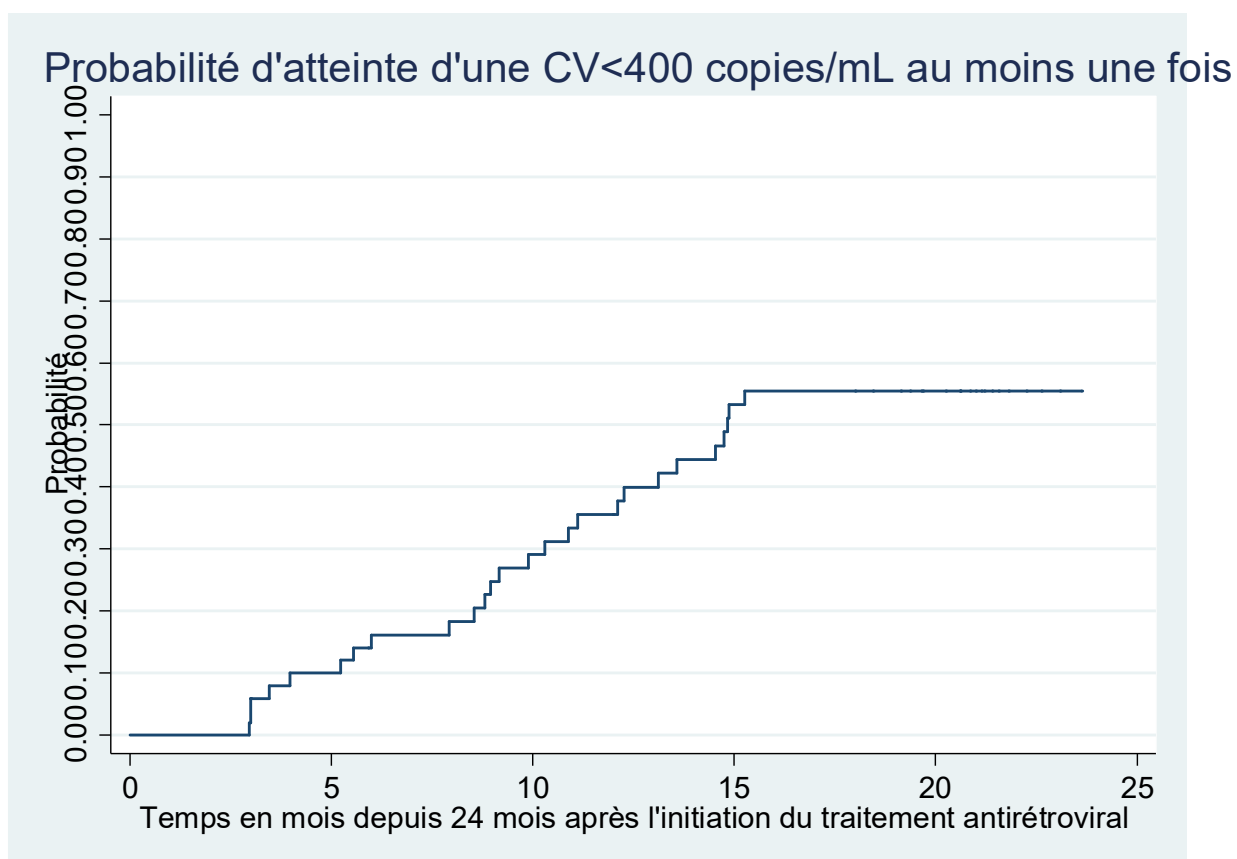


Figure 5b : Courbe de Kaplan-Meier : probabilité de maintenir une charge virale <400 copies/mL entre M24 et M48 après l'initiation du traitement antirétroviral chez les 90 enfants avec une charge virale <400 copies/mL à M24 de traitement (12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2013, Cameroun)

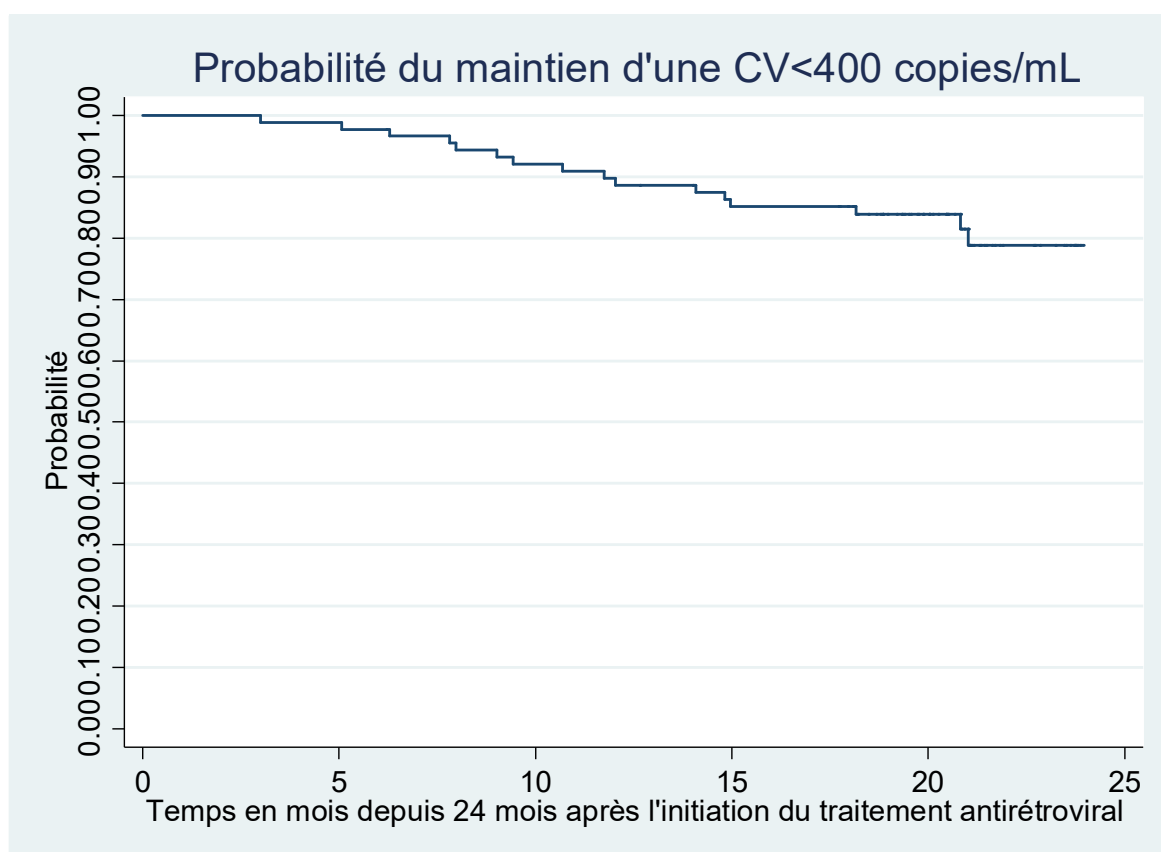


Tableau 11 : Facteurs associés au succès virologique (charge virale <400 copies/mL versus > ou non mesurée) chez les enfants infectés par le VIH à 4 ans de traitement antirétroviral initié précocement (Étude 12 140-ANRS PEDIACAM, 2008-2015, Cameroun)

	Analyse univariée					Analyse multivariée (régression logistique)		
	Pourcentage de CV <400 cp/mL à 4 ans +/- 3 mois					OR ajusté (IC95%)	p	N2
	N	n	%	OR brut (IC95%)	p			
Caractéristiques à 24 mois de traitement								
130								
Sexe								
Masculin	65	47	72,3	1	0,300			
Féminin	79	65	82,3	1,5 (0,7-3,5)				
Site de suivi médical								
Centre Mère et Enfant de Yaoundé	74	57	77,0	1	0,574	1.0	0,237	
Hôpital Laquintinie de Douala	30	25	83,3	1,8 (0,6-5,3)		3,8 (0,8-17,9)		
Centre Hospitalier d'Essos à Yaoundé	40	30	75,0	1,0 (0,4-2,6)		1,7 (0,5-5,0)		
Age à 24 mois de traitement ⁽¹⁾								
<28 mois (Traitement initié avant 4 mois)	72	55	76,4	1	0,689			
≥28 mois (Traitement initié à partir de 4 mois)	72	57	79,2	1,2 (0,5-2,6)				
Période calendaire 24 mois après l'initiation du traitement ⁽²⁾								
2010-2011	91	69	75,8	1	0,017	1	0,006	
2012-2013	53	49	92,5	4,0 (1,3-12,3)		7,4 (1,8-31,1)		
Réponse virologique dans les 2 ans de traitement ⁽²⁾								
Absence de SVC	29	16	55,2	1	<0,001			
Atteinte de SVC	115	96	83,5	4,0 (3,0-5,3)				
Statut virologique à 24 mois +/- 3 mois de TAR								
CV ≥400 copies/mL ou non mesurée	54	31	57,4	1	<0,001	1	0,002	
CV < 400 copies/mL	90	81	90,0	7,1 (5,4-9,4)		5,0 (1,7-10,0)		
Type de parents vivant avec l'enfant ⁽³⁾								
Mère ou père	96	85	88,5					
Autres proches	23	23	100,0					
Disponibilité d'un réfrigérateur fonctionnel à domicile								
Non :	40	36	37,1	1	0,344			

Oui	44	42	40,9	2,3 (0,4-13,5)				
Accès à l'électricité à domicile ⁽³⁾								
Non	5	5	100,0					
Oui	79	73	92,4					
Accès à l'eau courante à domicile								
Non	52	48	92,3	1	0,803			
Oui	32	30	93,8	1,3 (0,2-7,3)				
Notion d'hospitalisation ou diarrhée ou maladie infectieuse ou convulsions durant les 3 mois précédant la visite M48								
Non	75	66	88,0	1	0,352			
Oui	45	42	93,3	1,9 (0,5-7,5)				
Pourcentage de lymphocytes CD4 à M24 ⁽²⁾								
<25%	30	22	73,3	1	0,002			
≥25%	89	85	95,5	5,1 (2,2-11,9)				
Type de traitement antirétroviral à M24								
A base de lopinavir boosté	106	82	77,4	1	0,798	1	0,557	
A base de névirapine	38	30	78,9	2,4 (1,5-3,9)		1,6 (0,4-6,8)		
Nombre de doses manquées dans le 3 jours avant la visite de 4 ans								
≥1 dose manquée	95	83	87,4	1	0,700	1	0,120	
Aucune dose manquée	30	27	90,0	0,8 (0,2-2,9)		3,7 (0,7-10,0)		

OR : Rapport de cotes ; **IC95%** : Intervalle de confiance à 95% ; **N** : Effectif total des sujets à 4 ans de traitement ; **n** : Effectif des sujets en succès virologique à 4 ans de traitement ; **p** : degré de signification de test statistique ; **N2** : Effectif total de sujets dans le modèle multivarié final ; **CV**, Charge virale ; **SVC**, Succès virologique confirmé dans les 6 mois suivants ; * : Variable exclue de l'analyse multivariée à cause d'un faible effectif de sujets dans une catégorie ; ⁽¹⁾: Variable exclue de l'analyse multivariée à cause de la colinéarité avec le nombre de doses manquées dans les 3 jours avant la visite de 4 ans ; ⁽²⁾: Variables exclues de l'analyse multivariée à cause de la colinéarité avec le statut virologique à 24 mois de traitement ; ⁽³⁾: Variable exclue de l'analyse uni- et multivariée à cause des effectifs des catégories déséquilibrés.

CHAPITRE IV :

**DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES
GENERALES**

I – Synthèse des principaux résultats

L'étude PEDIACAM visait à évaluer la faisabilité en pratique de routine d'une multithérapie administrée précocement chez des nourrissons pris en charge dans trois hôpitaux de référence des deux plus grandes villes du Cameroun. C'est l'une des premières cohortes en Afrique subsaharienne ayant inclus et suivi à long terme des enfants infectés par le VIH dont la prise en charge a été initiée très précocement, c'est-à-dire dès la naissance car le VIH maternel était connu, soit un peu plus tard mais avant l'âge de six mois à l'occasion d'un diagnostic de VIH souvent en raison de symptômes évocateurs. En pratique, le traitement a pu être initié avant 12 mois chez 190 des 210 enfants inclus, à un âge médian de 4,0 mois [IQR : 3,0 à 5,6].

Cette thèse a porté sur ces enfants pour lesquels nous avons décrit la réponse virologique à moyen terme (deux ans) et plus long terme (quatre ans) après l'initiation du traitement, étudié les performances d'un critère d'observance pour dépister un échec virologique chez les nourrissons qui pourrait être applicable aux situations où la charge virale n'est pas disponible en pratique de routine, et recherché les facteurs associés éventuellement au succès virologique.

Les principaux résultats sont les suivants :

1 – Les performances d'un questionnaire d'observance, administré en face-à-face au parent accompagnant le nourrisson infecté par le VIH à l'hôpital, ont été évaluées pour dépister l'échec virologique à 3, 12 et 24 mois de traitement antirétroviral dans le contexte du Cameroun. Nous avons utilisé à cet effet des critères basés sur le nombre de doses manquées au moment de l'évaluation (ponctuel) ou durant l'intervalle de temps entre l'initiation du traitement antirétroviral et le moment de l'évaluation (cumulé). Le seuil optimal a été déterminé respectivement à 1 dose manquée et 2 doses manquées pour le critère d'évaluation ponctuelle et le critère d'évaluation cumulée. Globalement, les performances de ces critères d'observance sont limitées. Le critère basé sur les doses manquées ponctuelles présentait une faible sensibilité. Les propriétés discriminantes les plus élevées étaient observées pour le critère cumulé jusqu'à M12, mais qui restaient modérées ($p=0,010$ pour le test de l'aire sous la courbe, rapport de vraisemblance positif =2,0 et rapport de vraisemblance négatif =0,5). Ce qui signifie que la probabilité de classer un nourrisson comme « non-observant » selon ce deuxième critère était 2 fois plus élevée s'il était en situation d'échec virologique que s'il était en situation de succès virologique.

2 - La probabilité d'atteindre au moins un succès virologique durant les deux premières années de traitement antirétroviral était élevée (80,0% [69,0 à 81,0] à 1000 copies/mL ; 78,0% [66,0-79,0] à 400 copies/mL) mais la probabilité de suppression virologique maintenue pendant au moins 6 mois était

inférieure à 70% quel que soit le seuil utilisé. Malgré l'initiation précoce du traitement antirétroviral, la probabilité de décès restait élevée (20,0% [0,15 à 0,26] à 24 mois de traitement antirétroviral). Ce taux de mortalité était similaire à celui rapporté dans une cohorte de nourrissons ougandais infectés par le VIH et ayant initié le traitement avant 12 mois (20). Cette mortalité précoce pourrait refléter la progression rapide de la maladie chez les nourrissons diagnostiqués à l'occasion d'une immunodépression sévère et que le traitement précoce ne parvient pas à enrayer ici.

3 – Parmi les enfants traités avant l'âge de 12 mois, 66,8% [60,1-73,5] étaient toujours en vie et sous traitement à 4 ans du traitement initial, ce qui est assez comparable à ce qui est rapporté dans une population de nourrissons (71,0%) (27) et d'adultes sud-africains (62,8%) (26). L'essentiel des décès ont eu lieu avant 2 ans de traitement. La faible mortalité au-delà des 2 premières années de traitement antirétroviral (3,3%) s'accorde avec les résultats d'autres études menées chez les enfants et les adultes attestant que la plupart des décès et hospitalisations surviennent durant la première année de traitement antirétroviral (20,26,75,107–109). Un système de relances téléphoniques des familles non compliantes au suivi médical a été mis en place dans l'étude PEDIACAM (18). A 4 ans de traitement, la proportion d'enfants en succès virologique (charge virale < 400 copies/mL) et non immunodéprimés (pourcentages de lymphocytes CD4 ≥ 25%) était respectivement de 75,2% [68,3-82,1] et 63,8% [56,1-71,5]. Des résultats similaires sont retrouvés dans une cohorte d'enfants italiens ayant initié précocement le traitement antirétroviral (57) mais nous notons un contraste avec une proportion plus faible de succès virologiques dans une étude menée chez des enfants ivoiriens ayant démarré le traitement antirétroviral à un âge médian plus avancé (36 mois versus 4 mois dans notre étude) (110).

II -- Discussion générale

II -a -- Performances diagnostiques d'un questionnaire d'observance administré à l'accompagnant pour dépister l'échec virologique chez les enfants traitées avant l'âge d'un an.

C'est la première étude ayant évalué un critère d'observance reposant sur un questionnaire administré à l'accompagnant chez des nourrissons de moins de deux ans. Nous avons utilisé un critère classique, basé sur le nombre de doses manquées (106), même si sa sensibilité chez les adultes n'est pas très bonne (111–113).

La sensibilité était faible pour le critère ponctuel de doses manquées, quelle que soit l'échéance considérée durant les 2 premières années de traitement antirétroviral. Selon ce critère, la proportion

d'observance faible à M12 était peu élevée dans notre cohorte (11,1% [IC95% : 6,0%-16,0%]), potentiellement sous-estimée, mais assez similaire à celle observée chez des enfants plus âgés dans une étude sud-africaine (13,8% [7,0%-21,0%]) et une étude ougandaise (14,0% [0,7%-27,3%]) (31,114). La proportion de « non-observance » à M24 était plus élevée dans notre étude (13,9% [6,0%-22,0%]) que dans une étude ougandaise (91) portant sur des enfants âgés de 2 à 10 ans (3,3% [0,3%-6,3%]), peut-être en partie liée à une plus grande facilité d'administration des médicaments à des enfants beaucoup plus âgés.

La sensibilité était meilleure avec le critère cumulé du nombre de doses manquées jusqu'à M12, mais restait moyenne.

Les valeurs prédictives, plus utiles que la sensibilité et la spécificité pour prendre des décisions en pratique clinique de routine, dépendent de la prévalence de l'échec virologique dans la population étudiée. Dans notre étude, la prévalence de l'échec virologique était de 47,8% à M3, 23,8% à M12 et 27,9% à M24, expliquant la VPN élevée des critères d'observance que nous avons évalués, en général supérieure à 75% aux différentes échéances. En revanche les valeurs prédictives positives (VPP) étaient faibles, inférieures à 50%. Une étude de cohorte ougandaise rapportait une proportion d'échec virologique à M12 assez proche, égale à 28,8% (17/59) (115).

Certains faux positifs classés avec le critère cumulé du nombre de doses manquées (enfants classés comme « non-observants » à M12 ou M24 alors que leur charge virale était contrôlée) correspondaient à une mauvaise observance initiale qui s'était améliorée par la suite, contribuant à la diminution de la spécificité, du RV+ et de la VPP, en particulier à M24.

A l'inverse, pour onze enfants, l'accompagnant rapportait une bonne observance alors que ces enfants étaient en échec virologique à M12 ou M24 (faux négatifs), contribuant à une diminution de la sensibilité et de la VPN, et du RV-. Il s'agissait dans la majorité des cas d'enfants ayant une résistance génotypique aux médicaments antirétroviraux reçus (N=7). Un biais de désirabilité sociale souvent rapporté dans des études antérieures (22,90,111,112,114) ne semble expliquer qu'une minorité de ces situations.

D'autres facteurs pouvant éventuellement expliquer des discordances entre observance et réponse virologique n'ont pas été pris en compte dans notre étude, notamment l'existence de pathologies concomitantes, une concentration plasmatique insuffisante des médicaments antirétroviraux (non mesurée) en raison des possibles interactions médicamenteuses et des variations individuelles dans l'absorption médicamenteuse et le métabolisme.

La principale limite de notre étude est la diminution de la précision des estimations des performances diagnostiques avec les échéances en raison de l'attrition de la cohorte, liée aux décès et au suivi irrégulier de certains enfants, avec des effectifs plus faibles à M12 et M24. En outre, la mesure de la charge virale à M24 du traitement n'a pas été réalisée dans le cadre de l'étude PEDIACAM pour 65 parmi 144 enfants éligibles pour cette visite mais avaient dépassé 2 ans. Or PEDIACAM avait été planifiée initialement pour suivre les nourrissons infectés par le VIH jusqu'à l'âge de 2 ans. Ces enfants sont restés dans le suivi et les visites ultérieures ont été réalisées, lorsque la prolongation de suivi a été actée. Cependant, les caractéristiques à l'inclusion ne diffèrent pas chez les enfants dont la charge virale à M12 ou M24 était ou non disponible.

II-b - Réponse virologique à 2 ans de traitement antirétroviral précoce chez les nourrissons infectés par le VIH

La plupart des études ayant estimé la fréquence du succès virologique sont des analyses transversales des données sur les patients traités par les antirétroviraux (21,48,62,65,71,75,108,116,117). La probabilité de succès dans ces études, surestimée, ne prend pas en compte les perdus de vue et les décès après le début du traitement antirétroviral. Une des forces de notre étude est le suivi prospectif des mesures de charge virale planifiées tous les 3 mois d'une cohorte de nourrissons. En raison de la fréquence élevée des décès précoces sous traitement, nous avons pris en compte cet événement comme un événement compétitif pour la survenue d'un succès virologique par des modèles de survie à risque compétitif (104). Cette stratégie nous a donné l'opportunité d'estimer pour la première fois la probabilité de maintenir le succès virologique pendant au moins 6 mois chez les nourrissons traités précocement dans le contexte d'un pays à ressources limitées.

Malgré l'initiation précoce du traitement antirétroviral, la probabilité de décès est restée élevée (20,0% durant les 24 premiers mois de traitement antirétroviral). Ce taux de mortalité était similaire à celui rapporté dans une cohorte de nourrissons ougandais infectés par le VIH et ayant initié le traitement avant 12 mois (20). Cette mortalité précoce pourrait refléter la progression rapide de la maladie chez les nourrissons pris en à charge à l'occasion du diagnostic de VIH alors qu'il existe déjà quelquefois une immunodépression sévère. Les possibilités de diagnostiquer et mettre en œuvre des traitements rapidement efficaces pour les pathologies associées à cette immunodépression sont plus limitées que dans les pays industrialisés.

La probabilité d'atteindre au moins un succès virologique simple durant les deux premières années de traitement antirétroviral était relativement élevée (proche de 80%) à 1000 ou 400 copies/mL. Mais la probabilité était nettement inférieure lorsqu'on s'intéressait à un succès virologique

maintenu pendant au moins 6 mois, inférieure à 70% quel que soit le seuil utilisé.

Le délai médian pour obtenir un premier succès était assez court, de 7 et 12 mois respectivement selon le seuil. La probabilité d'atteinte d'au moins une charge virale < 400 copies/mL durant les 12 premiers mois de traitement antirétroviral (70,0% [60,0-80,0%]) était similaire à celle rapportée dans une étude ougandaise (71,8% [61,6-81,3]) (20), plus élevée que celle mise en évidence dans une cohorte de nourrissons sud-africains (56,0% [54,5-57,4]) (27) et semblable aux résultats rapportés chez les nourrissons mis précocement sous traitement antirétroviral avant l'âge de 3 mois en Europe (80,0% [70,8-87,6]) (12). La réponse virologique après l'initiation du traitement antirétroviral a été étudiée le plus souvent chez de plus grands enfants. Les taux de succès virologiques étaient généralement plus élevés que ceux rapportés chez les nourrissons. Dans une cohorte d'enfants sud-africains (51) où l'âge médian à la mise sous traitement antirétroviral était de 4,3 ans [IQR: 1,6-7,5], la probabilité d'atteinte d'une charge virale < 400 copies/mL après l'initiation du traitement antirétroviral était estimée à 84,0% [82,6-86,2] à 12 mois de traitement et 96,2% [94,4-96,7] à 24 mois de traitement. Des probabilités plus basses étaient observées chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois à l'initiation du traitement. D'une façon similaire, le succès virologique était plus fréquent chez les enfants plus âgés dans les cohortes d'enfants du Royaume Uni et de l'Irlande (48,75), et dans les études des Collaborations Européennes (12,60,71).

Le seul facteur associé à l'atteinte d'un succès virologique unique ou confirmé était le critère d'observance basé sur le nombre ponctuel de doses manquées que nous avons évalué dans la première étude (aucune dose manquée durant les 3 derniers jours rapportée par l'accompagnant lors de la visite clinique), considéré comme une variable dépendante du temps dans nos modèles. L'association du critère ponctuel de doses manquées avec le succès virologique a aussi été montrée dans une étude sur des jeunes enfants sud-africains (31). La probabilité de manquer au moins une dose de traitement antirétroviral durant les 2 premières années de traitement antirétroviral était supérieure à 50%, soulignant les difficultés endurées par les parents pour maintenir l'observance quotidienne du traitement à long terme. Néanmoins, nous avons montré dans l'étude précédente que ce critère basé sur le nombre de doses de traitement manquées n'était pas suffisamment performant pour remplacer la mesure de la charge virale pour dépister l'échec virologique et adapter les protocoles thérapeutiques (106). Ainsi il s'avère nécessaire d'instaurer le contrôle en routine de la charge virale et de la résistance du VIH aux médicaments antirétroviraux pour optimiser la réponse thérapeutique chez les nourrissons.

L'absence d'association entre la réponse virologique et les protocoles thérapeutiques à base de lopinavir boosté par le ritonavir contraste avec les résultats observés dans les essais antérieurs (118,119). Cependant, le lopinavir boosté par le ritonavir disponible pour les nourrissons dans

notre étude était sous forme de sirop au goût très désagréable le rendant particulièrement difficile à administrer aux nourrissons (120,121). Cette situation pourrait avoir entraîné une réduction de l'efficacité des protocoles thérapeutiques à base de lopinavir boosté par le ritonavir.

Nous n'avons pas mis en évidence une association entre la survenue du succès virologique durant les 2 premières années de traitement et les facteurs socio-économiques, comparativement à une étude menée sur des enfants cambodgiens (122). Cependant, nous ne pouvons pas exclure un manque de puissance statistique de notre étude.

II-c -- Evolution de la réponse virologique entre deux et quatre ans après le traitement antirétroviral initié dans la première année de vie

La proportion d'enfants encore suivis et vivant à 4 ans du traitement initial instauré avant l'âge de 12 mois était de 66,8% [60,1-73,5], comparable à celle d'une population de nourrissons (71,0%) (27) et celle d'une population d'adultes sud-africains (62,8%) (26). Parmi les enfants vivants à deux ans, 11,8% n'avaient pas eu de visites avec charge virale mesurée à 4 ans sans information de décès, malgré un système actif de relances téléphoniques des familles ne revenant pas aux échéances de visites planifiées pour recueillir le statut vital de l'enfant et inciter la famille à ramener l'enfant à l'hôpital pour une visite de suivi dont la gratuité incluait les frais de transport (18).

La faible mortalité au-delà des 2 premières années de traitement antirétroviral (3,3% [IC95% : 0,4 - 6,2]) est cohérente avec les résultats d'autres études menées chez les enfants et les adultes, la plupart des décès survenant durant la première année de traitement antirétroviral (20,26,75,107-109). Mais elle reste potentiellement sous-estimée car pour certains enfants perdus de vue (sept), le contact avec la famille n'a pu être établi.

La proportion d'enfants en succès virologique (charge virale <400 copies/mL) et non immunodéprimés (pourcentage de lymphocytes CD4 \geq 25%) à 4 ans de l'initiation du traitement antirétroviral étaient respectivement de 75,2% [68,3-82,1] et 63,8% [56,1-71,5]. Ces résultats étaient similaires aux résultats rapportés dans une cohorte d'enfants italiens ayant initié précocement le traitement antirétroviral (57) mais contrastaient avec une proportion plus faible de succès virologiques dans une étude menée chez des enfants ivoiriens ayant démarré le traitement antirétroviral à un âge médian plus avancé (36 mois versus 4 mois dans notre étude) (110).

Les seuls facteurs indépendamment associés à une charge virale contrôlée (<400 copies/mL) à 4 ans de traitement étaient l'existence d'un succès virologique à 2 ans du traitement et l'initiation

plus récente du traitement antirétroviral. L'association à un succès virologique à 2 ans de traitement pourrait témoigner des facteurs communs non mesurables directement, relevant de conditions favorables au sens large permettant à la famille d'adhérer à la stratégie thérapeutique dans la durée, ou peut-être des paramètres immunitaires ou virologiques favorables pour ces enfants (83). Mais elle peut aussi témoigner de l'absence d'induction de résistance qui favorise le maintien de l'efficacité virologique sur le long terme, dans un contexte où les alternatives de seconde ligne de traitement sont limitées. Au terme de 4 ans de traitement antirétroviral, seulement 3 enfants (2%) de notre étude sont passés en deuxième ligne de traitement antirétroviral, comparé à deux cohortes européennes où respectivement 35,0% et 52,5% d'enfants avaient changé de ligne de traitement antirétroviral (57,71). Dans notre étude, nous ne disposons pas de résultats de tests de résistance du VIH aux antirétroviraux de façon exhaustive chez les enfants sous traitement antirétroviral. Mais parmi les 18 enfants qui avaient bénéficié de cet examen, le résultat s'était avéré positif chez 15 cas. En dehors de la lamivudine induisant une mutation du VIH (M184V) qui ne compromet pas l'efficacité du protocole de première ligne de traitement (123), les autres molécules affectées par la résistance du VIH ne faisaient pas partie des protocoles de première ligne de notre étude (106). La probabilité de 79,9% de maintien en succès virologique à 4 ans de traitement antirétroviral après une atteinte du succès virologique à 2 ans de traitement antirétroviral montre que les enfants peuvent maintenir à long terme le succès virologique, qui va dans le même sens que les résultats d'une étude de cohorte d'enfants ivoiriens (110).

L'association entre le succès virologique et l'initiation plus récente du traitement antirétroviral pourrait être justifiée par l'introduction au Cameroun dès les années 2010 de combinaisons à doses fixes pédiatriques d'antirétroviraux, dont une comporte la névirapine, facilitant l'administration du traitement par les parents et améliorant l'acceptabilité du traitement chez les enfants (77). Cet avènement aurait aussi renforcé l'efficacité des traitements à base de névirapine et pourrait aussi expliquer l'absence d'association entre le succès virologique et le traitement antirétroviral à base de lopinavir boosté par le ritonavir. Un manque de puissance statistique de l'étude pourrait justifier ce résultat.

III -- Conclusion et perspectives générales

Le questionnaire d'observance administré par le personnel soignant au parent du nourrisson n'est pas un outil utile pour dépister l'échec virologique. Tout comme chez le grand enfant et l'adulte, sa performance est pauvre et sa valeur prédictive positive est trop faible pour son usage dans la pratique de routine. Ainsi la mesure de la charge virale demeure la meilleure approche pour suivre

les nourrissons sous traitement antirétroviral et éviter l'émergence de résistances. Néanmoins, le questionnaire d'observance présente une valeur prédictive négative relativement haute. Ainsi, l'observance rapportée par le parent à travers le questionnaire d'observance pourrait s'avérer utile dans les contextes à ressources limitées non pas pour dépister l'échec virologique mais pour identifier le succès virologique ou les résistances aux médicaments antirétroviraux (en cas de discordance clinique ou immunologique). En effet, 2 ou moins de 2 doses de traitement manquées cumulées, rapportées à travers tous les questionnaires trimestriels durant les 12 premiers mois de traitement antirétroviral, est rassurant pour la continuation du traitement si le statut clinique ou immunologique est satisfaisant. Toute discordance suggère d'interroger attentivement la famille ou de proposer des visites à domicile pour identifier des difficultés vécues dans l'administration des médicaments, ou de réaliser des tests de résistance génotypique aux médicaments antirétroviraux.

Nous avons montré une efficacité virologique du traitement antirétroviral initié précocement chez les nourrissons dans un contexte à ressources limitées, avec une probabilité de succès virologique au moins une fois avoisinant 80% durant les deux premières années de traitement. Cependant, le taux de succès virologique maintenu pendant au moins 6 mois consécutifs, couplé à une mortalité précoce élevée, était insatisfaisant. Le fait que la bonne observance rapportée soit le seul facteur associé au succès virologique, en l'absence de relation claire avec les conditions de vie, suggère que l'administration quotidienne soutenue des médicaments aux bébés est difficile.

Les avantages immunologiques et virologiques du traitement antirétroviral précoce chez l'enfant infecté par le VIH peuvent être maintenus à long terme dans un contexte à ressources limitées à la faveur d'une observance rigoureuse du traitement dès sa mise en marche et la disponibilité des formes galéniques de médicaments adaptés aux enfants. Cependant nous sommes particulièrement préoccupés par le risque de développement des mutations de résistance aux médicaments antirétroviraux chez les enfants qui ont débuté le traitement antirétroviral avec des protocoles thérapeutiques à base de névirapine et qui n'ont pas atteint le succès virologique après les 2 premières années de traitement. Ce risque a été décrit dans des études antérieures (80,119,124). Des études ultérieures devraient s'intéresser de façon exhaustive à l'évolution à long terme des profils de résistance du VIH aux antirétroviraux chez les enfants de l'étude PEDIACAM afin d'ajuster les protocoles thérapeutiques.

Les leçons à tirer de l'étude PEDIACAM par les décideurs politiques et les coordonnateurs de programmes de santé portent sur une politique sanitaire rendant accessible l'examen de la charge virale en routine, la mise en œuvre des stratégies d'accompagnement psychosocial des familles d'enfants mis précocement sous traitement antirétroviral pour renforcer l'adhésion au suivi médical

et l'observance du traitement antirétroviral et l'approvisionnement régulier des formations sanitaires en formes galéniques pédiatriques.

ANNEXES

Annexe 1 : Références bibliographiques

1. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, Lyamuya E, Swai A, Mhalu F, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2008;48(3):315-23.
2. Nagot N, Kankasa C, Meda N, Hofmeyr J, Nikodem C, Tumwine JK, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Lamivudine peri-exposure prophylaxis to prevent HIV-1 transmission by breastfeeding: the PROMISE-PEP trial Protocol ANRS 12174. *BMC Infect Dis*. 2012;12:246.
3. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cité 21 nov 2014]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138576/>
4. Children and HIV: Fact sheet | UNAIDS [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140508_FactSheet_Children
5. Fact sheet 2015 | UNAIDS [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet>
6. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*. 12 juill 2000;284(2):190-7.
7. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med*. 20 nov 2008;359(21):2233-44.
8. Sauvageot D, Schaefer M, Olson D, Pujades-Rodriguez M, O'Brien DP. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. *Pediatrics*. mai 2010;125(5):e1039-1047.
9. Sollai S, Noguera-Julian A, Galli L, Fortuny C, Deyà Á, de Martino M, et al. Strategies for the prevention of mother to child transmission in Western countries: an update. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2015;34(5 Suppl 1):S14-30.
10. Nesheim S, Harris LF, Lampe M. Elimination of perinatal HIV infection in the USA and other high-income countries: achievements and challenges. *Curr Opin HIV AIDS*. sept 2013;8(5):447-56.

11. Fact sheet, People living with HIV, HIV, antiretroviral therapy, new HIV infections, AIDS, tuberculosis, facts - UNAIDS_FactSheet_en.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
12. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mars 2012;54(6):878-81.
13. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet Lond Engl*. 2 oct 2004;364(9441):1236-43.
14. Taha TE, Graham SM, Kumwenda NI, Broadhead RL, Hoover DR, Markakis D, et al. Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African children. *Pediatrics*. déc 2000;106(6):E77.
15. Cotton MF, Violari A, Otworld K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 9 nov 2013;382(9904):1555-63.
16. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA J Am Med Assoc*. 28 févr 1996;275(8):606-10.
17. Davies M-A, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C, et al. Temporal Trends in the Characteristics of Children at Antiretroviral Therapy Initiation in Southern Africa: The IeDEA-SA Collaboration. *PLoS ONE* [Internet]. 9 déc 2013 [cité 10 déc 2015];8(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867284/>
18. Tejiokem MC, Faye A, Penda IC, Guemkam G, Ateba Ndongo F, Chewa G, et al. Feasibility of Early Infant Diagnosis of HIV in Resource-Limited Settings: The ANRS 12140-PEDIACAM Study in Cameroon. Myer L, éditeur. *PLoS ONE*. 19 juill 2011;6(7):e21840.
19. Purchase SE, Van der Linden DJ, McKerrow NH. Feasibility and effectiveness of early initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-infected infants in a government clinic of Kwazulu-Natal, South Africa. *J Trop Pediatr*. avr 2012;58(2):114-9.
20. Tukei VJ, Murungi M, Asimwe AR, Migisha D, Maganda A, Bakeera-Kitaka S, et al. Virologic, immunologic and clinical response of infants to antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *BMC Pediatr*. 2013;13:42.
21. Eley B, Davies M-A, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M, et al. Antiretroviral treatment for children. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. sept 2006;96(9 Pt 2):988-93.

22. Doherty M, Ford N, Vitoria M, Weiler G, Hirnschall G. The 2013 WHO guidelines for antiretroviral therapy: evidence-based recommendations to face new epidemic realities. *Curr Opin HIV AIDS*. nov 2013;8(6):528-34.
23. WHO | Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults [Internet]. WHO. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/>
24. WHO | Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector [Internet]. WHO. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/report/en/>
25. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis*. août 2008;8(8):477-89.
26. Tassie J-M, Baijal P, Vitoria MA, Alisalad A, Crowley SP, Souteyrand Y. Trends in retention on antiretroviral therapy in national programs in low-income and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. août 2010;54(4):437-41.
27. Porter M, Davies M-A, Mapani MK, Rabie H, Phiri S, Nuttall J, et al. Outcomes of Infants Starting Antiretroviral Therapy in Southern Africa, 2004-2012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2015;69(5):593-601.
28. Watson DC, Farley JJ. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. août 1999;18(8):682-9.
29. Eley B, Nuttall J. Antiretroviral therapy for children: challenges and opportunities. *Ann Trop Paediatr*. mars 2007;27(1):1-10.
30. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS Lond Engl*. 11 mai 2007;21(8):965-71.
31. Davies M-A, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B. Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2008;8:34.
32. Van Wingham J, Telfer B, Reid T, Ouko J, Mutunga A, Jama Z, et al. Implementation of a comprehensive program including psycho-social and treatment literacy activities to improve adherence to HIV care and treatment for a pediatric population in Kenya. *BMC Pediatr*. 2008;8(1):52.
33. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, et al. Excellent Adherence to Antiretrovirals in HIV+ Zambian Children Is Compromised by Disrupted

- Routine, HIV Nondisclosure, and Paradoxical Income Effects. Sandberg JK, éditeur. PLoS ONE. 21 avr 2011;6(4):e18505.
34. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2006;43 Suppl 1:S79-87.
 35. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F, et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med*. 3 févr 1994;330(5):308-12.
 36. Blanche S, Newell M-L, Mayaux M-J, Dunn D, Teglas J-P, Rouzioux C, et al. Morbidity and Mortality in European Children Vertically Infected by HIV- 1: The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study Author(s): JAIDS. 1997;14(5):442-50.
 37. Tardieu M, Mayaux MJ, Seibel N, Funck-Brentano I, Straub E, Teglas JP, et al. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*. mars 1995;126(3):375-9.
 38. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, Lee FK, Clark WS, Sawyer MK, et al. Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med*. 7 nov 1996;335(19):1431-6.
 39. Nahmias AJ, Clark WS, Kourtis AP, Lee FK, Cotsonis G, Ibegbu C, et al. Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. CDC Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study Group. *J Infect Dis*. sept 1998;178(3):680-5.
 40. Meyers A, Shah A, Cleveland RH, Cranley WR, Wood B, Sunkle S, et al. Thymic size on chest radiograph and rapid disease progression in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. déc 2001;20(12):1112-8.
 41. Buseyne F, Burgard M, Teglas JP, Bui E, Rouzioux C, Mayaux MJ, et al. Early HIV-specific cytotoxic T lymphocytes and disease progression in children born to HIV-infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 nov 1998;14(16):1435-44.
 42. Wasik TJ, Wierzbicki A, Whiteman VE, Trinchieri G, Lischner HW, Kozbor D. Association between HIV-specific T helper responses and CTL activities in pediatric AIDS. *Eur J Immunol*. janv 2000;30(1):117-27.
 43. Pollack H, Zhan MX, Ilmet-Moore T, Ajuang-Simbiri K, Krasinski K, Borkowsky W. Ontogeny of anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibody production in HIV-1-infected infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 1993;90(6):2340-4.
 44. Pollack H, Zhan MX, Safrit JT, Chen SH, Rochford G, Tao PZ, et al. CD8+ T-cell-mediated suppression of HIV replication in the first year of life: association with lower viral load and favorable early survival. *AIDS Lond Engl*. janv 1997;11(1):F9-13.

45. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J*. août 1992;11(8):630-5.
46. Pugatch D, Sullivan JL, Pikora CA, Luzuriaga K. Delayed generation of antibodies mediating human immunodeficiency virus type 1-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity in vertically infected infants. WITS Study Group. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. sept 1997;176(3):643-8.
47. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, Disease Manifestations, and Early Predictors of Disease Progression Among Children With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection in Thailand. *Pediatrics*. 1 août 2002;110(2):e25-e25.
48. Duong T, Judd A, Collins IJ, Doerholt K, Lyall H, Foster C, et al. Long-term virological outcome in children on antiretroviral therapy in the UK and Ireland. *AIDS Lond Engl*. 23 oct 2014;28(16):2395-405.
49. Palumbo P, Wu H, Chadwick E, Ruan P, Luzuriaga K, Rodman J, et al. Virologic response to potent antiretroviral therapy and modeling of HIV dynamics in early pediatric infection. *J Infect Dis*. 1 juill 2007;196(1):23-9.
50. Luzuriaga K, Wu H, McManus M, Britto P, Borkowsky W, Burchett S, et al. Dynamics of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants. *J Virol*. janv 1999;73(1):362-7.
51. Meyers TM, Yotebieng M, Kuhn L, Moultrie H. Antiretroviral therapy responses among children attending a large public clinic in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2011;30(11):974-9.
52. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. déc 1996;15(12):1087-91.
53. Bashi J, Balestre E, Messou E, Maiga M, Coffie PA, Zannou DM, et al. Évolution des conditions d'initiation du traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest. *Med Mal Infect*. août 2010;40(8):449-55.
54. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Geneva: World Health Organization; 2006.
55. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2004;39(11):1692-8.
56. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants: AIDS. mars 2009;23(5):597-604.

57. Chiappini E, Galli L, Tovo P-A, Gabiano C, Lisi C, Bernardi S, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 26 août 2009;9(1):1.
58. OMS | Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>
59. OMS | Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH [Internet]. WHO. [cité 8 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>
60. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Battegay M, Gabiano C, et al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS Lond Engl.* 31 juill 2008;22(12):1463-73.
61. Taiwo BO, Murphy RL. Clinical applications and availability of CD4+ T cell count testing in sub-Saharan Africa. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74 Suppl 1:S11-18.
62. Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Akao K, Te V, Gupta J, et al. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Children: Evaluation at 12 Months in a Routine Program in Cambodia. *Pediatrics.* 1 nov 2007;120(5):e1134-40.
63. George E, Noël F, Bois G, Cassagnol R, Estavien L, Rouzier PDM, et al. Antiretroviral Therapy for HIV-1—Infected Children in Haiti. *J Infect Dis.* 15 mai 2007;195(10):1411-8.
64. O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P, Medecins Sans Frontieres. In resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 3 oct 2006;20(15):1955-60.
65. Barth RE, Tempelman HA, Smelt E, Wensing AMJ, Hoepelman AI, Geelen SP. Long-term outcome of children receiving antiretroviral treatment in rural South Africa: substantial virologic failure on first-line treatment. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2011;30(1):52-6.
66. Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, Rakgotho M, Pillay V, Thobakgale C, et al. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. *AIDS Lond Engl.* 11 juill 2008;22(11):1333-43.
67. Kekitiinwa A, Lee KJ, Walker AS, Maganda A, Doerholt K, Kitaka SB, et al. Differences in factors associated with initial growth, CD4, and viral load responses to ART in HIV-infected children in Kampala, Uganda, and the United Kingdom/Ireland. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 1 déc 2008;49(4):384-92.
68. Zanoni BC, Phungula T, Zanoni HM, France H, Cook EF, Feeney ME. Predictors of Poor CD4 and Weight Recovery in HIV-Infected Children Initiating ART in South Africa. *PLOS ONE.* 16 mars 2012;7(3):e33611.

69. Ndongki C, Dicko F, Ahuatchi Coffie P, Kassi Eboua T, Koumavi Ekouevi D, Kouadio K, et al. Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother-to-child transmission in West Africa. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2 juin 2014 [cité 29 avr 2016];17(1). Disponible sur: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18737>
70. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, et al. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2009;49(12):1915-27.
71. The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Response to early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants in Europe, 1996-2008. *AIDS Lond Engl*. 28 nov 2011;25(18):2279-87.
72. van Rossum AMC, Fraaij PLA, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*. févr 2002;2(2):93-102.
73. Fraaij PLA, Verweel G, van Rossum AMC, van Lochem EG, Schutten M, Weemaes CMR, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2005;40(4):604-8.
74. Aboulker J-P, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debré M, et al. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS Lond Engl*. 23 janv 2004;18(2):237-45.
75. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS Lond Engl*. 24 sept 2004;18(14):1915-24.
76. OMS | Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>
77. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS, Section on International Child Health, Havens PL, Gibb DM. Increasing antiretroviral drug access for children with HIV infection. *Pediatrics*. avr 2007;119(4):838-45.
78. Church JD, Omer SB, Guay LA, Huang W, Lidstrom J, Musoke P, et al. Analysis of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan infants who were HIV-infected despite receiving single dose (SD) nevirapine (NVP) vs. SD NVP plus daily NVP up to 6-weeks of age to prevent HIV vertical transmission. *J Infect Dis*. 1 oct 2008;198(7):1075-82.

79. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of Antiretroviral Resistance in Children With HIV in Low- and Middle-Income Countries. *J Infect Dis.* 15 juin 2013;207(suppl 2):S85-92.
80. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* oct 2011;11(10):769-79.
81. UNICEF. A call to action: Children The missing face of AIDS. UNICEF; 2005.
82. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 4 juill 2000;133(1):21-30.
83. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet Lond Engl.* 24 nov 2001;358(9295):1760-5.
84. Jourdain G, Le Cœur S, Ngo-Giang-Huong N, Traisathit P, Cressey TR, Fregonese F, et al. Switching HIV Treatment in Adults Based on CD4 Count Versus Viral Load Monitoring: A Randomized, Non-Inferiority Trial in Thailand. *PLoS Med* [Internet]. août 2013 [cité 30 juin 2017];10(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735458/>
85. Jittamala P, Puthanakit T, Chaiinseard S, Sirisanthana V. Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2009;28(9):826-30.
86. Emmett SD, Cunningham CK, Mmbaga BT, Kinabo GD, Schimana W, Swai ME, et al. Predicting virologic failure among HIV-1-infected children receiving antiretroviral therapy in Tanzania: a cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. août 2010;54(4):368-75.
87. M-A D, N F, H R, G F, K S, J G, et al. Reducing CD4 monitoring in children on antiretroviral therapy with virologic suppression. *Pediatr Infect Dis J.* 1 janv 2015;34:1361-4.
88. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJG, Weigel R, Phiri S, Kamwendo D, Parkin N, et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2009;23(9):1127-34.
89. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA.* 24 oct 2007;298(16):1888-99.

90. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2006;43 Suppl 1:S149-155.
91. Haberer JE, Kiwanuka J, Nansera D, Ragland K, Mellins C, Bangsberg DR. Multiple measures reveal antiretroviral adherence successes and challenges in HIV-infected Ugandan children. *PloS One*. 2012;7(5):e36737.
92. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H, et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2003;22(1):56-62.
93. Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker L-G, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav*. févr 2011;15(2):422-31.
94. Müller AD, Bode S, Myer L, Roux P, von Steinbüchel N. Electronic measurement of adherence to pediatric antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2008;27(3):257-62.
95. Rapport_Annuel_CNLS_2014.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2016]. Disponible sur: http://www.cnls.cm/docs/Rapport_Annuel_CNLS_2014.pdf
96. Know your epidemic [Internet]. [cité 20 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourepidemic>
97. MICS4 Preliminary Findings - Cameroon 2014 MICS KFR_French.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2016]. Disponible sur: https://mics-surveys-prod.s3.amazonaws.com/MICS5/West%20and%20Central%20Africa/Cameroon/2014/Key%20findings/Cameroon%202014%20MICS%20KFR_French.pdf
98. UNAIDS_GlobalplanCountryfactsheet_cameroon_en.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media/documents/UNAIDS_GlobalplanCountryfactsheet_cameroon_en.pdf
99. Comité National de Lutte contre le VIH/SIDA (CNLS), MINSANTE CAMEROUN. Rapport annuel des activités des IST/ SIDA, 2012. 2012.
100. Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, Owona F, et al. Feasibility of Routinely Offering Early Combined Antiretroviral Therapy to HIV-infected Infants in a Resource-limited Country: The ANRS-PediaCAM Study in Cameroon. *Pediatr Infect Dis J*. oct 2015;34(10):e248-253.
101. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, Ajuna P, Bagenda D, Mubiru MM, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2010;10(1):56.

102. Schoffelen AF, Wensing AMJ, Tempelman HA, Geelen SPM, Hoepelman AIM, Barth RE. Sustained Virological Response on Second-Line Antiretroviral Therapy following Virological Failure in HIV-Infected Patients in Rural South Africa. Sluis-Cremer N, éditeur. PLoS ONE. 11 mars 2013;8(3):e58526.
103. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: A cohort study. BMC Infect Dis. 2008;8(1):93.
104. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. Br J Cancer. 4 oct 2004;91(7):1229-35.
105. An Introduction to Survival Analysis Using Stata, Second Edition. Stata Press; 2008. 398 p.
106. Ateba Ndongo F, Warszawski J, Texier G, Penda I, Tetang Ndiang S, Ndongo J-A, et al. Could caregiver reporting adherence help detect virological failure in Cameroonian early treated HIV-infected infants? BMC Pediatr. 2015;15(1):132.
107. Puthanakit T, Aурpibul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P, et al. Hospitalization and Mortality among HIV-Infected Children after Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 15 févr 2007;44(4):599-604.
108. Dijk JH van, Sutcliffe CG, Munsanje B, Sinywimaanzi P, Hamangaba F, Thuma PE, et al. HIV-Infected Children in Rural Zambia Achieve Good Immunologic and Virologic Outcomes Two Years after Initiating Antiretroviral Therapy. PLOS ONE. avr 2011;6(4):e19006.
109. Weigel R, Estill J, Egger M, Harries AD, Makombe S, Tweya H, et al. Mortality and loss to follow-up in the first year of ART: Malawi national ART programme. AIDS Lond Engl. 28 janv 2012;26(3):365-73.
110. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky M-F, Kouakoussui A, Rouzioux C, et al. Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens. AIDS Lond Engl. 28 nov 2006;20(18):2315-9.
111. Goldman JD, Cantrell RA, Mulenga LB, Tambatamba BC, Reid SE, Levy JW, et al. Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults with discordant immunologic and clinical responses to antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. août 2008;24(8):1031-5.
112. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. Ann Intern Med. 15 mai 2001;134(10):968-77.
113. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? AIDS Care. août 2000;12(4):405-8.

114. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2003;33(2):211-8.
115. Ahoua L, Guenther G, Rouzioux C, Pinoges L, Anguzu P, Taburet A-M, et al. Immunovirological response to combined antiretroviral therapy and drug resistance patterns in children: 1- and 2-year outcomes in rural Uganda. *BMC Pediatr*. 2011;11:67.
116. Zhang F, Haberer JE, Zhao Y, Dou Z, Zhao H, He Y, et al. Chinese pediatric highly active antiretroviral therapy observational cohort: a 1-year analysis of clinical, immunologic, and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 déc 2007;46(5):594-8.
117. Pillay V, Davies M-A, King S, Eley B. Short-term treatment outcomes of children starting antiretroviral therapy in the intensive care unit, general medical wards and outpatient HIV clinics at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa: A retrospective cohort study. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. mars 2015;105(3):220-7.
118. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral Treatment for Children with Peripartum Nevirapine Exposure. *N Engl J Med*. 14 oct 2010;363(16):1510-20.
119. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus Ritonavir-Boosted Lopinavir for HIV-Infected Children. *N Engl J Med*. juin 2012;366(25):2380-9.
120. Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ, et al. Treatment of Young Children with HIV Infection: Using Evidence to Inform Policymakers. *PLoS Med* [Internet]. juill 2012 [cité 13 avr 2016];9(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404108/>
121. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. avr 2011;11(4):273-83.
122. Isaakidis P, Raguenaud M-E, Te V, Tray CS, Akao K, Kumar V, et al. High survival and treatment success sustained after two and three years of first-line ART for children in Cambodia. *J Int AIDS Soc*. 2010;13(1):11.
123. Ruel TD, Kanya MR, Li P, Pasutti W, Charlebois ED, Liegler T, et al. Early Virologic Failure and the Development of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in HIV-Infected Ugandan Children: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. janv 2011;56(1):44-50.
124. Penazzato M, Giaquinto C. Role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treating HIV-infected children. *Drugs*. 12 nov 2011;71(16):2131-49.

125. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 20 nov 2008;359(21):2233-44.
126. WHO | Progress report 2011: Global HIV/AIDS response [Internet]. WHO. [cité 13 avr 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/
127. Porter M, Davies M-A, Mapani MK, Rabie H, Phiri S, Nuttall J, et al. Outcomes of Infants Starting Antiretroviral Therapy in Southern Africa, 2004-2012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2015;69(5):593-601.
128. Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, Owona F, et al. Feasibility of Routinely Offering Early Combined Antiretroviral Therapy to HIV-infected Infants in a Resource-limited Country: The ANRS-PediaCAM Study in Cameroon. *Pediatr Infect Dis J*. oct 2015;34(10):e248-253.
129. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS Lond Engl*. 24 sept 2004;18(14):1915-24.
130. van Dijk JH, Sutcliffe CG, Munsanje B, Sinywimaanzi P, Hamangaba F, Thuma PE, et al. HIV-Infected Children in Rural Zambia Achieve Good Immunologic and Virologic Outcomes Two Years after Initiating Antiretroviral Therapy. *Myer L, éditeur. PLoS ONE*. 28 avr 2011;6(4):e19006.
131. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al. Short- and Long-term Immunological and Virological Outcome in HIV-Infected Infants According to the Age at Antiretroviral Treatment Initiation. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2012;54(6):878-81.
132. Ásbjörnsdóttir KH, Hughes JP, Wamalwa D, Langat A, Slyker JA, Okinyi HM, et al. Differences in virologic and immunologic response to antiretroviral therapy among HIV-1-infected infants and children. *AIDS Lond Engl*. 28 nov 2016;30(18):2835-43.
133. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2003;32(4):452-61.
134. Palumbo P, Wu H, Chadwick E, Ruan P, Luzuriaga K, Rodman J, et al. Virologic response to potent antiretroviral therapy and modeling of HIV dynamics in early pediatric infection. *J Infect Dis*. 1 juill 2007;196(1):23-9.
135. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 21 juin 2012;366(25):2380-9.

136. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* avr 2011;11(4):273-83.
137. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* oct 2011;11(10):769-79.

Annexe 2: Publications scientifiques issues de cette thèse

Ateba Ndongo et al. *BMC Pediatrics* (2015) 15:132
DOI 10.1186/s12887-015-0451-3



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Could caregiver reporting adherence help detect virological failure in Cameroonian early treated HIV-infected infants?



Francis Ateba Ndongo^{1*}, Josiane Warszawski², Gaetan Texier³, Ida Penda⁵, Suzie Tetang Ndiang⁶, Jean-Audrey Ndongo⁷, Georgette Guemkam⁷, Casimir Ledoux Sofeu⁸, Anfumbom Kfutwah⁹, Albert Faye¹⁰, Philippe Msellati¹¹, Mathurin Cyrille Tejiokem⁴ and the ANRS-PEDIACAM study group

Abstract

Background: Viral load is still the marker of choice for monitoring adherence to combined antiretroviral therapy (cART) and confirming the success of HIV treatment. Unfortunately it is difficult to access in many resource-poor settings. We aimed to measure the performance of caregiver reporting adherence for detecting virological failure in routine practice during the first 2 years after cART initiation in infants.

Methods: PEDIACAM is an ongoing prospective cohort study including HIV1-infected infants diagnosed before 7 months of age between November 2007 and October 2011 in Cameroon. Adherence was assessed using a questionnaire administered every 3 months from cART initiation; the HIV-RNA viral load was determined at the same visits. Virological failure was defined as having a viral load ≥ 1000 cp/mL at 3 and 12 months after cART initiation or having a viral load ≥ 400 cp/mL at 24 months after cART initiation. The performance of each current missed and cumulative missed dose defined according to adherence as reported by caregiver was assessed using the viral load as the gold standard.

Results: cART was initiated at a median age of 4 months (IQR: 3–6) in the 167 infants included. The cumulative missed dose showed the best overall performance for detecting virological failure after 12 months of cART (AUC test, $p = 0.005$, LR+ = 4.4 and LR- = 0.4). Whatever the adherence reporting criterion, the negative predictive value was high (NPV $\geq 75\%$) 12 and 24 months after cART initiation, whereas the positive predictive value was low (PPV $\leq 50\%$).

Conclusions: The adherence questionnaire administered by the health care provider to the infants' caregivers is not reliable for detecting virological failure in routine practice: its positive predictive value is low. However, the cumulative missed dose measurement may be a reliable predictor of virological success, particularly after 12 months of cART, given its high negative predictive value.

Keywords: Antiretroviral therapy, Infants, Adherence reporting, Virological failure, Resource-limited settings

* Correspondence: atebfranc@gmail.com

¹Université Paris-Sud; Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936, Yaounde, Cameroon

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Ateba Ndongo et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Mortality and morbidity due to HIV/AIDS in both adults and children has been dramatically reduced by combined antiretroviral therapy (cART) [1–3]. The CHER study showed that early initiation of cART in infants, before 3 months of age, reduced mortality by around 75 % [1]. Thus, in 2008 the WHO recommended that all HIV-infected infants diagnosed before age 2 years be immediately treated, regardless of clinical, immune or virological status; in 2013, the WHO further recommended a rapid scale-up of systematic cART to any HIV-infected child under 5 years of age [1–4].

Satisfactory virological and clinical responses require adherence to cART; adherence also limits the emergence of antiretroviral drug resistance, particularly important in resource-limited settings with restricted cART regimen options [5–11]. Viral load measurement is the best marker of response to cART which is strongly reflective of adherence to cART in patients whose strains are susceptible to antiretroviral treatment they are receiving. But it is difficult to access for routine use in many resource-limited settings. There are other indicators some of which have been used in biomedical research: direct measures, including assaying plasma for drugs or drug metabolites; and indirect evaluations including self-reports, electronic drug monitoring, pill counts and pharmacy refill records [12–18]. Electronic drug monitoring appears to be the most sensitive indirect method for detecting missed doses of medication, but is difficult to implement in a resource-limited setting [13].

Pediatric cART is increasingly widely used in low-income countries and therefore there is a corresponding need for reliable methods, easier to access than viral load determinations, for assessing infant adherence to cART in routine practice. We are unaware of any previous study in Sub-Saharan Africa using indirect evaluations specifically to evaluate the adherence to cART among infants.

The main objective of this study was to assess the performance of caregiver adherence reporting questionnaires for detecting virological failure in routine practice during the first 2 years of cART in infants in Cameroon.

Methods

The ANRS-12140 PEDIACAM Study

PEDIACAM is a prospective cohort study of HIV-infected infants included between November 2007 and October 2011 in three referral hospitals in Cameroon: the Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya (CME/FCB) and Centre Hospitalier d'Essos (CHE) both in Yaounde and Hôpital Laquintinie de Douala (HLD) in Douala. The inclusions in PEDIACAM were organized in two phases and are described elsewhere [18]. In brief, during the first phase, infants born to HIV-infected mothers and those born to HIV-uninfected mothers were matched according

to gender and site of recruitment during the first week of life and followed until the fourteenth week. During the follow-up period, all infants received routine vaccines according to the Expanded Program of Immunization, planned at 6, 10 and 14 weeks. HIV-exposed infants underwent HIV molecular diagnostic tests (HIV-DNA PCR or HIV-RNA PCR) at 6 weeks of age and the results were available at week 10. HIV-positive infants were confirmed by testing a second sample collected at age 10 weeks. Breastfed infants with previously negative HIV tests were retested 6 weeks after weaning. All HIV-infected infants and subsamples of uninfected HIV-exposed infants and HIV-negative unexposed infants were eligible for the second phase of follow-up planned to continue to age 2 years. Inclusion into phase 2 was also offered directly to HIV-infected infants not followed from the first week of life but diagnosed before the age of 7 months.

Overall, 210 HIV-infected infants were included in the second phase: cART was proposed systematically to these children as soon as the HIV status was confirmed. The initial cART regimen depended on PMTCT (Prevention of Mother-to-Child Transmission) history and followed the Cameroonian guidelines at the time of the study which recommended zidovudine (or abacavir or stavudine if anemic), lamivudine and lopinavir/r if there was any use of nevirapine for PMTCT (or nevirapine otherwise). The caregivers were asked to administer the drugs to the infants twice daily (every 12 h). A standardized questionnaire was administered every 3 months after initiation of cART by a health care provider (physician, nurse, psychosocial worker or pharmacist) to assess infant adherence to cART during the period and to identify and help families with any difficulties. In total, eight questionnaires were planned from month 3 (M3) to month 24 (M24) of follow-up. The HIV viral load was measured at the same follow-up time points using RT PCR (Biocentric, Bandol, France).

Caregiver adherence questionnaire

The adherence questionnaire was similar to the questionnaire used in the PENTA trial, with some adaptations [16]. It included questions about: the relationship between the caregiver and the child; difficulties experienced during drug administration; the most difficult dose to remember; how administration of cART interfered with everyday life; reasons for the difficulties identified; and the caregiver's recall of missed doses in the past 3 and 14 days.

Study population

Among the 210 HIV-infected infants included in phase 2 of the PEDIACAM study, 13 died before treatment started and five refused cART. For the 192 infants who initiated cART, 25 died during the first three months of

treatment. Thus, 167 HIV-infected infants treated for at least three months were included in this analysis (Fig. 1). Infants without virological data at a particular time point (because of death or missing values) were not included in the analysis at that particular time point. There were: 33 (19.8 %) such children at M3, 9 (5.4 %) at M12 and 6 (3.6 %) at M24.

Variables and statistical analysis

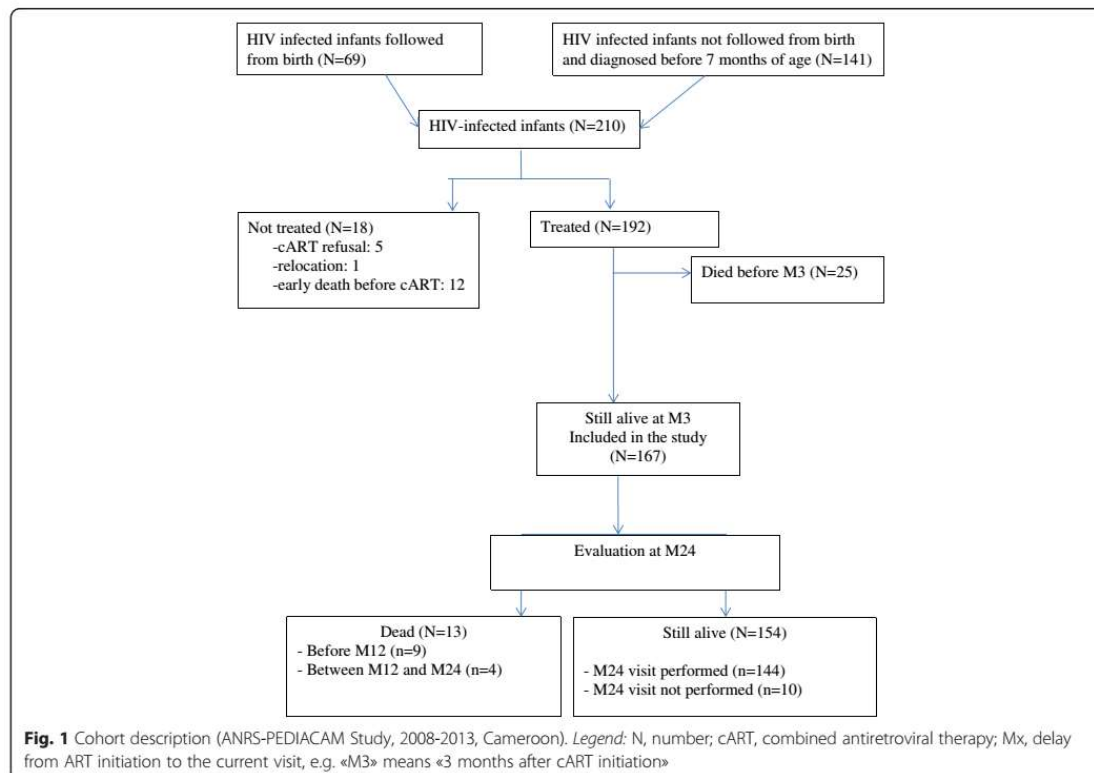
The quarterly monitoring values used were the nearest measurement within a ± 1.5 month interval of each of the following times after cART initiation: M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 and M24.

The main outcome was virological failure at M3, M12 and M24, defined as viral load higher than 1000 copies/mL (at M3 or M12) or higher than 400 copies/mL (at M24). We chose a higher threshold for M3 and M12 because a previous African study of HIV-infected infants under 12 months of age reported very high viral loads at baseline and that treatment duration contributed to lower viral loads at M24 [19]. HIV resistance genotyping by sequence amplification and interpretation according to the French ANRS interpretation algorithms was carried

out for selected cases of virological failure associated with reporting suggesting adequate adherence.

The outcome measures also included non-adherence at the various time points recorded as: “current missed doses” (criterion A) defined as the number of cART doses not administered to an infant at a particular time point (M3, M12 or M24) and “cumulative missed doses” (criterion B) which was the sum of cART doses reported as not administered every three months during the corresponding interval M3 to M12 or M3 to M24. We also used mixed criteria (A or B, A and B). When a quarterly visit was lacking, all the cART doses for this visit were considered to be missing. When a quarterly visit was performed but the adherence questionnaire not completed, we considered the previous number of missed doses for that particular visit.

Many different thresholds (5, 10, 15 and 20 %) for current missed doses have been used in previous studies in the literature to define non-adherent HIV-infected patients [13, 14, 16, 19–21]. We compared many of these thresholds, using receiver operating characteristic (ROC) curves, maximizing the sensitivity, to determine cutoff points for missed dose values that are optimal for detecting virological failure at the various time points



(viral load ≥ 1000 copies/mL at M3 and M12, or ≥ 400 copies/mL at M24). Infants with values above this cut-off were defined as non-adherent. We performed area under the curve (AUC) tests for criteria A and B for M3, M12 and M24. We estimated the sensitivity (proportion identified as non-adherent among children with virological failure) and specificity (proportion identified as adherent among those with virological success) of the approach. We also estimated positive predictive value (PPV; probability of virological failure among children whose caregiver reported non adherence) and negative predictive value (NPV; probability of virological success among children whose caregiver reported adherence). We then estimated positive and negative likelihood ratios (LR): the ratio of probability to be "non-adherent" (LR+) or to be "adherent" (LR-) for a child with virological failure versus virological success.

We studied associations between missed dose A or B criteria and various other items in the adherence questionnaire: problems with giving medication (difficulties during drug administration, the most difficult dose to remember, how administration of cART interferes with everyday life, reasons for the difficulties), type of caregiver and health care provider, the time point of the visit. Univariate analysis was first performed, using Chi square or Fisher's exact test, as appropriate. Adjusted odds ratios (aOR) were estimated in multivariate logistic regression models, with reported missed dose as the dependent variable. For all analyses, p-values less than 0.05 (two-sided) were considered statistically significant. All the statistical analyses were performed using STATA 12.0 (StataCorp, College Station, TX).

Ethical consideration

The ANRS-PEDIACAM study was granted ethical approval in Cameroon by the National Ethics Committee and in France by the Biomedical Research Committee of the Pasteur Institute of Paris. The Cameroon Ministry of Public Health gave administrative authorization to start the study. Caregivers signed written informed consent for participating in the study.

Results

Study population

Among the 167 HIV-infected children included (Fig. 1) in this analysis, 45.5 % were boys. Half of the infants were living with both of the parents, 38 % with their mothers only and 12 % with other caregivers; 6.6 % were motherless orphans (Table 1). cART was initiated at median age of 4 months (IQR: 3–9), when the median viral load (VL) was 6.5 log₁₀ copies/mL (IQR: 6.0–6.9) and median CD4 percentage 22 % (IQR: 15–31 %). Respectively 34 and 64 % of infants started cART with nevirapine-based and lopinavir-based regimens. Three

quarters of the infants were enrolled in Yaounde. Two years after cART initiation, 92.2 % (154/167) of infants were alive, and 144 attended the M24 visit. Thirteen infants died, including nine before M12, and four between M12 and M24 (Table 2).

Adherence reporting by caregivers

Adherence questionnaires were administered by physicians (34.8 %), pharmacists (31.5 %), psychosocial workers (19.8 %) and nurses (13.9 %), and the respondent was mostly the mother (in 79.0 % of cases at M3, 73.1 % at M12 and 71.6 % at M24). According to respondents, cART medication was usually administered by the mother (84.3 % at M3, 81.1 % at M12 and 77.9 % at M24) although other caregivers may also have been involved in cART administration (63.8, 70.2 and 73.8 %, respectively).

For current missed doses (criterion A), the cutoff point which provided the best compromise between sensitivity and specificity, according ROC curves, was ≥ 1 missed dose at all visits (Table 3). For cumulative missed doses (criterion B), the best cutoff points were ≥ 2 missed doses at M12 and ≥ 8 missed doses at M24. With these cutoff points, the proportions of non-adherent children according to reported current missed dose were 27.4 % (40/146) at M3, 11.1 % (14/126) at M12 and 13.9 % (11/79) at M24. The proportions, based on the cutoff values for cumulative missed doses, were 23.8 % (30/126) at M12 and 62.0 % (49/79) at M24.

The area under the curve (AUC) was not significantly different to 0.5 for any missed dose criterion, except for cumulative missed doses at M12 ($p = 0.005$ for VL ≥ 1000 cp/mL) (Table 3 and Fig. 2).

Virological failure

The proportions of infants with virological failure (defined as >1000 copies/mL) 3 and 12 months after cART initiation were respectively: 47.8 % (61/146) and 23.8 %. Twenty-four months after cART initiation, the proportion of virological failure (defined as >400 copies/mL) was 27.9 % (22/79) (Table 2).

Performance of caregiver questionnaire about adherence

The best sensitivity was observed with the cumulative missed doses criterion as reported at M12 (63.3 %) and M24 (72.7 %). But its specificity decreased with time (to 67.7 % and 42.1 %, respectively). For all criteria used, the PPV was low (≤ 50 %) and NPV was high (≥ 75 %) at both M12 and M24. Cumulative missed doses at M12 gave the best likelihood ratios (LR+ = 2.0 and LR- = 0.5) (Table 3). The mixed criterion for non-adherence did not perform better at detecting virological failure.

Table 1 Description of baseline characteristics of HIV-infected infants treated by cART for at least 3 months (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

Variables (n, % of missing data)	N = 167	
	N	% (n) or median (IQR)
Male sex	167	45.5 (76)
Infant group at inclusion	167	
Followed since birth		37.7 (63)
Not followed since birth but diagnosed before age 7 months		62.3 (130)
Recruitment sites	167	
CME/FCB		47.3 (79)
HLD		23.4 (39)
CHE		29.3 (49)
History of breastfeeding	110	51.8 (57)
Vital status of parents at cART initiation	167	
Mother dead		6.6 (11)
Father dead		3.6 (6)
Vital status of the father unknown (or data missing)		6.6 (11)
Infants living with:	167	
Both parents		50.3 (84)
Mother only		37.7 (63)
Other caregivers		12.0 (20)
Presence of functional fridge at home	115	43.5 (50)
Difficulty with remembering to give cART medication		
M3	138	33.3 (46)
M12	123	24.4 (30)
M24	81	29.6 (24)
Clinical status at cART initiation	167	
WAZ (median, IQR)		-0.2 (-0.4; -0.1)
History of hospitalization		41.3 (69)
CD4 count (%) at cART initiation (median, IQR)	161	23 (15 ; 32)
Viral load at cART initiation (log ₁₀ cp/mL) (median, IQR)	166	6.5 (6.0 ; 6.9)
Age at cART initiation	167	
< 6 months		80.8 (135)
6-12 months		16.8 (28)
> 12 months		2.4 (4)
In months (median, IQR)		4.0 (3.0-9.0)
Type of first cART	167	
Protease inhibitor-based regimen		63.9 (110)
Nevirapine-based regimen		34.1 (57)

N total number, n number of children in the group, CME/FCB Centre Mère et Enfant/Fondation Chantal Biya, Yaounde, HLD Hôpital Laquintinie, Douala, CHE Centre Hospitalier d'Essos, Yaounde, Mx delay from cART initiation to the current visit, e.g. «M3» means «3 months after cART initiation», cART combination antiretroviral therapy, % percentage, n number of patients in the cell, WAZ Weight for Age Z score based on WHO reference tables, IQR interquartile range, CD4 lymphocytes that have CD4 marker

Table 2 Follow-up of infants treated by cART for at least 3 months (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

	N = 167		
	M3 visit % (n)	M12 visit % (n)	M24 visit % (n)
Dead	0.0 (0)	5.3 (9) ^a	2.4 (4) ^b
Visit not performed	20.4 (34)	23.4 (39)	29.1 (64)
Visit performed	79.6 (133)	71.3 (119)	48.5 (81)
Viral load (cp/mL)			
< 400	35.3 (59)	52.7 (88)	34.1 (57)
[400-1000]	15.6 (26)	4.8 (8)	3.6 (6)
≥ 1000	36.5 (61)	18.0 (30)	9.6 (16)
not measured	12.6 (18)	24.5 (41)	59.3 (88)
Accompanied by:			
Mother	79.0 (105)	73.1 (87)	71.6 (58)
Grandmother	8.3 (11)	8.4 (10)	8.6 (7)
Aunt	5.9 (8)	5.9 (7)	5.0 (4)
Other	6.8 (9)	12.6 (15)	14.8 (12)
Questionnaire completed	N = 151	N = 126	N = 126
Questionnaire completed and viral load measured	N = 144	N = 125	N = 67

cART combined antiretroviral therapy, N total number, Mx delay from ART initiation to the current visit, e.g. «M3» means «3 months after cART initiation», % percentage; n number of patients in the cell

^a<12 months

^b12 to 24 months

Similar results were obtained when the analysis was restricted to the more than 70 % of the children accompanied by their mothers (Table 3).

According to both current and cumulative missed dose criteria, 11 children at M12 and 3 at M24 were classified as adherent although viral load testing indicated virological failure: they were tested for genotypic antiretroviral resistance and resistance to the currently used cART was detected in seven cases. All viruses were non-B subtypes. The most prevalent mutations in the Protease gene were I13V, K20I, M36I, H69K and L89M, and the mutations in the Reverse Transcriptase gene were T215S, M184V and Y181C.

Thirteen children identified as virological successes at M12 (VL < 1000 cp/mL) and 20 children as virological successes at M24 (VL < 400 cp/mL) were classified as non-adherent according to cumulative missed dose criteria but adherent according to current missed dose criteria.

Factors associated with missed dose reporting

Missed dose reporting was not significantly associated with health care provider, visit time point or caregiver.

Table 3 Performance of reported adherence for detecting virological failure in HIV-infected infants treated early by cART for at least 3 months (ANRS-PEDIACAM Study, 2008–2013, Cameroon)

3a - All children		AUC			Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		LR+	LR-		
	N	%	n	%	p	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)			
At M3	146															
VL ≥ 1000 cp /mL		41.8	(61)													
≥ 1 current missed (A)		27.4	(40)	49.4	0.870	26.2	(16/61)	71.8	(61/85)	40.0	(16/40)	57.5	(61/106)	1.0	1.0	
At M12	126															
VL ≥ 1000 cp /mL		23.8	(30)													
≥ 1 current missed (A)		11.1	(14)	53.8	0.260	16.7	(5/30)	90.6	(87/96)	35.7	(5/14)	77.7	(87/112)	1.8	0.9	
≥ 2 cumulative missed (B)		23.8	(30)	64.2	0.005	63.3	(19/30)	67.7	(65/96)	38.0	(19/50)	85.5	(65/76)	2.0	0.5	
A or B						63.3	(19/30)	65.6	(63/96)	36.5	(19/52)	85.1	(63/74)	1.8	0.6	
A and B						16.7	(5/30)	89.6	(86/96)	41.7	(5/12)	78.1	(89/114)	2.3	1.0	
At M24	79															
VL > 400 cp /mL		27.8	(22)													
≥ 1 current missed (A)		13.9	(11)	56.6	0.100	22.7	(5/22)	89.5	(51/57)	45.5	(5/11)	75.0	(51/68)	2.2	0.9	
≥ 8 cumulative missed (B)		62.0	(49)	57.7	0.130	72.7	(16/22)	42.1	(24/57)	32.7	(16/49)	80.0	(24/30)	1.3	0.7	
A or B						72.7	(16/22)	40.4	(23/57)	32.0	(16/50)	79.3	(23/29)	1.2	0.7	
A and B						22.7	(5/22)	91.2	(52/57)	50.0	(5/10)	75.4	(52/69)	2.6	0.9	
3b Children accompanied by mothers				AUC			Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		LR+	LR-
	N	%	n	%	p	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)			
At M3	116															
VL ≥ 1000 cp /mL		41.4	(48)													
≥ 1 current missed (A)		25.0	(29)	49.9	0.510	21.7	(12/48)	72.6	(51/68)	41.4	(12/29)	58.6	(51/87)	1.0	1.0	
At M12																
VL ≥ 1000 cp /mL	92	22.8	(21)													
≥ 1 current missed (A)	92	13.0	(13)	50.7	0.120	14.3	(3/21)	87.3	(62/71)	25.0	(3/12)	77.5	(62/80)	1.1	1.0	
≥ 2 cumulative missed (B)	67	30.4	(21)	68.1	0.010	64.3	(9/14)	77.4	(43/55)	42.9	(9/21)	89.6	(43/48)	3.0	0.5	
A or B	92					76.2	16/21)	57.8	(41/71)	34.8	(16/46)	89.1	(41/46)	1.8	0.4	
A and B	92					14.3	(3/21)	95.8	(68/71)	50.0	(3/6)	79.1	(68/86)	3.4	0.9	
At M24																
VL > 400 cp /mL	53	24.5	(13)													
≥ 1 current missed (A)	53	9.4	(5)	51.4	0.410	7.7	(1/13)	90.0	(36/40)	20.0	(1/5)	75.0	(36/48)	0.8	1.0	
≥ 8 cumulative missed (B)	4	0	(0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
A or B	53					100	(13/13)	5.0	(2/40)	25.5	13/51	100	(2/2)	1.1	0.0	
A and B	4					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

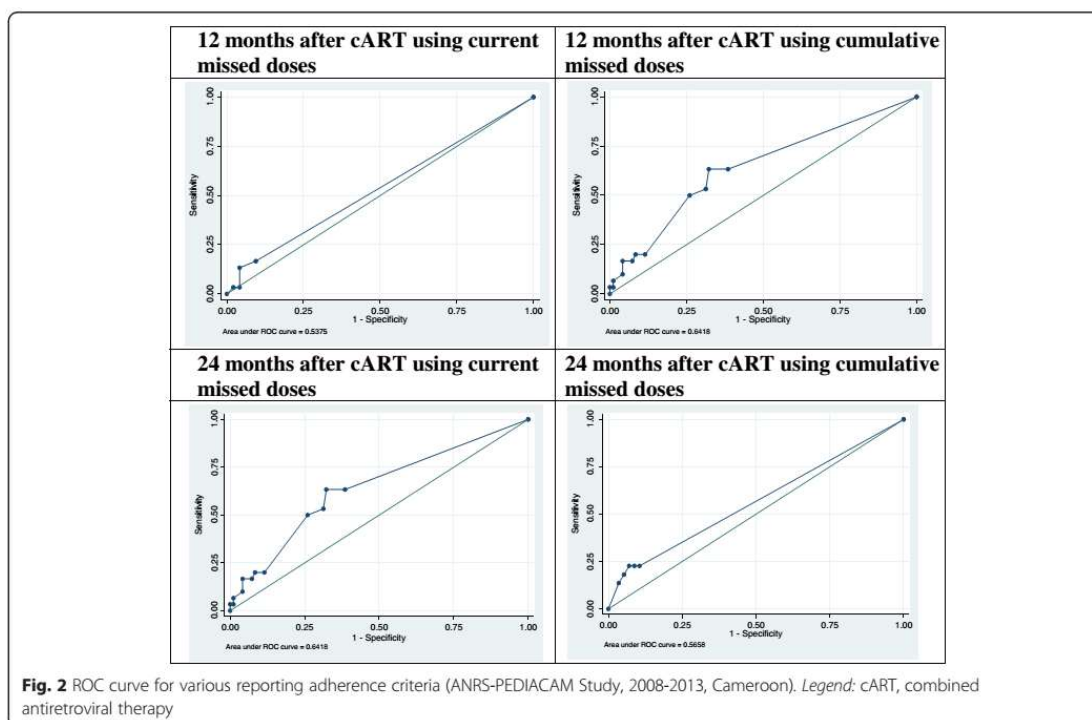
cART combined antiretroviral therapy, VL viral load, Mx duration covered from cART initiation to current visit, e.g. «M3» means «3 months duration since cART initiation», N total number, % percentage, n number of patients in the group, IQR interquartile range, current number of missed doses during the previous 3 days, cumulative total number of accumulated missed doses from M3 to current visit (M12 or M24), N total size, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, p AUC test, LR+ positive likelihood ratio, LR- negative likelihood ratio, NA not applicable, due to absence of patients with both virological failure and non-adherence

Discussion

This study is the first to evaluate the value of a face-to-face adherence reporting questionnaire administered to caregivers for detecting virological failure 3, 12 and 24 months after initiation of cART for HIV-infected infants less than 6 months of age in an African country. As described elsewhere [13, 14, 16, 17, 19–21], we used

criteria based on the number of missed doses at the time of evaluation (current) or between initiation of cART and the time of evaluation (cumulative).

The measure based on current missed doses had only low sensitivity; cumulative missed doses reported at M12 performed better for detecting virological failure (significant AUC test with $p = 0.010$, $LR = 2.0$



and $LR- = 0.5$). This means that the probability of classifying a child as “non-adherent” is 2 times higher if he/she is in virological failure than success. Conversely, the probability of being classified as “adherent” is 2 times higher in cases of virological success than failure.

For all criteria considered, the negative predictive values were mostly higher than 75 % but positive predictive values were mostly below 50 %. Few relevant studies report estimates of likelihood ratios and predictive values. Predictive values are more helpful than specificity and sensitivity for clinical decision-making in routine practice, but depend on the prevalence of virological failure in the population studied. Here, prevalence of virological failure was 47.8 % at M3, 23.8 % at M12 and 27.9 % at M24, which explains the high NPV. A cohort study in Uganda reported that 28.8 % (17/59) of children had viral loads ≥ 1000 copies/mL at M12, and this is consistent with our findings [20].

Some children were classified as non-adherent according to cumulative missed dose, because of poor adherence at the beginning or part way through cART although they subsequently improved and obtained virological success at M12 or M24. This led to false positive cases, erroneous detection of virological failure and consequently decreased specificity, $LR+$ and PPV,

particularly at M24. The single measures of viral load at M12 and M24 did not allow us to examine short-term effects of adherence fluctuations on virological outcomes [14].

Other children were classified as “adherent” although they showed virological failure at M12 or M24, which would be considered false negatives, reducing the sensitivity, NPV and $LR+$ of caregiver adherence reporting as a test for virological failure. Among the 11 infants presenting with these “divergent” unexpected results, 7 had genotypic evidence of resistance to antiretrovirals in their regimens. The findings from this study strongly suggest that in the majority of cases, patients whose caregivers report high adherence and have virological failure have resistance mutations. The caregiver desire to please health care providers, as reported in previous studies [4, 12, 22–25], account for a minority of discrepant adherence-virological response findings.

Other factors which were not assessed by our study may be involved, such as concomitant disease, insufficient doses of ARV at home, drug interactions, individual differences in drug absorption and metabolism [4].

The sensitivity of the current missed dose measure for detecting virological failure was low and did not significantly vary over time during the first 2 years of cART.

Reporting a non-null number of missed doses is likely to indicate that some of the doses was taken only in part, rather than an exact number completely not consumed [13]. This type of measure was similarly found in a Zambian study to have low sensitivity after 24 months of cART in adults with median ART duration of 2 years [25]. According to the current missed dose measure, the proportion of non-adherent children at M12 in our cohort (10.4 %) was similar to those reported in older children in South African (13.8 %) and Ugandan (14 %) studies [14, 22]. The proportion of non-adherence at M24 in a Ugandan study of children aged 2–10 years (3.3 %) [17] was smaller than that in our study (13.9 %), possibly because the administration of medication to older children is easier.

Our study has some limitations including sample size to be analyzed at M12 and in particular at M24 being smaller than the number of children initially eligible for the study. This may have reduced the statistical power (sensitivity) for detection of virological failure. Viral load measurements were not made for some children because of death, loss to follow-up and caregiver decision to leave the health facility before blood could be drawn at the lab for plasma HIV-1 RNA tests. The ANRS 12140-PEDIACAM initially planned to follow HIV-infected infants until 2 years of age; however, many of the children who reached age 2 years (65 of 144) had not completed 2 years of cART and their viral loads were not subsequently measured. There was no association found between absence of viral load measurement at M12 or M24 and baseline characteristics.

Conclusions

In conclusion, the adherence questionnaire administered by the health care provider to the infant's caregiver is not a useful tool for detecting virological failure. As described for older children, its performance is poor, and its positive predictive value is too low for use in routine practice. Therefore, viral load measurement remains the best approach in routine practice to managing children under antiretrovirals and to avoid the emergence of resistance. We nevertheless report that the adherence questionnaire has a relatively high negative predictive value; adherence questionnaires and caregiver reporting may be useful in similar resource-limited settings, not to detect virological failure, but to identify virological success or resistance to antiretrovirals (in case of clinical or immunological discordance). Indeed, two or fewer missed doses reported in all trimestral questionnaires during the 12 months following the initiation of treatment is reassuring for the continuation of the treatment unchanged if the clinical and immunological status is satisfactory. Discordance suggests that it may be valuable to interview the family carefully, or propose home visits to identify any

difficulties experienced with administration of medications, or to conduct genotyping tests.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

FAN participated in the recruitment and follow up of HIV-infected infants, the data analysis and the paper writing. JW participated in the study design and conception, the data analysis, the paper writing and the study coordination. GT participated in the data analysis and the paper writing. IP, STN, JAN and GG participated in the recruitment and follow up of HIV-infected infants and the paper writing. AF participated in the study design and conception, the data analysis, the paper writing and the study coordination. MCT participated in the study design and conception, the data analysis, the paper writing and the study coordination. The ANRS-PEDIACAM study group participated in the study design and conception, the study coordination, the recruitment and follow up of HIV-infected infants. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

This analysis includes work that is part of Francis Ateba Ndongo's thesis in Epidemiology.

Acknowledgements

We are grateful to all the members of the PEDIACAM study group for their commitment to the success of this study. We thank the parents who agreed to inclusion of their children in this study. We also thank Pierre Debeaudrap for useful discussions.

Author details

¹Université Paris-Sud; Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936, Yaounde, Cameroon. ²Université Paris-Sud; Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, CESP INSERM U1018, team 4 "HIV and STD"; Hôpital Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France. ³SESSTIM (UMR 912) Aix-Marseille Université, Marseille, France. ⁴Centre Pasteur du Cameroun, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, POB 1274, Yaounde, Cameroon. ⁵Université Douala; Hôpital Laquintinie, POB 4035 Douala, Cameroon. ⁶Centre Hospitalier d'Essos, POB 5777, Yaounde, Cameroon. ⁷Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936, Yaounde, Cameroon. ⁸Université Yaoundé I; Centre Pasteur du Cameroun, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, POB 1274, Yaounde, Cameroon. ⁹Centre Pasteur du Cameroun, Service de Virologie, POB 1274, Yaounde, Cameroon. ¹⁰Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité; Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Pédiatrie Générale, Hôpital Robert Debré, Paris, France. ¹¹UMI 233, IRD, Université Montpellier, POB 6450134394 Montpellier, France.

Received: 10 September 2014 Accepted: 14 September 2015

Published online: 21 September 2015

References

- Hainline C, Taliep R, Sorour G, Nachman S, Rabie H, Dobbels E, et al. Early Antiretroviral Therapy reduces the incidence of otitis in a randomized study of early and deferred antiretroviral therapy: Evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. *BMC Res Notes*. 2011;4:448. doi:10.1186/1756-0500-4-448. [Internet]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/448>.
- Holtgrave D. Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995–2002: prevention, treatment or both? *Int J STD AIDS*. 2005;16(12):777–81.
- Van Rossum A, Geelen S, Hartwig N, Wolfs T, Weemaes C, Sherpier H, et al. Results of 2 years of treatment with protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy in dutch children infected with human immunodeficiency virus type I. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):1008–16.
- Doherty M, Ford N, Vitoria M, Weiler G, Hirschall G. The 2013 WHO guidelines for antiretroviral therapy: evidence-based recommendations to face new epidemic realities. HIV Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(6):528–34.
- UNICEF. A call to action: children the missing face of AIDS. New York: UNAIDS; 2005.

6. Patterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann of Int Med.* 2000;133:21–30.
7. Watson D, Farley J. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type I. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:682–9.
8. Eley B, Nuttall J. Antiretroviral therapy for children: challenges and opportunities. *Ann of Trop Paediatr.* 2007;27:1–10.
9. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Switzerland: WHO; 2006.
10. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
11. Oyugi J, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugenwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS.* 2007;21:965–71.
12. Chesney M. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(Suppl1):S149–155.
13. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43 Suppl 1:S79–87.
14. Davies M-A, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B. Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2008;8:34. doi:10.1186/1471-2431-8-34. [Internet]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/8/34>.
15. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, et al. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, hiv nondisclosure, and paradoxical income effects. *PLoS One.* 2011;6(4):e18505. doi:10.1371/journal.pone0018505.
16. Gibb DM, Gooball RL, Giacomet V, Mcgee L, Compagnucci A, Lyall H. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):56–62.
17. Haberer JE, Kiwanuka J, Nansera D, Ragland K, Mellins C, Bangsberg DR. Multiple measures reveal antiretroviral adherence successes and challenges in HIV-infected Ugandan children. *PLoS One.* 2012;7(5):e36737.
18. Muller AD, Jaspán HB, Myer L, Lewis Hunter A, Harling G, Bekker L-G, et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. *AIDS Behav.* 2011;15(2):422–31.
19. Tukei VJ, Murungi M, Asimwe AR, Migisha D, Maganda A, Bakeera-Kitaka S, et al. Virologic, immunologic and clinical response of infants to antiretroviral therapy in Kampala, Uganda *BMC Pediatr.* 2013;13:42. [Internet]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/42>.
20. Ahoua L, Guenther G, Rouzioux C, Pinoges L, Anguzu P, Taburet A-M, et al. Immunovirological response to combined antiretroviral therapy and drug resistance: patterns in children: 1- and 2-year outcomes in rural Uganda. *BMC Pediatr.* 2011;11:67. doi:10.1186/1471-2431-11-67. [Internet]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/67>.
21. Nabukeera-Barungi N, Kalyesubula I, Kekitinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr.* 2007;27:123–31.
22. Farley JJ, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in hiv-infected children using the medication event monitoring system, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:211–8.
23. Muller AD, Jaspán H, Bode S, Myer L, Roux P, Von Steinbuchel N. Paediatric adherence in South Africa measured by NEMS and its effect on treatment efficacy. New Jersey City. Paediatric adherence in South Africa measured by NEMS and its effect on treatment efficacy 2007.
24. Liu H, Golin C, Miller L, Hays R, Beck K, Sanandaji S, et al. A comparison of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann of Int Med.* 2001;134:968–77.
25. Goldman JD, Cantrell RA, Mulenga LB, Tambatamba BC, Reid SE, Levy Jens W, et al. Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults with discordant immunological and clinical responses to antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(8):1031–5.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



1 **Virologic response to early antiretroviral therapy in HIV-infected infants:**
 2 **evaluation after two years of treatment in the PEDIACAM study, Cameroon**

3 Francis Ateba Ndongo¹, Gaetan Texier², Calixte Ida Penda³, Mathurin Cyrille Tejiokem⁴, Suzie Tetang
 4 Ndiang⁵, Jean-Audrey Ndongo⁶, Georgette Guemkam⁷, Casimir Ledoux Sofeu⁸, Anfumbom Kfutwah⁹,
 5 Albert Faye¹⁰, Philippe Msellati¹¹, Josiane Warszawski¹² and the ANRS-PEDIACAM study group

6
 7 ¹ MD, MPH, Université Paris-Sud; Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936
 8 Yaounde, Cameroon; e-mail: atebfranc@gmail.com; **corresponding author**;

9 ² MD, MPH, SESSTIM (UMR 912) Aix-Marseille Université, Marseille, France; Centre Pasteur du
 10 Cameroun, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, POB 1274 Yaounde, Cameroon; e-mail:
 11 gaetex1@gmail.com;

12 ³ MD, Université Douala; Hôpital Laquintinie, POB 4035 Douala, Cameroon; e-mail:
 13 idapenda@yahoo.fr;

14 ⁴ MD, PHD, Centre Pasteur du Cameroun, Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, POB 1274
 15 Yaounde, Cameroon; e-mail: temacy@yahoo.fr;

16 ⁵ MD, Centre Hospitalier d'Essos, POB 5777 Yaounde, Cameroon; e-mail: ndiangsuzie@yahoo.fr;

17 ⁶ MD, Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936 Yaounde, Cameroon; e-mail:
 18 jeanndongo@yahoo.fr;

19 ⁷ MD, Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, POB 1936 Yaounde, Cameroon; e-mail:
 20 guemgeorg@hotmail.com;

21 ⁸ MSc, MPH, Université Yaoundé I; Centre Pasteur du Cameroun, Service d'Epidémiologie et de
 22 Santé Publique, POB 1274 Yaounde, Cameroon; e-mail: scl.ledoux@gmail.com;

23 ⁹ PHD, Centre Pasteur du Cameroun, Service de Virologie, POB 1274 Yaounde, Cameroon; e-mail:
 24 kfutwah@pasteur-yaounde.org;

25 ¹⁰ PU-HP, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité; APHP, Pédiatrie Générale, Hôpital Robert
 26 Debré, INSERM UMR 1123, ECEVE, Paris ; France; e-mail: albert.faye@rdb.aphp.fr; ¹¹ MD, PHD,

27 UMI 233, IRD, Université Montpellier, POB 64501, 34394 Montpellier, France; e-mail:

28 philippe.msellati@ird.fr;

1 ¹²MD, PHD, Université Paris-Sud; APHP, Hôpital Bicêtre; INSERM CESP U1018, team
2 "HIV/Pediatrics"; 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France, e-mail: josiane.warszawski@inserm.fr.

3

4 **Disclosures:** The authors have no conflict of interest or funding to disclose.

5 **Abbreviated title:** Virologic response to early combined antiretroviral therapy in HIV-
6 infected Cameroonian infants.

7 **Running head:** Virologic response to early combined antiretroviral therapy in Cameroonian
8 infants.

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19 **Abstract**

20 **Introduction:** Little is known about virologic responses to early antiretroviral therapy (ART)
21 in HIV-infected infants in resource-limited settings. We estimated the probability of achieving
22 viral suppression within two years of ART initiation and investigated the factors associated
23 with success.

24 **Methods:** We analyzed all 190 infants from the Cameroon PEDIACAM who initiated ART by
25 age 12 months. The main outcome measure was viral suppression (<1000 copies/mL) on at

1 least one occasion; the other outcome measures considered were viral suppression (<400
2 copies/mL) on at least one occasion and confirmed viral suppression (both thresholds) on two
3 consecutive occasions. We used competing-risks regression for a time-to-event analysis to
4 estimate the cumulative incidence of outcomes, and univariate and multivariate models to
5 identify risk factors.

6 **Results:** During the first 24 months of ART, 20.0% (38) of the infants died, giving a
7 mortality rate of 11.9 deaths per 100 infant-years [95% CI: 8.1-15.7]. The probability of
8 achieving a viral load below 1000 or 400 copies/mL was 80.0% [69.0-81.0] and 78.0% [66.0-
9 79.0], respectively. The probability of virologic suppression (with these two thresholds) on
10 two consecutive occasions was 67.0% [56.0-70.0] and 60.0% [49.0-64.0], respectively.
11 Virologic success was associated with not having missed any doses of treatment before the
12 visit, but not with socioeconomic and living conditions.

13 **Conclusion:** Many early treated children failed to achieve virologic suppression, likely due
14 to a combination of adherence difficulties, drug dosing, and viral resistance, which highlights
15 the need for routine viral load monitoring. The high infant mortality despite early ART
16 initiation needs to be addressed in sub-Saharan countries.

17 **Key words:** HIV-infected infants, antiretroviral treatment, virologic success

18 INTRODUCTION

19 Antiretroviral therapy (ART) has markedly reduced morbidity and mortality in children
20 (6,8,125), transforming pediatric HIV infection from a rapidly fatal illness to a chronic
21 disease. Moreover, early ART, initiated in the first few months of life has been shown to be
22 clinically beneficial, leading the WHO and national guidelines to recommend ART initiation
23 in all infants and young children, regardless of immunologic or clinical stage (3,22,76).

24
25 The most recent WHO recommendations are now being implemented in sub-Saharan Africa.

1 The number of children taking these drugs is thus increasing (5,17,126), but little is known
2 about their mid- and long-term virologic responses. In a large European collaborative cohort
3 of HIV-infected adults and children from 1998 to 2006, the weakest virologic responses were
4 reported in those of children under the age of two years with 34% having a viral load <400
5 copies/mL after 12 months of ART (60). Virologic suppression after 12 months of ART
6 initiated before one year of age was reported in 62% of HIV-infected infants living in Europe
7 and treated between 2004 and 2008 (71), and in 56% of such children in southern Africa
8 (127).

9 The PEDIACAM cohort study was designed to evaluate feasibility and outcomes of systematic
10 ART initiated as soon as possible after diagnosis, in infants testing positive for HIV before six
11 months of age, in two major urban areas of Cameroon as described previously (18,128). We
12 investigated the probability of virologic success within two years of early ART initiation in
13 HIV-infected infants, and the factors associated with treatment success.

14 **METHODS**

15 **The ANRS-12140 PEDIACAM Study**

16 PEDIACAM prospectively enrolled HIV-infected infants in two phases between November
17 2007 and October 2011 at three referral hospitals in Cameroon *located* in Yaoundé and Douala
18 (18,128). In the first phase, infants born to HIV-infected and HIV-uninfected mothers were
19 matched for sex and recruitment site during the first week of life and followed until 14 weeks
20 of age. HIV-exposed infants underwent HIV testing at six weeks of age with results available
21 at age 10 weeks; infants testing positive were retested for confirmation. HIV-negative breastfed
22 infants were retested six weeks after weaning. All HIV-infected infants and subsamples of
23 uninfected HIV-exposed and HIV-unexposed infants were eligible for the second phase of five-
24 year follow-up. During phase 2, HIV-infected infants diagnosed after the first week of life but
25 before age seven months were also enrolled.
26

1
2 Overall, 210 HIV-infected infants were included in this second phase. ART was initiated upon
3 confirmation of HIV status: zidovudine (or abacavir or stavudine) + lamivudine, combined with
4 nevirapine or ritonavir-boosted lopinavir for infants with nevirapine exposure as part of
5 prevention of mother-to-child transmission (PMTCT). HIV viral load (VL), as determined by
6 RT-PCR (Biocentric, Bandol, France), and additional biological and clinical parameters were
7 assessed at inclusion and then every three months after ART initiation. At the same times,
8 caregivers completed a standardized questionnaire about family living conditions and
9 adherence to ART.

10

11 **Study population**

12 We retained the 190 infants who began ART at or before 12 months of age from the 210 infants
13 included in phase 2 of the Peditcam study [Figure 1]. We excluded infants who died (n=12),
14 moved or were lost-to-follow up (n=5) before starting ART, or who began ART after 12 months
15 of age (n=3).

16

17 **Variables**

18 The main outcome variable was the achievement of at least one viral load (VL) <1000
19 copies/mL within the first two years of ART treatment, defined as virologic success (VS).
20 More stringent definitions were considered as secondary outcomes: VL < 400
21 copies/mL(20,48,101–103) and confirmed virologic success (CVS) for each threshold, defined
22 as virologic suppression at two consecutive visits no more than six months apart. The viral
23 load measures analyzed were restricted to those performed at scheduled quarterly
24 measurements ± 1.5 months, between 3 and 24 months after ART initiation.

25

26 Exposure variables included study design elements (site, mode of inclusion in Peditcam – at or

1 after birth), baseline living conditions, clinical characteristics and history of ART (including,
2 history of nevirapine neonatal prophylaxis, type of first ART regimen, availability of running
3 water, electricity, and refrigeration at home, viral load and CD4 cell percentage), and adherence,
4 as reported by the caregiver at each visit (number of doses missed in the last three days). Infants
5 were considered non-adherent if at least one dose was missed (31).

6

7 **Statistical analysis**

8 Competing-risks regression was used for time-to-event (virologic success) analysis in the
9 presence of competing risks of death (104,105). Date at ART initiation (T0) was used as the
10 baseline. Data were right-censored at the date of the first event (virologic success) or death
11 before virologic success, or at the last viral load measurement within 24 months of baseline
12 (T0) if neither virologic success nor death occurred before this date. For the analysis of
13 secondary outcomes for “confirmed virologic success”, we did not consider a viral load <1000
14 (or 400, according to threshold considered) copies/mL with no subsequent confirmatory VL
15 measurement as an event, even if measured at the last point-of-care evaluation 24 months after
16 baseline; in this situation, the data were right-censored at the date of this last available measure.

17

18 Competing-risks regression curves were plotted to estimate the cumulative incidence of
19 outcomes. Univariate and multivariate competing-risks regressions were fitted to assess the
20 association between virologic success and exposure variables. Hazard ratios across categories
21 of exposure variables were compared in Wald’s test. All multivariate models were
22 systematically adjusted for sampling design variables (mode of entry, clinical site and calendar
23 year at inclusion), and/or known risk factors for treatment failure: age and type of regimen at
24 ART initiation; viral load, type of caregiver, and availability of refrigeration at home at
25 baseline; caregiver-reported missed antiretroviral (ARV) doses in the last three days, as a time-
26 dependent covariate. The other non-collinear baseline variables associated with virologic

1 success in univariate analysis with p -values ≤ 0.20 were included in the initial model, and
2 retained in the final backward elimination model if $p \leq 0.10$.

3 All statistical analyses were performed with STATA© 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

4

5 **Ethical considerations**

6 The ANRS-Pediacam study was granted ethical approval in Cameroon by the National Ethics
7 Committee and in France by the Biomedical Research Committee of the Pasteur Institute of
8 Paris. Caregivers gave written informed consent before participation.

9 **RESULTS**

10 **Description of the study population**

11 ART was initiated before age 12 months in 190 HIV-infected infants; 31.6% were included in
12 the study within one week of birth, and the others at the time of HIV diagnosis, between age
13 one week and seven months [Table 1]. Most (80.0%) of the infants were enrolled in Yaoundé.
14 Half were living with both parents, 35.3% with their mother only and 12.6% with other
15 relatives. Nearly 90% of the households had electricity; a functional refrigerator and running
16 water were available in 49.0% and 54.7% of households, respectively. ART was initiated at a
17 median age of 4.0 months [IQR: 3.0 to 5.6], with a baseline median CD4 cell percentage of
18 23.0% [15.0 to 31.8] and a baseline median viral load of 6.5 log₁₀ copies/mL [5.4 to 7.0]. The
19 first ART regimen included nevirapine (34.2%) or ritonavir-boosted lopinavir (64.7%), with
20 only 1.1% of infants treated with three nucleoside inhibitors (abacavir, zidovudine or stavudine,
21 lamivudine). A single prophylactic dose of nevirapine was administered at birth to 149 infants,
22 63 of whom received a nevirapine-based first ART regimen.

23

24 **Mortality**

25 Thirty-eight infants died within two years of ART initiation, corresponding to a mortality of
26 11.9 deaths per 100 infant-years [95% CI: 8.1-15.7] [Figure 2]. Most (34 infants) died before
27 M12, and 68.4% (26) had severe immunosuppression (CD4 <25%) at diagnosis. Death occurred

1 after a median of three months of treatment, and the probabilities of death were 18.0% [13.0-
2 24.0] and 20.0% [15.0-26.0] after one and two years of ART, respectively.

3

4 **Probability of virologic success**

5 A competing-risks model showed the probability of attaining a VL <1000 or 400 copies/mL on
6 at least one occasion in the first two years of ART to be 80.0% [69.0-81.0] and 78.0% [66.0-
7 79.0], respectively. Most successes occurred within 12 months of ART initiation (70.0% [60.0-
8 80.0%]), with similar median times for the two thresholds (6.0 and 6.5 months, respectively).
9 The probability of confirmed virologic suppression (CVS) on two consecutive occasions was
10 lower, at 67.0% [56.0-70.0] for the 1000 cp/mL threshold and 60.0% [49.0-64.0] for the 400
11 copies/mL threshold [Figure 2]. Median time to CVS was 7.0 and 12.0 months, respectively.

12 **Factors associated with virologic success**

13 The only factor significantly associated with the primary outcome (time to first VL<1000
14 copies/mL within two years of ART initiation) in both univariate and multivariate analyses was
15 not having missed any doses in the three days preceding the visit, which was included in the
16 model as a time-dependent variable: (asHR: 1.7 [1.3-2.3]; $p<0.01$) [table 2]. The probability of
17 reporting non-adherence at least once was 52.0% [45.0-59.0] at 2 years of ART.

18

19 In multivariate analysis, there was also a trend towards the association of VS with earlier
20 inclusion period (asHR=1.4 [1.0-2.0] before 2010 versus after 2010; $p=0.06$) and having a
21 refrigerator at home (asHR=1.3 [1.0-1.8]; $p=0.07$). The association with adherence was
22 unaffected by refrigerator availability: aHR=2.1[1.4-3.2] if a refrigerator was available, and
23 aHR=1.4 [1.0-2.1] otherwise.

24

25 VS was not associated with mode of entry in the study, clinical site, age at ART initiation,
26 history of neonatal nevirapine-based prophylaxis, familial environment and type of carer,

1 pretreatment CD4 percentage or VL. VS did not differ with the type of first ART regimen
2 (including nevirapine or ritonavir-boosted lopinavir), regardless of refrigerator availability
3 (respectively with and without refrigerator: HR=0.8 [0.5-2.3], $p=0.34$; HR=1.0 [0.6-1.7] -
4 $p=0.90$).

5
6 The more stringent secondary outcome (time to reach first VL<1000 cp/mL with confirmation
7 at the next measure=CVS) was also associated principally with not having missed any doses in
8 the last three days, but also with a lower pre-treatment VL, in both univariate and multivariate
9 analyses (Table 3). Calendar year was significantly associated with CVS in univariate analyses
10 ($p=0.03$), but not in multivariate analysis ($p=0.13$).

11

12 DISCUSSION

13 The ANRS-Pediacam cohort is one of the first studies designed to investigate the virologic
14 response to ART initiated before age six months in a resource-limited setting. The probability
15 of virologic success lower than 400 copies/mL on at least one occasion (VS) was high (78.0%
16 [66.0-79.0]). But the probability of sustained virologic suppression within 6 months did not
17 exceed 70%, regardless of the threshold used. Despite early treatment, the probability of death
18 remained high, similar to that reported for a cohort of Ugandan HIV-infected infants (20).
19 These early deaths may reflect the rapid progression of disease in infants enrolled for medical
20 care after severe immunodeficiency has set in.

21

22 Most studies have estimated VS rates in children from cross-sectional analyses of data for
23 children currently followed up at the clinical site (21,48,62,65,71,116,117,129,130), leading
24 to a potential overestimation of success, as patients lost to follow-up or dying after treatment
25 initiation are not considered. One of the strengths of our study was prospective enrollment of
26 infants from diagnosis with scheduled determinations of VL at three-month intervals, making

1 it possible to use survival models taking competing risks of death into account and to
2 estimate the probability of maintaining VS for at least six months in infants.

3

4 The probability of achieving a VL<400 copies/mL at least once in Pediacam was similar to
5 that reported in Uganda (20) and in Europe (131), higher than that in a cohort of South
6 African infants (127). Virologic response rates to ART in older children are generally higher
7 than in infants in Africa and in Europe (31,48,51,60,71,103–105,129,131,132), likely due to
8 higher pre-treatment plasma VL during infancy (48,50,132–134) and adherence entirely
9 dependent on caregivers (92).

10

11 In Pediacam, the only factor significantly associated with the achievement of virologic
12 success was not having missed any drug doses in the three days before the visit. This marker
13 of adherence was also associated with CVS and has been found associated with viral
14 suppression in a study of young South African children (31). The overall probability of
15 missed dose over two years after ART exceeded 50% in our study, which highlights the
16 difficulties faced by caregivers in maintaining daily adherence. Nevertheless, we previously
17 showed that caregiver-reported missed doses does not have sufficient performance to replace
18 VL measurement for identifying virologic failure (106). Routine VL monitoring in pediatric
19 cohorts is essential to optimize infant ART outcomes.

20

21 The lack of relation between virologic success and lopinavir/ritonavir-based regimen contrasts
22 with the findings in previous trials performed in older children (118,135). However, ritonavir-
23 boosted lopinavir, available for young children, is an unpalatable liquid difficult to administer
24 to infants (120,136), potentially impairing its efficacy.

25

1 In conclusion, we showed that ART initiated in infancy is efficient in resource-limited
2 settings since near 80% reach virologic suppression at least once within two years of
3 treatment initiation. However, rates of success at least six months and early mortality remain
4 unsatisfactory. The identification of good adherence as the major factor associated with
5 virologic success, with no clear relationship to socioeconomic and environmental living
6 conditions, suggests that the long-term daily administration of drugs to babies is difficult for
7 caregivers. There is concern about the high risk of antiretroviral drug resistance mutations,
8 particularly in infants initially treated with nevirapine-based regimens and not achieving
9 virologic success within two years of treatment initiation, as demonstrated in previous studies
10 (55–57).

11

12 **Authors' contributions**

13 FAN participated in the study design and conception, the recruitment and follow up of HIV-infected
14 infants, the data analysis and the paper writing. GT participated in the data analysis and the paper
15 writing. IP participated in the study design and conception, the recruitment and follow up of HIV-
16 infected infants and the paper writing. MCT participated in the study design and conception, the data
17 analysis, the paper writing and the study coordination. STN, JAN and GG participated in the recruitment
18 and follow up of HIV-infected infants and the paper writing. AF participated in the study design and
19 conception, the data analysis, the paper writing and the study coordination. PM participated in the data
20 analysis and the paper writing. JW participated in the study design and conception, the data analysis, the
21 paper writing and the study coordination. The ANRS-Pediacam study group participated in the study
22 design and conception, the study coordination, the recruitment and follow up of HIV-infected infants.

23

24 **Authors' information**

25 This analysis includes work that is part of Francis Ateba Ndongo's thesis in Epidemiology.

26

27 **Acknowledgements**

28 We are grateful to all the members of the Pediacam study group for their commitment to the success of
29 this study. We thank the parents who agreed to inclusion of their children in this study. We also thank

1 Pierre Debeaudrap for useful discussions.

2

3

1 References

- 2 1. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, Lyamuya E, Swai A, Mhalu F, et al. Prevention of
3 mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants
4 prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study. *J*
5 *Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2008;48(3):315-23.
- 6 2. Nagot N, Kankasa C, Meda N, Hofmeyr J, Nikodem C, Tumwine JK, et al.
7 Lopinavir/Ritonavir versus Lamivudine peri-exposure prophylaxis to prevent HIV-1
8 transmission by breastfeeding: the PROMISE-PEP trial Protocol ANRS 12174. *BMC*
9 *Infect Dis*. 2012;12:246.
- 10 3. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards
11 Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision
12 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cité 21 nov 2014]. (WHO
13 Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur:
14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138576/>
- 15 4. Children and HIV: Fact sheet | UNAIDS [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur:
16 http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140508_FactSheet_Children
- 17 5. Fact sheet 2015 | UNAIDS [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur:
18 <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet>
- 19 6. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in
20 mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1
21 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS
22 Registry. *JAMA*. 12 juill 2000;284(2):190-7.
- 23 7. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early
24 Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med*. 20
25 nov 2008;359(21):2233-44.
- 26 8. Sauvageot D, Schaefer M, Olson D, Pujades-Rodriguez M, O'Brien DP. Antiretroviral
27 therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of
28 age. *Pediatrics*. mai 2010;125(5):e1039-1047.
- 29 9. Sollai S, Noguera-Julian A, Galli L, Fortuny C, Deyà Á, de Martino M, et al. Strategies
30 for the prevention of mother to child transmission in Western countries: an update.
31 *Pediatr Infect Dis J*. mai 2015;34(5 Suppl 1):S14-30.
- 32 10. Nesheim S, Harris LF, Lampe M. Elimination of perinatal HIV infection in the USA
33 and other high-income countries: achievements and challenges. *Curr Opin HIV AIDS*.
34 sept 2013;8(5):447-56.
- 35 11. Fact sheet, People living with HIV, HIV, antiretroviral therapy, new HIV infections,
36 AIDS, tuberculosis, facts - UNAIDS_FactSheet_en.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2017].
37 Disponible sur:
38 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
- 39 12. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al.
40 Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants

- 1 according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect*
2 *Dis Soc Am.* mars 2012;54(6):878-81.
- 3 13. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, et al.
4 Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a
5 pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 2004;364(9441):1236-43.
- 6 14. Taha TE, Graham SM, Kumwenda NI, Broadhead RL, Hoover DR, Markakis D, et al.
7 Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African
8 children. *Pediatrics.* déc 2000;106(6):E77.
- 9 15. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, et al. Early time-
10 limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected
11 with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised
12 trial. *Lancet Lond Engl.* 9 nov 2013;382(9904):1555-63.
- 13 16. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal
14 characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French
15 Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA J Am Med Assoc.* 28 févr
16 1996;275(8):606-10.
- 17 17. Davies M-A, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C, et al. Temporal
18 Trends in the Characteristics of Children at Antiretroviral Therapy Initiation in
19 Southern Africa: The IeDEA-SA Collaboration. *PLoS ONE [Internet].* 9 déc 2013 [cité
20 10 déc 2015];8(12). Disponible sur:
21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867284/>
- 22 18. Tejiokem MC, Faye A, Penda IC, Guemkam G, Ateba Ndongo F, Chewa G, et al.
23 Feasibility of Early Infant Diagnosis of HIV in Resource-Limited Settings: The ANRS
24 12140-PEDIACAM Study in Cameroon. Myer L, éditeur. *PLoS ONE.* 19 juill
25 2011;6(7):e21840.
- 26 19. Purchase SE, Van der Linden DJ, McKerrow NH. Feasibility and effectiveness of early
27 initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-infected infants in a government
28 clinic of Kwazulu-Natal, South Africa. *J Trop Pediatr.* avr 2012;58(2):114-9.
- 29 20. Tukei VJ, Murungi M, Asiimwe AR, Migisha D, Maganda A, Bakeera-Kitaka S, et al.
30 Virologic, immunologic and clinical response of infants to antiretroviral therapy in
31 Kampala, Uganda. *BMC Pediatr.* 2013;13:42.
- 32 21. Eley B, Davies M-A, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M, et al. Antiretroviral
33 treatment for children. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* sept 2006;96(9
34 Pt 2):988-93.
- 35 22. Doherty M, Ford N, Vitoria M, Weiler G, Hirschall G. The 2013 WHO guidelines for
36 antiretroviral therapy: evidence-based recommendations to face new epidemic realities.
37 *Curr Opin HIV AIDS.* nov 2013;8(6):528-34.
- 38 23. WHO | Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among
39 children, adolescents and adults [Internet]. WHO. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur:
40 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/>

- 1 24. WHO | Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector [Internet].
 2 WHO. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur:
 3 <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/report/en/>
- 4 25. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ. Effectiveness of
 5 antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet*
 6 *Infect Dis.* août 2008;8(8):477-89.
- 7 26. Tassie J-M, Bajjal P, Vitoria MA, Alislad A, Crowley SP, Souteyrand Y. Trends in
 8 retention on antiretroviral therapy in national programs in low-income and middle-
 9 income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. août 2010;54(4):437-41.
- 10 27. Porter M, Davies M-A, Mapani MK, Rabie H, Phiri S, Nuttall J, et al. Outcomes of
 11 Infants Starting Antiretroviral Therapy in Southern Africa, 2004-2012. *J Acquir*
 12 *Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2015;69(5):593-601.
- 13 28. Watson DC, Farley JJ. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy in
 14 children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* août
 15 1999;18(8):682-9.
- 16 29. Eley B, Nuttall J. Antiretroviral therapy for children: challenges and opportunities. *Ann*
 17 *Trop Paediatr.* mars 2007;27(1):1-10.
- 18 30. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et
 19 al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing
 20 fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS Lond Engl.*
 21 11 mai 2007;21(8):965-71.
- 22 31. Davies M-A, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B. Adherence to antiretroviral therapy
 23 in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and
 24 caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2008;8:34.
- 25 32. Van Wingham J, Telfer B, Reid T, Ouko J, Mutunga A, Jama Z, et al. Implementation
 26 of a comprehensive program including psycho-social and treatment literacy activities to
 27 improve adherence to HIV care and treatment for a pediatric population in Kenya.
 28 *BMC Pediatr.* 2008;8(1):52.
- 29 33. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, et al. Excellent
 30 Adherence to Antiretrovirals in HIV+ Zambian Children Is Compromised by Disrupted
 31 Routine, HIV Nondisclosure, and Paradoxical Income Effects. Sandberg JK, éditeur.
 32 *PLoS ONE.* 21 avr 2011;6(4):e18505.
- 33 34. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral
 34 adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2006;43 Suppl 1:S79-87.
- 35 35. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F, et al. Relation
 36 of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers
 37 at delivery. *N Engl J Med.* 3 févr 1994;330(5):308-12.
- 38 36. Blanche S, Newell M-L, Mayaux M-J, Dunn D, Teglas J-P, Rouzioux C, et al.
 39 Morbidity and Mortality in European Children Vertically Infected by HIV- 1: The

- 1 French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study
2 Author(s): JAIDS. 1997;14(5):442-50.
- 3 37. Tardieu M, Mayaux MJ, Seibel N, Funck-Brentano I, Straub E, Teglas JP, et al.
4 Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted
5 human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr.* mars 1995;126(3):375-9.
- 6 38. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, Lee FK, Clark WS, Sawyer MK, et al. Early
7 progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med.*
8 7 nov 1996;335(19):1431-6.
- 9 39. Nahmias AJ, Clark WS, Kourtis AP, Lee FK, Cotsonis G, Ibegbu C, et al. Thymic
10 dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-
11 infected infants. CDC Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study Group. *J*
12 *Infect Dis.* sept 1998;178(3):680-5.
- 13 40. Meyers A, Shah A, Cleveland RH, Cranley WR, Wood B, Sunkle S, et al. Thymic size
14 on chest radiograph and rapid disease progression in human immunodeficiency virus 1-
15 infected children. *Pediatr Infect Dis J.* déc 2001;20(12):1112-8.
- 16 41. Buseyne F, Burgard M, Teglas JP, Bui E, Rouzioux C, Mayaux MJ, et al. Early HIV-
17 specific cytotoxic T lymphocytes and disease progression in children born to HIV-
18 infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1 nov 1998;14(16):1435-44.
- 19 42. Wasik TJ, Wierzbicki A, Whiteman VE, Trinchieri G, Lischner HW, Kozbor D.
20 Association between HIV-specific T helper responses and CTL activities in pediatric
21 AIDS. *Eur J Immunol.* janv 2000;30(1):117-27.
- 22 43. Pollack H, Zhan MX, Ilmet-Moore T, Ajuang-Simbiri K, Krasinski K, Borkowsky W.
23 Ontogeny of anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibody production in HIV-1-
24 infected infants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mars 1993;90(6):2340-4.
- 25 44. Pollack H, Zhan MX, Safrit JT, Chen SH, Rochford G, Tao PZ, et al. CD8+ T-cell-
26 mediated suppression of HIV replication in the first year of life: association with lower
27 viral load and favorable early survival. *AIDS Lond Engl.* janv 1997;11(1):F9-13.
- 28 45. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history
29 of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of
30 laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J.* août
31 1992;11(8):630-5.
- 32 46. Pugatch D, Sullivan JL, Pikora CA, Luzuriaga K. Delayed generation of antibodies
33 mediating human immunodeficiency virus type 1-specific antibody-dependent cellular
34 cytotoxicity in vertically infected infants. WITS Study Group. Women and Infants
35 Transmission Study. *J Infect Dis.* sept 1997;176(3):643-8.
- 36 47. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N,
37 Punpanich W, et al. Survival, Disease Manifestations, and Early Predictors of Disease
38 Progression Among Children With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection
39 in Thailand. *Pediatrics.* 1 août 2002;110(2):e25-e25.

- 1 48. Duong T, Judd A, Collins IJ, Doerholt K, Lyall H, Foster C, et al. Long-term
2 virological outcome in children on antiretroviral therapy in the UK and Ireland. *AIDS*
3 *Lond Engl.* 23 oct 2014;28(16):2395-405.
- 4 49. Palumbo P, Wu H, Chadwick E, Ruan P, Luzuriaga K, Rodman J, et al. Virologic
5 response to potent antiretroviral therapy and modeling of HIV dynamics in early
6 pediatric infection. *J Infect Dis.* 1 juill 2007;196(1):23-9.
- 7 50. Luzuriaga K, Wu H, McManus M, Britto P, Borkowsky W, Burchett S, et al. Dynamics
8 of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants. *J*
9 *Virol.* janv 1999;73(1):362-7.
- 10 51. Meyers TM, Yotebieng M, Kuhn L, Moultrie H. Antiretroviral therapy responses
11 among children attending a large public clinic in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect*
12 *Dis J.* nov 2011;30(11):974-9.
- 13 52. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age- and
14 time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human
15 immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* déc 1996;15(12):1087-91.
- 16 53. Bashi J, Balestre E, Messou E, Maiga M, Coffie PA, Zannou DM, et al. Évolution des
17 conditions d'initiation du traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH en
18 Afrique de l'Ouest. *Med Mal Infect.* août 2010;40(8):449-55.
- 19 54. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards
20 universal access. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 21 55. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, et al. Early versus
22 deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin*
23 *Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2004;39(11):1692-8.
- 24 56. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect
25 of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants: *AIDS.*
26 mars 2009;23(5):597-604.
- 27 57. Chiappini E, Galli L, Tovo P-A, Gabiano C, Lisi C, Bernardi S, et al. Five-year follow-
28 up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral
29 therapy. *BMC Infect Dis.* 26 août 2009;9(1):1.
- 30 58. OMS | Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement
31 et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur:
32 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>
- 33 59. OMS | Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH [Internet]. WHO. [cité 8 mai
34 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>
- 35
- 36 60. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE)
37 Study Group, Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Battegay M, Gabiano C, et
38 al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS Lond Engl.*
39 31 juill 2008;22(12):1463-73.

- 1 61. Taiwo BO, Murphy RL. Clinical applications and availability of CD4+ T cell count
2 testing in sub-Saharan Africa. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74 Suppl 1:S11-18.
- 3 62. Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Akao K, Te V, Gupta J, et al. Effectiveness of Highly
4 Active Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Children: Evaluation at 12 Months in a
5 Routine Program in Cambodia. *Pediatrics.* 1 nov 2007;120(5):e1134-40.
- 6 63. George E, Noël F, Bois G, Cassagnol R, Estavien L, Rouzier PDM, et al. Antiretroviral
7 Therapy for HIV-1—Infected Children in Haiti. *J Infect Dis.* 15 mai
8 2007;195(10):1411-8.
- 9 64. O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P, Medecins Sans Frontieres. In
10 resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult
11 fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 3 oct
12 2006;20(15):1955-60.
- 13 65. Barth RE, Tempelman HA, Smelt E, Wensing AMJ, Hoepelman AI, Geelen SP. Long-
14 term outcome of children receiving antiretroviral treatment in rural South Africa:
15 substantial virologic failure on first-line treatment. *Pediatr Infect Dis J.* janv
16 2011;30(1):52-6.
- 17 66. Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, Rakgotho M, Pillay V, Thobakgale C,
18 et al. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-
19 infected African infants. *AIDS Lond Engl.* 11 juill 2008;22(11):1333-43.
- 20 67. Kekitiinwa A, Lee KJ, Walker AS, Maganda A, Doerholt K, Kitaka SB, et al.
21 Differences in factors associated with initial growth, CD4, and viral load responses to
22 ART in HIV-infected children in Kampala, Uganda, and the United Kingdom/Ireland. *J*
23 *Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2008;49(4):384-92.
- 24 68. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, France H, Cook EF, Feeney ME. Predictors of
25 Poor CD4 and Weight Recovery in HIV-Infected Children Initiating ART in South
26 Africa. *PLOS ONE.* 16 mars 2012;7(3):e33611.
- 27 69. Ndongkoki C, Dicko F, Ahuatchi Coffie P, Kassi Eboua T, Koumavi Ekouevi D,
28 Kouadio K, et al. Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after
29 prevention of mother-to-child transmission in West Africa. *J Int AIDS Soc [Internet].* 2
30 juin 2014 [cité 29 avr 2016];17(1). Disponible sur:
31 <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18737>
- 32 70. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, et al.
33 Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a
34 systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15
35 déc 2009;49(12):1915-27.
- 36 71. The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study
37 group in EuroCoord. Response to early antiretroviral therapy in HIV-1 infected infants
38 in Europe, 1996-2008. *AIDS Lond Engl.* 28 nov 2011;25(18):2279-87.
- 39 72. van Rossum AMC, Fraaij PLA, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral
40 therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis.* févr 2002;2(2):93-102.

- 1 73. Fraaij PLA, Verweel G, van Rossum AMC, van Lochem EG, Schutten M, Weemaes
2 CMR, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected
3 children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ*
4 *Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2005;40(4):604-8.
- 5 74. Aboulker J-P, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debré M, et al.
6 Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week
7 follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS Lond*
8 *Engl.* 23 janv 2004;18(2):237-45.
- 9 75. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIV Paediatric Study
10 (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies
11 with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS Lond Engl.* 24
12 sept 2004;18(14):1915-24.
- 13 76. OMS | Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement
14 et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur:
15 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>
- 16 77. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS, Section on
17 International Child Health, Havens PL, Gibb DM. Increasing antiretroviral drug access
18 for children with HIV infection. *Pediatrics.* avr 2007;119(4):838-45.
- 19 78. Church JD, Omer SB, Guay LA, Huang W, Lidstrom J, Musoke P, et al. Analysis of
20 nevirapine (NVP) resistance in Ugandan infants who were HIV-infected despite
21 receiving single dose (SD) nevirapine (NVP) vs. SD NVP plus daily NVP up to 6-
22 weeks of age to prevent HIV vertical transmission. *J Infect Dis.* 1 oct
23 2008;198(7):1075-82.
- 24 79. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of Antiretroviral Resistance in
25 Children With HIV in Low- and Middle-Income Countries. *J Infect Dis.* 15 juin
26 2013;207(suppl 2):S85-92.
- 27 80. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-
28 associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in
29 resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* oct 2011;11(10):769-79.
- 30 81. UNICEF. A call to action: Children The missing face of AIDS. UNICEF; 2005.
- 31 82. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to
32 protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern*
33 *Med.* 4 juill 2000;133(1):21-30.
- 34 83. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU, et al.
35 Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start
36 of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet Lond Engl.* 24 nov
37 2001;358(9295):1760-5.
- 38 84. Jourdain G, Le Cœur S, Ngo-Giang-Huong N, Traisathit P, Cressey TR, Fregonese F,
39 et al. Switching HIV Treatment in Adults Based on CD4 Count Versus Viral Load
40 Monitoring: A Randomized, Non-Inferiority Trial in Thailand. *PLoS Med* [Internet].

- 1 août 2013 [cité 30 juin 2017];10(8). Disponible sur:
2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735458/>
- 3 85. Jittamala P, Puthanakit T, Chaiinseard S, Sirisanthana V. Predictors of virologic
4 failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-
5 nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect*
6 *Dis J.* sept 2009;28(9):826-30.
- 7 86. Emmett SD, Cunningham CK, Mmbaga BT, Kinabo GD, Schimana W, Swai ME, et al.
8 Predicting virologic failure among HIV-1-infected children receiving antiretroviral
9 therapy in Tanzania: a cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. août
10 2010;54(4):368-75.
- 11 87. M-A D, N F, H R, G F, K S, J G, et al. Reducing CD4 monitoring in children on
12 antiretroviral therapy with virologic suppression. *Pediatr Infect Dis J.* 1 janv
13 2015;34:1361-4.
- 14 88. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJG, Weigel R, Phiri S, Kamwendo D, Parkin N, et
15 al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level
16 nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line
17 antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 1 juin 2009;23(9):1127-34.
- 18 89. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et
19 al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy
20 at primary health care facilities in Zambia. *JAMA.* 24 oct 2007;298(16):1888-99.
- 21 90. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence
22 assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2006;43 Suppl
23 1:S149-155.
- 24 91. Haberer JE, Kiwanuka J, Nansera D, Ragland K, Mellins C, Bangsberg DR. Multiple
25 measures reveal antiretroviral adherence successes and challenges in HIV-infected
26 Ugandan children. *PloS One.* 2012;7(5):e36737.
- 27 92. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H, et al.
28 Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-
29 infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2003;22(1):56-62.
- 30 93. Müller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker L-G, et al. Standard
31 measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting.
32 *AIDS Behav.* févr 2011;15(2):422-31.
- 33 94. Müller AD, Bode S, Myer L, Roux P, von Steinbüchel N. Electronic measurement of
34 adherence to pediatric antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* mars
35 2008;27(3):257-62.
- 36 95. Rapport_Annuel_CNLS_2014.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2016]. Disponible sur:
37 http://www.cnls.cm/docs/Rapport_Annuel_CNLS_2014.pdf
- 38 96. Know your epidemic [Internet]. [cité 20 mai 2016]. Disponible sur:
39 <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourepidemic>

- 1 97. MICS4 Preliminary Findings - Cameroon 2014 MICS KFR_French.pdf [Internet]. [cité
2 22 avr 2016]. Disponible sur: [https://mics-surveys-](https://mics-surveys-prod.s3.amazonaws.com/MICS5/West%20and%20Central%20Africa/Cameroon/2014/Key%20findings/Cameroon%202014%20MICS%20KFR_French.pdf)
3 [prod.s3.amazonaws.com/MICS5/West%20and%20Central%20Africa/Cameroon/2014/](https://mics-surveys-prod.s3.amazonaws.com/MICS5/West%20and%20Central%20Africa/Cameroon/2014/Key%20findings/Cameroon%202014%20MICS%20KFR_French.pdf)
4 [Key%20findings/Cameroon%202014%20MICS%20KFR_French.pdf](https://mics-surveys-prod.s3.amazonaws.com/MICS5/West%20and%20Central%20Africa/Cameroon/2014/Key%20findings/Cameroon%202014%20MICS%20KFR_French.pdf)
- 5 98. UNAIDS_GlobalplanCountryfactsheet_cameroon_en.pdf [Internet]. [cité 29 juin
6 2017]. Disponible sur:
7 [http://www.unaids.org/sites/default/files/media/documents/UNAIDS_GlobalplanCount](http://www.unaids.org/sites/default/files/media/documents/UNAIDS_GlobalplanCountryfactsheet_cameroon_en.pdf)
8 [ryfactsheet_cameroon_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media/documents/UNAIDS_GlobalplanCountryfactsheet_cameroon_en.pdf)
- 9 99. Comité National de Lutte contre le VIH/SIDA (CNLS), MINSANTE CAMEROUN.
10 Rapport annuel des activités des IST/ SIDA, 2012. 2012.
- 11 100. Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, Owona
12 F, et al. Feasibility of Routinely Offering Early Combined Antiretroviral Therapy to
13 HIV-infected Infants in a Resource-limited Country: The ANRS-PediaCAM Study in
14 Cameroon. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2015;34(10):e248-253.
- 15 101. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, Ajuna P, Bagenda D, Mubiru MM, et al.
16 Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly
17 active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2010;10(1):56.
- 18 102. Schoffelen AF, Wensing AMJ, Tempelman HA, Geelen SPM, Hoepelman AIM, Barth
19 RE. Sustained Virological Response on Second-Line Antiretroviral Therapy following
20 Virological Failure in HIV-Infected Patients in Rural South Africa. Sluis-Cremer N,
21 éditeur. *PLoS ONE.* 11 mars 2013;8(3):e58526.
- 22 103. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R, et al. Risk
23 factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral
24 therapy programme in South Africa: A cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):93.
- 25 104. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note
26 on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer.* 4 oct 2004;91(7):1229-35.
- 27 105. *An Introduction to Survival Analysis Using Stata, Second Edition.* Stata Press; 2008.
28 398 p.
- 29 106. Ateba Ndongo F, Warszawski J, Texier G, Penda I, Tetang Ndiang S, Ndongo J-A, et
30 al. Could caregiver reporting adherence help detect virological failure in Cameroonian
31 early treated HIV-infected infants? *BMC Pediatr.* 2015;15(1):132.
- 32 107. Puthanakit T, Aурpibul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P, et al.
33 Hospitalization and Mortality among HIV-Infected Children after Receiving Highly
34 Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2007;44(4):599-604.
- 35 108. Dijk JH van, Sutcliffe CG, Munsanje B, Sinywimaanzi P, Hamangaba F, Thuma PE, et
36 al. HIV-Infected Children in Rural Zambia Achieve Good Immunologic and Virologic
37 Outcomes Two Years after Initiating Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE.* avr
38 2011;6(4):e19006.

- 1 109. Weigel R, Estill J, Egger M, Harries AD, Makombe S, Tweya H, et al. Mortality and
2 loss to follow-up in the first year of ART: Malawi national ART programme. *AIDS*
3 *Lond Engl.* 28 janv 2012;26(3):365-73.
- 4 110. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky M-F, Kouakoussui A, Rouzioux C, et al. Long-
5 term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to
6 highly active antiretroviral therapy regimens. *AIDS Lond Engl.* 28 nov
7 2006;20(18):2315-9.
- 8 111. Goldman JD, Cantrell RA, Mulenga LB, Tambatamba BC, Reid SE, Levy JW, et al.
9 Simple adherence assessments to predict virologic failure among HIV-infected adults
10 with discordant immunologic and clinical responses to antiretroviral therapy. *AIDS Res*
11 *Hum Retroviruses.* août 2008;24(8):1031-5.
- 12 112. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison
13 study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.*
14 15 mai 2001;134(10):968-77.
- 15 113. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported
16 more accurately than perfect adherence? *AIDS Care.* août 2000;12(4):405-8.
- 17 114. Farley J, Hines S, Musk A, Ferrus S, Tepper V. Assessment of adherence to antiviral
18 therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System,
19 pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J*
20 *Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2003;33(2):211-8.
- 21 115. Ahoua L, Guenther G, Rouzioux C, Pinoges L, Anguzu P, Taburet A-M, et al.
22 Immunovirological response to combined antiretroviral therapy and drug resistance
23 patterns in children: 1- and 2-year outcomes in rural Uganda. *BMC Pediatr.*
24 2011;11:67.
- 25 116. Zhang F, Haberer JE, Zhao Y, Dou Z, Zhao H, He Y, et al. Chinese pediatric highly
26 active antiretroviral therapy observational cohort: a 1-year analysis of clinical,
27 immunologic, and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 déc
28 2007;46(5):594-8.
- 29 117. Pillay V, Davies M-A, King S, Eley B. Short-term treatment outcomes of children
30 starting antiretroviral therapy in the intensive care unit, general medical wards and
31 outpatient HIV clinics at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town,
32 South Africa: A retrospective cohort study. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir*
33 *Geneeskd.* mars 2015;105(3):220-7.
- 34 118. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al.
35 Antiretroviral Treatment for Children with Peripartum Nevirapine Exposure. *N Engl J*
36 *Med.* 14 oct 2010;363(16):1510-20.
- 37 119. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al.
38 Nevirapine versus Ritonavir-Boosted Lopinavir for HIV-Infected Children. *N Engl J*
39 *Med.* juin 2012;366(25):2380-9.
- 40 120. Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ, et al.
41 Treatment of Young Children with HIV Infection: Using Evidence to Inform

- 1 Policymakers. PLoS Med [Internet]. juill 2012 [cité 13 avr 2016];9(7). Disponible sur:
2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404108/>
- 3 121. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H,
4 Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, et al. First-line antiretroviral therapy with a
5 protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at
6 higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase
7 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* avr 2011;11(4):273-83.
- 8 122. Isaakidis P, Raguenaud M-E, Te V, Tray CS, Akao K, Kumar V, et al. High survival
9 and treatment success sustained after two and three years of first-line ART for children
10 in Cambodia. *J Int AIDS Soc.* 2010;13(1):11.
- 11 123. Ruel TD, Kanya MR, Li P, Pasutti W, Charlebois ED, Liegler T, et al. Early Virologic
12 Failure and the Development of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in HIV-
13 Infected Ugandan Children: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. janv
14 2011;56(1):44-50.
- 15 124. Penazzato M, Giaquinto C. Role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in
16 treating HIV-infected children. *Drugs.* 12 nov 2011;71(16):2131-49.
- 17 125. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early
18 antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 20 nov
19 2008;359(21):2233-44.
- 20 126. WHO | Progress report 2011: Global HIV/AIDS response [Internet]. WHO. [cité 13 avr
21 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/
- 22 127. Porter M, Davies M-A, Mapani MK, Rabie H, Phiri S, Nuttall J, et al. Outcomes of
23 Infants Starting Antiretroviral Therapy in Southern Africa, 2004-2012. *J Acquir
24 Immune Defic Syndr* 1999. 15 août 2015;69(5):593-601.
- 25 128. Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, Owona
26 F, et al. Feasibility of Routinely Offering Early Combined Antiretroviral Therapy to
27 HIV-infected Infants in a Resource-limited Country: The ANRS-PediaCAM Study in
28 Cameroon. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2015;34(10):e248-253.
- 29 129. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIV Paediatric Study
30 (CHIPS) Steering Committee. Response to highly active antiretroviral therapy varies
31 with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS Lond Engl.* 24
32 sept 2004;18(14):1915-24.
- 33 130. van Dijk JH, Sutcliffe CG, Munsanje B, Sinywimaanzi P, Hamangaba F, Thuma PE, et
34 al. HIV-Infected Children in Rural Zambia Achieve Good Immunologic and Virologic
35 Outcomes Two Years after Initiating Antiretroviral Therapy. Myer L, éditeur. PLoS
36 ONE. 28 avr 2011;6(4):e19006.
- 37 131. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al.
38 Short- and Long-term Immunological and Virological Outcome in HIV-Infected Infants
39 According to the Age at Antiretroviral Treatment Initiation. *Clin Infect Dis.* 15 mars
40 2012;54(6):878-81.

- 1 132. Ásbjörnsdóttir KH, Hughes JP, Wamalwa D, Langat A, Slyker JA, Okinyi HM, et al.
2 Differences in virologic and immunologic response to antiretroviral therapy among
3 HIV-1-infected infants and children. *AIDS Lond Engl*. 28 nov 2016;30(18):2835-43.
- 4 133. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic,
5 immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender
6 issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2003;32(4):452-61.
- 7 134. Palumbo P, Wu H, Chadwick E, Ruan P, Luzuriaga K, Rodman J, et al. Virologic
8 response to potent antiretroviral therapy and modeling of HIV dynamics in early
9 pediatric infection. *J Infect Dis*. 1 juill 2007;196(1):23-9.
- 10 135. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al.
11 Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*.
12 21 juin 2012;366(25):2380-9.
- 13 136. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H,
14 Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, et al. First-line antiretroviral therapy with a
15 protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at
16 higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase
17 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. avr 2011;11(4):273-83.
- 18 137. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-
19 associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in
20 resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. oct 2011;11(10):769-79.
- 21

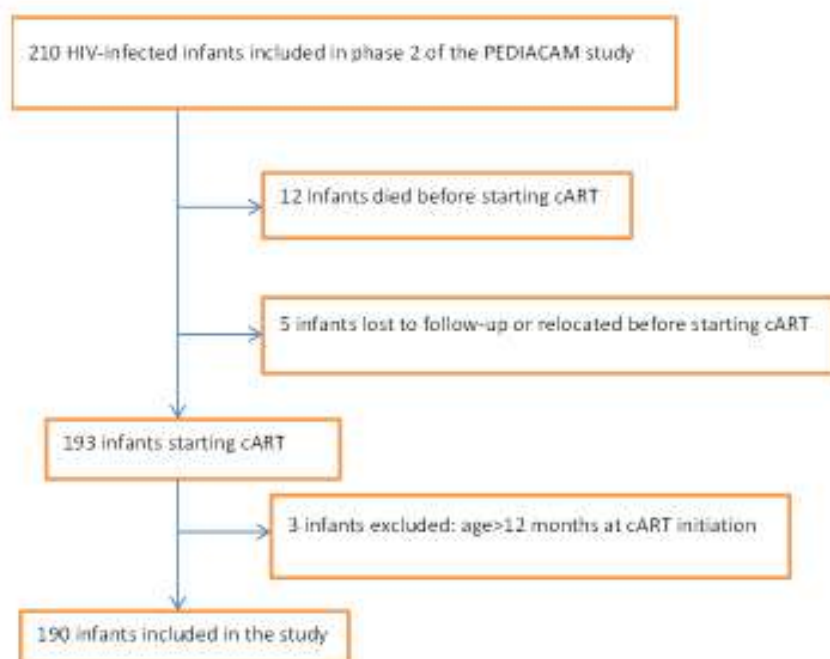


Figure 1: Flow chart of HIV-infected infants beginning cART (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

Table 1: Baseline characteristics of the HIV-infected study population at cART initiation (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

Variables	% (n) or median [IQR]
Male (N=190)	43.7 (83)
Mode of inclusion (N=190)	
At birth	31.6 (60)
After birth but before 7 months of age	68.4 (130)
Site of cART delivery (N=190)	
CME/FCB	49.5 (94)
HLD	21.1 (40)
CHE	29.4 (56)
Father's HIV status (N=190)	
HIV-positive	23.7 (45)
HIV-negative	22.6 (43)
Unknown	53.7 (102)
Mother receiving cART (N=190)	20.5 (39)
Father receiving cART (N=190)	19.0 (36)
Infants living with (N=190)	
Both parents	52.1 (99)
Mother only	35.3 (67)
Father only	0.0 (0)
Other relatives	12.6 (24)
Family size ≤ 5 people (N=190)	47.4 (90)
Refrigerator at home (N=190)	49.0 (93)
Running water at home (N=190)	54.7 (104)
Electricity at home (N=190)	89.0 (169)
Prior exposure to nevirapine for prophylaxis (N=190)	78.4 (149)
Clinical presentation at cART initiation	
Weight for age Z-score* (median, IQR) (N=190)	0.2 [0.0 - 0.4]
History of hospitalization, diarrhea, convulsions or infectious disease (N=180) **	73.3 (132)
CD4 cell percentage at cART initiation (N=190)	
<25.0	53.7 (113)
≥25.0	46.3 (77)
median (IQR)	23.0 [15.0 - 31.8]
Viral load (log₁₀ copies/mL) at cART initiation (N=190)	
<6.0	25.8 (49)
6.0-6.4	24.2 (46)
6.5-7.0	26.8 (51)
>7	23.2 (44)
Median (IQR)	6.5 [5.4 - 7.0]
Age at cART initiation (N=190)	
<3 months	19.4 (37)
3-6 months	61.6 (117)
7-12 months	19.0 (36)
In months (median, IQR)	4.0 [3.0 - 5.6]
Calendar year at cART initiation (N=190)	
2008	27.4 (52)
2009	35.3 (67)
2010	23.2 (44)
2011	14.1 (27)
Time from HIV diagnosis to cART initiation (N=190)	
≤2 weeks	69.5 (132)
2-6 weeks	26.8 (51)
6-12 weeks	3.7 (7)

First cART regimen (N=190)

Lopinavir-based	64.7 (123)
Nevirapine-based	34.2 (65)
Three nucleoside reverse transcriptase inhibitors	1.1 (2)

N: total number of subjects; **n:** number of subjects in the category; **CME/FCB:** Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya; **HLD:** Hôpital Laquintinie de Douala; **CHE:** Centre Hospitalier d'Essos ; **cART:** combined antiretroviral therapy ; **IQR:** interquartile range; *****: weight for age Z-score, using WHO curves as reference ; ****** : these data were not provided in full by the healthcare providers.

Table 2: Factors associated with time to first viral load <1000 copies (virologic success=VS) in the first two years of cART begun before the age of 12 months (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

	Competing-risks regression in the presence of competing death						
	Estimated probability of VS			Univariate analysis N=190		Multivariate analysis N=167	
	N	n	%	Crude sHR (95% CI)	p	Adjusted sHR (95% CI)	p
Baseline characteristics							
Sex							
Male	83	65	80.0	1	0.74		
Female	107	79	79.0	0.9 (0.7-1.3)			
Recruitment site							
HLD	40	30	80.0	1	0.47	1	0.33
CME/FCB	94	67	82.0	1.1 (0.7-1.7)		1.2 (0.8-1.9)	
CHE	56	47	85.0	1.3 (0.8-2.1)		1.4 (0.9-2.3)	
Age at cART initiation							
<3 months	37	30	80.0	1	0.78	1	0.64
3-12 months	153	114	80.0	0.9 (0.6-1.4)		1.1 (0.7-1.6)	
Calendar year at cART initiation							
2010-2011	71	52	80.0	1	0.16	1	0.06
2008-2009	119	92	84.0	1.2 (0.9-1.7)		1.4 (0.9-2.0)	
Mode of inclusion							
At birth	60	48	83.0	1	0.28	1	0.84
After birth, but before 7 months of age	130	98	78.0	0.8 (0.6-1.2)		1.0 (0.7-1.6)	
Time from HIV diagnosis to cART initiation							
≤2 weeks	132	82	75.0	1	0.98		
2-6 weeks	51	31	75.0	1.0 (0.7-1.4)			
6-12 weeks**	7						
Father's HIV status							
HIV-positive	45	34	79.0	1	0.59		
HIV-negative	43	36	83.0	1.1 (0.7-1.8)			
Unknown	102	74	79.0	0.9 (0.6-1.4)			
Mother receiving cART							
No	151	116	80.0	1	0.38		
Yes	39	28	75.0	0.8 (0.6-1.2)			
Father receiving cART							
No	154	115	79.0	1	0.44		
Yes	36	29	82.0	1.2 (0.8-1.7)			
Parents living with the infant							
Other relatives	24	17	64.0	1	0.12	1	0.31
Mother only	67	54	84.0	1.7 (1.0-2.8)		1.5 (0.9-2.6)	
Both parents	99	73	78.0	1.3 (0.8-2.1)		1.4 (0.8-2.3)	
Household size							
<5 people	90	70	81.0	1	0.75		
5 to 8 people	65	48	78.0	0.9 (0.6-1.3)			
≥9 people	35	25	78.0	0.9 (0.6-1.3)			
Running water at home							
No	86	66	80.0	1	0.90		
Yes	104	77	80.0	1.0 (0.7-1.4)			
Electricity at home							
No	21	14	72.0	1	0.37		
Yes	169	129	80.0	1.3 (0.7-2.2)			
Functional fridge at home							
No	97	70	75.0	1	0.12	1	0.07
Yes	93	73	84.0	1.3 (0.9-1.8)		1.3 (0.9-1.8)	
History of hospitalization or other medical events*							
No	48	38	85.0	1	0.66		
Yes	132	106	83.0	0.9 (0.6-1.3)			

CD4 cell percentage								
<25.0 %	113	87	81.0	1	0.33			
≥25.0 %	77	57	76.0	0.9 (0.6-1.2)				
Viral load in log₁₀ copies/mL								
≥7.0	44	32	80.0	1.0	0.17	1	0.31	
< 7.0	146	114	85.0	1.2 (0.9-2.0)		1.2 (0.8-1.7)		
First cART regimen								
Lopinavir-based	123	96	82.0	1	0.29	1	0.11	
Nevirapine-based	65	47	75.0	0.8 (0.6-1.2)		1.4 (0.9-2.3)		
3 nucleoside inhibitors**	2							
Prior exposure to nevirapine prophylaxis								
Yes	90	65	82.0	1	0.31			
No	100	79	76.0	1.2 (0.8-1.6)				
Time-dependent characteristics								
Doses missed in the last 3 days, as reported by the carer								
≥1 missed dose				1	<0.01	1	<0.01	
No missed dose				1.8 (1.4-2.3)		1.7 (1.3-2.3)		

cART: combined antiretroviral therapy; **VS:** virological success; **N:** number of subjects; **n:** number of virological successes in the variable category from cART initiation to month 24; **%:** estimated probability of virological success; **95% CI:** 95% confidence interval; **sHR:** subhazard ratio; **asHR:** adjusted subhazard ratio; **p:** Wald test; **CME/FCB:** Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya; **HLD:** Hôpital Laquintinie de Douala; **CHE:** Centre Hospitalier d'Essos; *convulsions, diarrhea or infectious disease; **: not included in the analysis.

Table 3: Factors associated with time to first viral load <1000 copies confirmed within 6 months (confirmed virologic success=CVS) in the first two years of cART initiated before 12 months of age (ANRS-PEDIACAM Study, 2008-2013, Cameroon)

	Competing-risks regression in the presence of competing death						
	Estimated probability of CVS			Univariate analysis <i>N</i> =190		Multivariate analysis <i>N</i> =167	
	<i>N</i>	<i>n</i>	%	Crude sHR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted sHR (95% CI)	<i>p</i>
Baseline characteristics							
Sex							
Male	83	49	62.0	1	0.32		
Female	107	71	68.0	1.2 (0.8-1.7)			
Recruitment site							
HLD	40	27	70.0	1	0.24	1	0.64
CME/FCB	94	53	65.0	0.8 (0.5-1.3)		1.1 (0.7-1.8)	
CHE	56	40	77.0	1.2 (0.7-1.9)		1.3 (0.8-2.1)	
Age at cART initiation							
3-12 months	153	94	70.0	1	0.54	1	0.62
< 3 months	37	26	65.0	0.9 (0.6-1.3)		0.9 (0.5-1.4)	
Calendar year at cART initiation							
2010-2011	71	41	62.0	1	0.03	1	0.13
2008-2009	119	79	72.0	1.6 (1.1-2.2)		1.4 (0.9-2.0)	
Mode of inclusion							
At birth	60	39	70.0	1.0		1	0.43
After birth but before 7 months of age	130	81	64.0	0.8 (0.6-1.2)	0.37	1.2 (0.7-1.9)	
Time from HIV diagnosis to cART initiation							
≤2 weeks	132	82	67.0	1	0.94		
2-6 weeks	51	31	67.0	1.0 (0.6-1.5)			
6-12 weeks**	7						
Father's HIV status							
HIV-positive	45	31	70.0	1	0.81		
HIV-negative	43	28	68.0	1.0 (0.6-1.6)			
Unknown	102	61	64.0	0.9 (0.6-1.3)			
Mother receiving cART							
No	151	96	68.0	1	0.67		
Yes	39	24	64.0	0.9 (0.6-1.4)			
Father receiving cART							
No	154	96	64.0	1	0.39		
Yes	36	24	71.0	1.2 (0.8-1.8)			
Parents living with the infant							
Other relatives	24	13	57.0	1	0.29	1	0.86
Mother only	67	44	72.0	1.6 (0.9-3.0)		1.1 (0.6-2.1)	
Both parents	99	63	66.0	1.4 (0.8-2.4)		1.0 (0.5-1.9)	
Household size							
<5 people	90	57	66.0	1	0.99		
5 to 8 people	65	41	66.0	1.0 (0.7-1.5)			
≥9 people	35	22	66.0	1.0 (0.6-1.6)			
Running water at home							
No	86	64	62.0	1	0.36		
Yes	104	48	69.0	1.2 (0.8-1.7)			
Electricity at home							
No	21	11	58.0	1	0.42		
Yes	169	109	68.0	1.3 (0.7-2.5)			
Functional refrigerator at home							
No	97	56	61.0	1	0.17	1	0.37
Yes	93	64	70.0	1.2 (0.9-1.8)		1.2 (0.8-1.7)	
History of convulsions, diarrhea, hospitalization or infectious disease							
No	48	33	77.0	1	0.33		

Yes	132	87	64.0	0.8 (0.6-1.2)			
CD4 cell percentage							
<25.0 %	113	74	68.0	1		0.41	
≥25.0 %	77	46	63.0	0.9 (0.6-1.2)			
Viral load in log₁₀ copies/mL							
≥7.0	44	22	57.0	1	0.01	1	0.03
<7.0	146	98	74.0	1.7 (1.1-2.5)		1.7 (1.1-2.5)	
First cART regimen							
Lopinavir-based	123	83	71.0	1	0.10	1.0	0.90
Nevirapine-based	65	36	59.0	0.7 (0.5-1.1)		1.1 (0.6-1.7)	
3 nucleoside inhibitors*	2						
Prior exposure to nevirapine for prophylaxis							
Yes	90	52	70.0	1	0.16		
No	100	68	60.0	1.3 (0.9-1.9)			
Time-dependent characteristics							
Doses missed in the last 3 days, as reported by the carer							
≥1 missed dose				1	<0.01	1	0.01
No missed dose				1.4 (1.1-1.8)		1.4 (1.1-1.8)	

cART: combined antiretroviral therapy; **CVS:** virological success confirmed in the following 6 months; **N:** number of subjects; **n:** number of virological successes in the variable category from cART initiation to month 24; **%:** estimated probability of virological success; **95% CI:** 95% confidence interval; **sHR:** subhazard ratio; **p:** Wald test; **CME/FCB:** Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya; **HLD:** Hôpital Laquintinie de Douala; **CHE:** Centre Hospitalier d'Essos; *convulsions, diarrhea or infectious disease; **: not included in the analysis.

Annexe 3 : Questionnaire d'observance de PEDIACAM**QUESTIONNAIRE A ADMINISTRER AUX PERSONNES ACCOMPAGNANT L'ENFANT**

1. N° d'identification de l'enfant: |_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|
2. Nom (3 premières lettres) : |_| |_| |_| Prénom (3 premières lettres) : |_| |_| |_|
3. Sexe: Masculin₁ Féminin₂
4. Date de naissance: |_| |_| / |_| |_| / |2|0| |_| |_| à |_| |_| H
5. Echéance théorique: âge de l'enfant |_| |_| mois date |_| |_| / |_| |_| / |2|0| |_| |_|
-
6. Date d'entretien: |_| |_| / |_| |_| / |2|0| |_| |_|
7. Qui administre ce questionnaire ? Médecin₁ Infirmière₂ Assistante sociale₃
 Relais communautaire₄ Autres₅, préciser
8. Qui répond à ce questionnaire ? Mère₁ Père₂ Tuteur₃ Frère/soeur₄
 Grand mère₅ Autres₆, préciser
9. Qui donne habituellement ses médicaments à votre enfant ?
10. Qui d'autre éventuellement donne ses médicaments à l'enfant ?
11. A quel moment de la journée donnez – vous habituellement les médicaments à votre enfant ?
- | Nom du médicament | Couleur, type | Moment des doses (matin/midi/soir) | | |
|-------------------|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | | 1 ^{ère} dose | 2 ^e dose (si applicable) | 3 ^e dose (si applicable) |
| a- | | | | |
| b- | | | | |
| c- | | | | |
| d- | | | | |
12. Quelle dose est la plus difficile à donner à votre enfant si c'est le cas ?
 Aucune₀ Le matin₁ A midi₂ Le soir₃ Toutes₄
13. Avec quelle facilité vous souvenez-vous de donner ses médicaments à votre enfant ?
 Facilement₁ Assez facilement₂ Avec quelques difficultés₃ Avec beaucoup de difficultés₄
14. Qu'utilisez-vous pour vous souvenir de donner les médicaments à votre enfant ?
 Moment de repas₁ Montre qui sonne₂ Autres₃ (Préciser)
15. L'administration des médicaments à votre enfant entraîne-t-elle des difficultés dans votre quotidien ?
 Enormément₁ Beaucoup₂ Pas beaucoup₃ Pas du tout₄
- 15.1. Comment?
16. Quelle importance accordez-vous à la manière dont votre médecin vous demande de donner les médicaments à votre enfant ? (ex : donner toutes les doses)
 Aucune₀ Pas très grande₁ Grande₂ Extrême₃ Ne sait pas₄

17. Durant les 3 derniers jours, pouvez-vous dire combien de fois votre enfant n'a pas pris ses médicaments ?

Médicaments (spécifier AZT, 3TC etc.)	Hier	Avant-hier	Il y a 3 jours
 dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s)
 dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s)
 dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s)
 dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s) dose(s) non prise(s)

18. Si votre enfant a raté des doses ces deux dernières semaines, indiquez les raisons et les noms de médicaments concernés

Parce que		Médicaments
Vous n'avez plus de médicaments ? Pourquoi.....	<input type="checkbox"/>	
Votre enfant a des problèmes à prendre certaines doses ? Pourquoi.....	<input type="checkbox"/>	
Vous avez oublié ?	<input type="checkbox"/>	
Vous pensez que ces médicaments sont toxiques ou dangereux ?	<input type="checkbox"/>	
Prendre les médicaments est difficile avec les horaires de mon travail, des repas et du sommeil de l'enfant ?	<input type="checkbox"/>	
Votre enfant refuse de les prendre ?	<input type="checkbox"/>	
Votre enfant a été vu par quelqu'un d'autres ?	<input type="checkbox"/>	
Vous ne voulez pas que d'autres personnes sachent que votre enfant prend ces traitements ?	<input type="checkbox"/>	
Votre enfant se sentait mal ?	<input type="checkbox"/>	
Votre routine ou celle de votre enfant, était différente que d'habitude (déplacements, manifestations familiales etc.)	<input type="checkbox"/>	
Vous étiez trop déprimés ou pas bien ?	<input type="checkbox"/>	
Vous en avez assez des médicaments ?	<input type="checkbox"/>	
Autres raisons?	<input type="checkbox"/>	