

**Université Bordeaux Segalen
Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique**

Année 2012

Thèse n° 1915

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Spécialité : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 Mars 2012

Par NDONDOKI MONNY KOSSO Eugénie Anne Camille

Née le 05 Novembre 1972 à Douala Cameroun

**Recherche et évaluation des stratégies de prise en charge précoce de
l'enfant infecté par le VIH en Afrique de l'Ouest :
Accès, efficacité, et déterminants**

Membres du Jury

M. Louis Rachid SALMI, PU-PH, Bordeaux, France	Président
M. Nicolas NAGOT, DR, Montpellier, France	Rapporteur
Mme. Madeleine FOLQUET, PU-PH, Abidjan, Côte d'Ivoire	Rapporteur
Mme. Marie-Edith LAFON, PU-PH, Bordeaux, France	Examineur
Mme. Marguerite TIMITE-KONAN, PU-PH, Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
M. Serge Paul EHOLIE, PU-PH, Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
M. François DABIS, PU-PH, Bordeaux, France	Examineur
Mme. Valériane LEROY, DR, Bordeaux, France	Directrice

Remerciements

A notre Président du Jury, le Professeur Louis Rachid Salmi

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de soutenance de thèse. Nous vous remercions infiniment. Nous prendrons en compte vos remarques pour améliorer ce travail.

Hommages respectueux.

Aux Membres du jury

Honorables juges, nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de soutenance. Veuillez agréer l'expression de notre profonde gratitude pour le jugement que vous porterez sur ce travail. Nous prendrons en compte vos remarques pour améliorer ce travail.

Hommages respectueux.

A mon Directeur de Thèse, le Docteur Valériane Leroy

La nature a permis notre rencontre, elle voulait certainement faire quelque chose de bien. Sans hésitation, vous aviez accepté de me diriger dans cet apprentissage. Malgré vos sollicitations, vous avez été présente et n'avez pas ménagé d'efforts pour me guider dans ce travail.

Merci infiniment pour votre patience. Hommages respectueux.

Au Professeur François Dabis

Chaque fois que vous avez pris une minute pour corriger mon travail, j'ai avancé d'un pas.

Merci infiniment. Hommages respectueux.

Au Professeur Roger Salamon

Au delà du Directeur, du Maître, vous êtes un Père. Sans hésitation, vous avez accepté de m'accueillir dans votre Centre de Recherche. Votre seul regard a toujours suffi pour m'encourager et me témoigner votre confiance. Rassurez-vous, nous serons là pour continuer dans votre dynamique constructive en Afrique.

Hommages respectueux.

A tous mes maitres qui ont contribué à ma formation professionnelle

Merci de m'avoir accompagné tout au long de ce parcours, hommages respectueux.

Aux équipes des centres de prise en charge pédiatrique du VIH en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et au Mali

Pour leur participation aux travaux de cette thèse, sincères remerciements

A l'équipe VIH-Afrique/ PACCI

Pour sa contribution à mon édification, amitiés fraternelles

A tous les Ispediens, qui n'ont pas cessé de me poser la question qui tue...

Camille, comment avance ta thèse ? Merci pour vos encouragements.

A toute ma famille

En moi, vous avez bâti un édifice immuable. Toute ma gratitude.

A l'association Sidaction

Qui a contribué financièrement à la réalisation de ce travail de thèse. Entre avril 2009 et mars 2012, j'ai bénéficié d'une bourse « Jeune Chercheur » de Sidaction.

Sincères remerciements à toute l'équipe et particulièrement à Madame Paola De Carli.





A tous les enfants nés de mères infectés par le VIH

Pour qu'un jour le soleil se lève et que les enfants ne soient plus infectés par le VIH, nous ferons tout ce qui est à notre possible. Condamnés avant d'être nés, parmi vous les chanceux s'en sortent. Mais un jour viendra où sera levée votre condamnation.

L'espérance et la foi nous donnerons raison.

Résumé

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer l'accessibilité, l'efficacité et les difficultés opérationnelles de la prise en charge antirétrovirale précoce des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest : en Côte d'Ivoire, au Mali et au Burkina Faso. Cette région est particulièrement marquée par un faible accès à la prise en charge des enfants infectés par le VIH.

Nos travaux ont montré qu'à coté de l'offre de soins qui est insuffisante dans cette région, le retard aux soins chez ces enfants était particulièrement influencé par la faible acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique précoce, avec un rôle clé du père dans la décision de soins de l'enfant.

Les enfants débutent le traitement antirétroviral très tardivement, à un stade très avancé de la maladie et sévèrement immunodéprimé. Après douze mois de traitement antirétroviral, on observe un échec clinique ou immunologique au traitement chez plus de la moitié des enfants, en particulier chez ceux qui avaient débuté le traitement antirétroviral avec un mauvais état clinique et immunologique. Après cinq ans de traitement, près de la moitié des enfants présentent un échec virologique. Les interventions de prévention de la transmission mère-enfant ne semblent pas associées à l'échec au traitement des enfants dans cette région. Toutefois, l'observance au traitement antirétroviral chez le jeune enfant est bonne dans cette région.

Ces résultats sont en faveur de la nécessité d'une prise en charge précoce des enfants infectés par le VIH, à un stade moins avancé de la maladie. Cela passe nécessairement par l'amélioration du dépistage pédiatrique précoce, à travers l'implication des pères, le renforcement du plateau technique pour le dépistage et le suivi des enfants, et la formation du personnel soignant. Aussi, les études de cohorte sur les facteurs pronostiques de l'échec au traitement dans le contexte opérationnel ouest africain sont nécessaires pour approfondir la question de la réponse au traitement antirétroviral chez ces enfants.

Mots clés : VIH ; enfant ; dépistage précoce ; réponse au traitement ; observance ; Afrique de l'Ouest.

Abstract

This thesis aimed to assess the accessibility, the efficiency and operational difficulties of treatment and care of HIV infected children in West Africa: Cote d'Ivoire, Mali and Burkina Faso. This region is particularly marked by poor access to care for HIV infected children.

Our work has show that besides the insufficient provision of care in this region, the delay to care for these children was particularly influenced by the low acceptability of HIV early infant diagnosis, with a key role of the father in the decision making for the care of the child.

Children begin antiretroviral treatment very late, at a very advanced stage of disease and severely immunocompromised. After twelve months of antiretroviral therapy, there was a clinical or immunological treatment failure in more than half of all children, especially among those who had started antiretroviral therapy with poor clinical and immunological status. Interventions to prevent mother to child transmission do not seem related to children treatment failure in this region. However, adherence to antiretroviral therapy in young children is good in this region.

These results support the need for early antiretroviral treatment for HIV infected children at an earlier stage of the disease. This necessarily requires improved early infant diagnosis, through the involvement of fathers, the strengthening of the technical platform for screening and monitoring of children, and training of health staff. Also, cohort studies on prognostic factors for treatment failure in West African context are needed to investigate the issue of antiretroviral treatment response in these children.

Keywords: HIV; early infant diagnosis; antiretroviral treatment response; adherence; West Africa.

Résumé substantiel

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer l'accessibilité, l'efficacité et les difficultés opérationnelles de la prise en charge antirétrovirale précoce des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest : en Côte d'Ivoire, au Mali et au Burkina Faso. Cette région est particulièrement marquée par un faible accès à la prise en charge des enfants infectés par le VIH.

Nous avons exploré trois axes de recherche sur la prise en charge antirétrovirale de l'enfant infecté par le VIH avant l'âge de cinq ans notamment:

- La question de l'accès à la prise en charge précoce des enfants infectés recommandée avant l'âge de 24 mois ;
- La question de l'efficacité du traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne en routine en fonction de l'exposition à une intervention préalable de PTME en période périnatale ;
- La question de l'observance au traitement antirétroviral, en tant que déterminant important de l'efficacité thérapeutique et de l'efficience du traitement au long cours sur le terrain.

Les études que nous avons menées nous ont permis de montrer que :

- L'acceptabilité des interventions de dépistage pédiatrique précoce du VIH par les usagers de soins et les professionnels de santé est un des déterminants importants de l'accès à la prise en charge pédiatrique précoce du VIH en Afrique.

En effet, les résultats de l'enquête transversale Peditest ANRS 12165 ont montré que l'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique précoce du VIH en population est faible à Abidjan. S'il est plus accepté par les mères, l'accord du père est un frein social important. Dans les situations de prévalence intermédiaire de l'infection par le VIH, comme en Afrique de l'Ouest, le dépistage universel dans les consultations pédiatriques tout venant n'est peut-être pas la stratégie la plus efficace pour identifier précocement les enfants infectés. Le renforcement des liens entre les services de dépistage prénatal et de prise en charge pédiatrique du VIH est prioritaire pour améliorer l'accès au traitement précoce par ARV chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.

L'acceptabilité du principe du dépistage pédiatrique précoce par les professionnels de santé est plutôt bonne mais 20% ne sont pas prêts à s'investir. Une meilleure information et formation du personnel soignant sur le dépistage pédiatrique du VIH est indispensable pour améliorer l'accès au traitement antirétroviral des enfants à Abidjan et en Afrique.

- L'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique de première ligne sur le terrain, en particulier en fonction de l'exposition à une intervention périnatale de PTME est une question pertinente. En effet, les craintes d'émergence de résistances virales suite à une exposition périnatale peuvent remettre en jeu la réponse du traitement antirétroviral ultérieur de l'enfant.

Notre étude de cohorte rétrospective nichée dans les programmes de prise en charge pédiatrique a montré que dans le contexte où la surveillance clinique et immunologique est la seule disponible, l'échec du traitement antirétroviral est fréquent dans la première année de traitement. Après six mois de TARV, près de cinquante pour cent des enfants exposés et de deux tiers des enfants non-exposés à une intervention préalable de PTME étaient déjà en échec de traitement (clinique ou immunologique) sans différence significative entre les deux groupes. L'échec du traitement après 12 mois était très significativement associé à une immunosuppression sévère et au stade clinique avancé à l'initiation du traitement. Par ailleurs, la fréquence de l'échec virologique mesurée après un suivi médian de cinq de traitement est élevée, atteignant près de la moitié des enfants. Les causes de ces échecs doivent encore être expliquées. L'étude des résistances virales doit encore être complétée pour explorer notre question. Nous pouvons tout de même conclure que nous n'avons pas pu montrer de différence significative de réponse en fonction de l'exposition à une intervention de PTME dans notre étude de cohorte, mais le fait d'avoir été préalablement exposé à une intervention de PTME semble être un élément vraisemblablement déterminant d'un meilleur accès à une prise en charge plus précoce qu'en l'absence d'exposition, pouvant alors expliquer une meilleure réponse au traitement de première ligne. En pratique, la précocité de la prise en charge antirétrovirale est le déterminant majeur de la réponse au traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne.

- Enfin, dans une enquête transversale, préalable à la mise en œuvre d'un essai clinique sur les stratégies de traitement précoce, nous avons décrit chez les parents,

les connaissances, attitudes et pratiques du traitement antirétroviral de l'enfant et, mesuré l'observance des quatre derniers jours et les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral (TAR) chez les enfants âgés de 0 à 5 ans suivis dans des centres de prise en charge pédiatrique à Abidjan, Côte d'Ivoire et à Ouagadougou, Burkina Faso. Dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique de l'Ouest, les connaissances du traitement par les familles sont globalement appropriées mais peuvent être renforcées pour la connaissance des effets secondaires. L'observance du TAR pédiatrique avant l'âge de 5 ans rapportés par les familles en charge des soins de l'enfant est excellente, avec 97 % des enfants prenant > 95 % des doses planifiées. La facilité d'administration du TAR à l'enfant reste très déterminante. Des interventions d'éducation thérapeutique à l'initiation du traitement antirétroviral puis lors du suivi sont capitales pour préserver les options thérapeutiques dans un contexte où les alternatives sont rares.

Nos résultats originaux permettent ainsi d'améliorer la connaissance et d'optimiser la prise précoce des enfants infectés dans le contexte spécifique de l'Afrique de l'Ouest de façon à améliorer leur couverture antirétrovirale, et atteindre les cibles énoncées dans les objectifs du millénaire pour le développement.

Ces résultats sont en faveur de la nécessité d'une prise en charge précoce des enfants, à un stade moins avancé de la maladie. Cela passe nécessairement par l'amélioration du dépistage pédiatrique précoce, à travers l'implication des pères, le renforcement du plateau technique pour le dépistage et le suivi des enfants, et la formation du personnel soignant. Aussi, les études de cohorte sur les facteurs pronostiques de l'échec au traitement dans le contexte opérationnel africain sont nécessaires pour approfondir la question de la réponse au traitement antirétroviral chez ces enfants.

Mots clés : VIH ; enfant ; dépistage précoce ; réponse au traitement ; observance ; Afrique de l'Ouest.

Table des matières

Résumé	6
Abstract.....	7
Résumé substantiel	8
Table des matières	11
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux	14
Acronymes.....	15
Introduction	16
1. Problématique de la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH dans le monde et en Afrique	19
1.1. De l'échec de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH à l'épidémie pédiatrique du VIH en Afrique	20
1.2. Etat actuel des connaissances sur la prise en charge du VIH chez l'enfant en Afrique	33
2. Cadre Conceptuel et objectifs de la thèse.....	48
2.1. Cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique précoce du VIH	49
2.2. Objectifs de la thèse.....	50
2.3. Contribution personnelle dans la mise en œuvre des projets au cours de ce travail de thèse	50
2.4. Production scientifique au cours de la période universitaire 2008-2012	55
3. Cadre de réalisation de la thèse.....	58
3.1. Présentation du Centre de Recherche Inserm U897 et de l'équipe VIH, cancer et santé globale dans les pays à ressources limitées	59
3.2. Les sites de collaboration dans le cadre de la réalisation de nos travaux de thèse.....	62
4. Comment accéder précocement aux enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest?.....	70
4.1. Contexte et justification.....	71
4.2. Etat des lieux de l'accès au traitement des enfants de 0-5 ans en Afrique de l'Ouest : Cohorte IeDEA pWADA : 2004-2009	72
4.3. Le Projet Peditest ANRS 12165	76
4.4. Discussion sur l'accès au diagnostic précoce du VIH chez les enfants	89
5. Quelle trithérapie antirétrovirale donner en première ligne chez les enfants infectés par le VIH ?	95
5.1. Contexte et justification.....	96
5.2. Réponse clinique et immunologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique de l'Ouest selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME (article 4)	97
5.3. Réponse virologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Côte d'Ivoire. 110	
6. Quelle est l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique de l'Ouest ?.....	120
6.1. Contexte et justification.....	121
6.2. Problématique de l'observance.....	121
6.3. Objectifs de l'étude.....	127
6.4. Population et méthodes.....	128
6.5. Résultats	130
6.6. Discussion sur l'observance chez le jeune enfant en Afrique de l'Ouest.	137
7. Synthèse et discussion générale	141
7.1. Synthèse des résultats	142
7.2. Considérations méthodologiques.....	145
7.3. Implications de nos résultats pour la prise en charge clinique et pour la santé publique.....	146
7.3.1. Implications pour la prise en charge clinique des enfants infectés par le VIH :	147
7.3.2. Implications pour la santé publique	147
7.4. Perspectives pour la recherche.....	149
Conclusion.....	150
Références	153
Annexes: publications scientifiques 2008-2012	171

Liste des figures

Figure 1 : Efficacité des protocoles de PTME en Afrique.....	21
Figure 2 : Estimation du pourcentage des gestantes testées pour le VIH au cours des 12 derniers mois dans les pays à ressources limitées par région, 2005 et 2008-2010. Source: (2)	22
Figure 3 : Couverture des antirétroviraux pour la PTME en 2010: schémas les plus efficaces et dose unique de névirapine. Source: (2).....	23
Figure 4 : Pourcentage des enfants nés de mères infectées par le VIH ayant reçu des antirétroviraux pour la PTME à la naissance en 2005, 2009 et 2010. Source: (2).....	24
Figure 5 : L'élimination virtuelle de la transmission du VIH de la mère à l'enfant est possible. Estimation des nouvelles infections au VIH chez les enfants de 0 à 14 ans : des scénarii différents pour 25 pays.	27
Figure 6 : Dépendance de l'Afrique envers les donateurs pour l'obtention des traitements antirétroviraux : Pourcentage des couts des traitements antirétroviraux supportés par les donateurs internationaux. Source: (47)	30
Figure 7 : nombre de nouvelles infections à VIH chez les enfants, 2009.	31
Figure 8 : Evolution des Anticorps maternels anti-VIH chez l'enfant né de mère infectée par le VIH. Sources : (75)	34
Figure 9 : Nombre d'enfants nés de mères infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées ayant bénéficié d'un diagnostic précoce en 2008.	35
Figure 10 : Pourcentage des enfants vivant avec le VIH ayant reçu des antirétroviraux pour leur traitement dans les pays à ressources limitées en 2005, 2009 et 2010. Source: (2).....	40
Figure 11 : Cascade du diagnostic précoce du VIH chez l'enfant	45
Figure 12 : Cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique précoce du VIH	49
Figure 13 : Plan de réalisation de la thèse	51
Figure 14 : Schéma de l'essai Monod ANRS 12206 MONOD	54
Figure 15 : Carte géographique de l'Afrique de l'Ouest	62
Figure 16 : Schéma de la coordination nationale de la lutte contre le VIH en Côte d'Ivoire	65
Figure 17 : Délai de mise en route du traitement antirétroviral chez l'enfant de 0 à 5 ans en Afrique de l'Ouest, Cohorte leDEA pWADA , 2004-2009.	73
Figure 18 : Acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH proposé en routine (N = 3013). Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008	86
Figure 19 : Diagramme de flux de sélection des enfants inclus. leDEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009 (N=1035)	101
Figure 20 : Survie sans échec au traitement (clinique ou immunologique) après 12 mois de traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH traités par les antirétroviraux avant l'âge de 5 ans en Afrique de l'Ouest en fonction de leur exposition à une intervention de	

PTME, ledEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009. (N=353).....	109
Figure 21 : Survie sans échec virologique chez les enfants traités par les antirétroviraux à Abidjan Cote d'Ivoire 2004-2011.	116
Figure 22 : Survie sans échec virologique chez les enfants traités par les antirétroviraux selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME à Abidjan Cote d'Ivoire 2004-2011.....	117
Figure 23 : Facteurs influençant l'observance chez l'enfant	127
Figure 24 : Diagramme de flux de sélection des patients : étude observance, 2011, projet MONOD ANRS 12206.	130

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères d'éligibilité pour le traitement antirétroviral (TAR) et pour la prophylaxie antirétrovirale chez les femmes enceintes infectés par le VIH.....	25
Tableau 2 : Stratégies recommandées par l'OMS pour la PTME en 2009.....	26
Tableau 3 : Nombre d'enfants de 0 à 14 ans et d'adultes traités par les antirétroviraux dans les pays à ressources limitées, par région, en décembre 2010.....	39
Tableau 4 : Déroulement de l'enquête Peditest.....	78
Tableau 5 : Caractéristiques socio-démographiques des mères (n = 2986) et des enfants (n = 3013) à l'inclusion, Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.....	83
Tableau 6 : Déterminants de l'acceptabilité maternelle (n=2962) du dépistage VIH pédiatrique (régression logistique), Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.....	84
Tableau 7 : Déterminants de l'acceptabilité parentale (n=2962) du dépistage VIH pédiatrique (régression logistique), Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.....	85
Tableau 8: Caractéristiques des enfants à l'inclusion en fonction de leur exposition à une intervention de PTME, leDEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009 (N=1035).....	106
Tableau 9 : Probabilités de survie (Kaplan-Meier) sans événement clinique et immunologique chez les enfants infectés par le VIH après 12 mois de traitement antirétroviral en fonction de l'exposition à une prophylaxie de PTME, leDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Côte d'Ivoire et Bamako Mali (N=353).....	107
Tableau 10 : Facteurs associés à la survenue de l'échec clinique ou immunologique chez les enfants infectés par le VIH après 12 mois de traitement antirétroviral en fonction de l'exposition à une prophylaxie de PTME, leDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Côte d'Ivoire et Bamako Mali (N=353).....	108
Tableau 11 : Facteurs associés à la survenue de l'échec virologique chez les enfants infectés par le VIH traités par les antirétroviraux, leDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Cote d'Ivoire (N=120).....	115
Tableau 12 : Les différentes méthodes de mesure de l'observance.....	123
Tableau 13 : Caractéristiques des différentes méthodes de mesure de l'observance.....	124
Tableau 14 : Caractéristiques des enfants et des mères/accompagnateurs, Etude observance, 2011.....	131
Tableau 15 : Facteurs associés à l'observance (> 95 % des doses prises sur les 4 derniers jours), etude MONOD , 2011, regression logistique, n=97.....	137

Acronymes

ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites
ARN	Acide ribonucléique
AZT	Zidovudine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CD4	Protéine de surface caractéristique de certaines cellules comme les macrophages et surtout les lymphocytes T4.
CeDReS	Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA
CRP-SANTE	Centre de Recherche Public de la Santé
CTAIL	Cellules Techniques d'Appui aux Initiatives Locales
DBS	Dried Blood Sample
EDCTP	European Developing Countries Clinical Trails Partnership
EFV	Efavirenz
FNR	Fonds National de la Recherche
IeDEA	International Epidemiologic Database to evaluate AIDS
INH	Isoniazide
INNTI	Inhibiteur non nucleosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucleosidique de la transcriptase inverse
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IP	Inhibiteur de la protéase
IST	Infection sexuellement transmissible.
LPV/r	Lopinavir boosté de ritonavir
MAE	Ministère des Affaires Etrangères
NIH	National Institutes for Health
NVP	Névirapine
NVPmd	Névirapine monodose
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA.
PNLS	Programme National de Lutte contre le SIDA
PNPEC	Programme National de Prise en Charge médicale des personnes vivant avec le VIH
pWADA	Pediatric west african database to evaluate AIDS
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTME	Prévention de transmission mère-enfant du VIH/SIDA.
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Humaine Acquise
3TC	Lamivudine
TAR	Traitement antirétroviral
TDF	Tenofovir
TME	Transmission Mère-enfant.
TRAC-Rwanda	Treatment and Research AIDS centre Rwanda
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WADA	West African Database to evaluate AIDS
WHO	World Health Organisation

Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue au cours des deux dernières décennies l'une des premières causes de morbidité et de mortalité des adultes et des enfants dans le monde. Environ 14 % des décès liés au VIH dans le monde surviennent chez les enfants (1).

En dépit de l'amélioration de la couverture et de l'efficacité des interventions de Prévention de la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant (PTME) réalisées dans le monde, le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH est passé de 1,5 millions en 2001 à 3,4 millions en 2010. Le nombre de nouvelles infections chez l'enfant est estimé à 390 000 [340 000 – 450 000] dans le monde (dont 350 000 en Afrique subsaharienne) en 2010. Plus de 90 % de ces enfants vivent en Afrique subsaharienne (2).

Chez les enfants infectés, l'évolution naturelle de l'infection à VIH est particulièrement rapide et a pour conséquence une mortalité précoce et élevée. En absence de traitement antirétroviral (TAR), 52 % des enfants infectés par le VIH en Afrique décèdent avant leur deuxième anniversaire (3). En 2010, environ 250 000 enfants de moins de 15 ans sont décédés de maladies liées au VIH (2).

La prise en charge médicale de ces enfants, qui s'appuie principalement sur la prophylaxie au cotrimoxazole et les trithérapies antirétrovirales, améliore significativement la survie des enfants mais représente un défi majeur de santé publique en Afrique.

En amont de cette prise charge médicale, se présentent les défis du repérage et de l'identification des enfants exposés au VIH, de leur diagnostic VIH précoce, de l'acceptabilité sociale et de la faisabilité de ce dépistage précoce en routine. Ensuite, vient pour les praticiens, la difficulté du choix des molécules antirétrovirales de première ligne en tenant compte de l'exposition à une intervention de PTME, de la disponibilité des formulations pédiatriques et de l'adaptation de ce choix aux recommandations nationales et internationales.

Après la mise en route du TAR, se présentent en aval les défis du suivi des enfants traités dans un contexte opérationnel en vue de l'obtention et de la pérennisation de l'efficacité thérapeutique, les difficultés de prise en charge telles que l'observance et les difficultés psychosociales pour la famille. A cela s'ajoutent la pérennité de l'offre de soins, la

réention dans les programmes et l'amélioration du système de santé pour une qualité optimale de la prise en charge.

Depuis l'accès à la prise en charge antirétrovirale dans les pays du sud, la proportion des enfants traités dans le monde a augmenté, passant de 75 000 en 2005 à 456 000 en 2010. Mais l'accès aux antirétroviraux est encore faible, hétérogène et tardif en Afrique, particulièrement en Afrique de l'Ouest. En 2010, près de 21 % des enfants infectés par le VIH étaient sous TAR en Afrique subsaharienne, et seulement 9 % en Afrique de l'Ouest et du Centre (2)

Dans un essai clinique conduit en Afrique du sud, il est démontré qu'un TAR débuté précocement dans la première année de vie réduit de façon significative la mortalité chez les enfants traités tôt par les antirétroviraux, par rapport à des enfants débutant leur traitement selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2006 (4). Ainsi, depuis 2008, l'OMS recommande de traiter systématiquement par antirétroviraux tout enfant infecté par le VIH de moins de 24 mois dès que le diagnostic est fait (5), ce qui complexifie l'approche de la prise en charge.

Ces recommandations soulèvent nombre de questions de mise en œuvre opérationnelle en Afrique:

- Comment accéder précocement à la population cible des enfants infectés?
- Quelle est l'acceptabilité familiale et sociale du dépistage pédiatrique du VIH ?
- Quel traitement de première ligne proposer ? et quelles formulations pédiatriques ?
- Quelle tolérance, adhérence et réponse au traitement antirétroviral de première ligne ?
- Quel suivi du traitement mettre en place ? Quand et quels changements proposer ?
- Comment retenir les enfants dans les programmes ?
- Quelles sont les spécificités liées au contexte de prise en charge en Afrique ?

Notre travail de thèse, réalisé en Afrique de l'Ouest, illustre une recherche opérationnelle en santé publique sur les nouveaux enjeux des programmes de prise en charge pédiatrique du VIH par les antirétroviraux. Il s'articule selon trois axes essentiels : l'accès à la prise en charge, l'efficacité opérationnelle et les déterminants de la prise en charge de l'enfant infectés par le VIH.

Les données de trois projets (PEDITEST ANRS 12165, IeDEA West Africa, MONOD ANRS 12206) qui seront présentés ultérieurement, nous ont permis de répondre à quelques unes des questions spécifiques de la prise en charge opérationnelle des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest, et ont servi de base pour la rédaction de cette thèse qui s'organise en sept chapitres.

Le chapitre 1 décrit la problématique de la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH en général, notamment l'épidémiologie du VIH chez l'enfant, les recommandations internationales de l'OMS sur la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH et les enjeux opérationnels de cette prise en charge.

Le chapitre 2 présente le cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique, nos objectifs de thèse et notre contribution dans la mise en œuvre des projets.

Le chapitre 3 présente le cadre de réalisation de ce travail de thèse, notamment le Centre de Recherche Inserm U897, l'Equipe VIH, Cancer et Santé Globale dans les pays à ressources limitées, et les sites cliniques de collaboration internationale qui ont permis sa réalisation.

Dans le chapitre 4, nous explorons la problématique de l'accès aux soins de l'enfant infecté par le VIH, avec un accent marqué sur l'acceptabilité sociale du dépistage pédiatrique réalisé en routine dans la population générale, aussi bien pour la famille que pour le personnel soignant.

Le chapitre 5 présente la réponse au traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH selon leur exposition à une intervention de PTME, dans les conditions réelles de prise en charge opérationnelle en Afrique de l'ouest.

Le chapitre 6 présente les difficultés pour les mères de la prise en charge opérationnelle de l'enfant, notamment l'observance au traitement antirétroviral chez l'enfant de moins de 5 ans.

Nous terminerons par une discussion générale (chapitre 7) sur les enjeux de la prise en charge opérationnelle des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest et une conclusion.

**1. Problématique de la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH
dans le monde et en Afrique**

1.1. De l'échec de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH à l'épidémie pédiatrique du VIH en Afrique

1.1.1. Des protocoles thérapeutiques efficaces, mais un faible accès aux services de PTME.

En 2010, près de 34 millions d'adultes vivaient avec le VIH dans le monde. Parmi eux, 50 % [48 % - 53 %] étaient des femmes (2), avec environ 1 050 000 femmes de 15 ans à 49 ans qui ont été nouvellement infectées par le VIH. Cette féminisation de l'épidémie est plus préoccupante en Afrique subsaharienne, où 59 % [56 % - 63 %] des adultes (2) et 71 % des jeunes de 15 ans à 24 ans vivant avec le VIH étaient des femmes (6). Près de 1 490 000 [1 300 000 - 1 600 000] femmes vivant avec le VIH étaient enceintes, dont 1 360 000 [1 200 000 - 1 500 000] en Afrique subsaharienne (2).

En absence de traitement antirétroviral, le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME) varie entre 13 % et 48 % (7, 8) avec un risque accru en Afrique en raison des pratiques d'allaitement maternel (9).

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant a été rendue possible à partir de 1994, suite aux résultats de l'essai franco-américain multicentrique ACTG 076/ANRS 024, qui comparait l'utilisation de la zidovudine (AZT) à un placebo, réduisant le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant de 24 % à 8 % (10). A la suite de cet essai ACTG 076/ANRS 024, de nombreux essais cliniques ont été réalisés à travers le monde pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des antirétroviraux administrés selon les protocoles courts pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant, particulièrement en Afrique dans des populations en majorité allaitantes (11-17). Plusieurs protocoles thérapeutiques ont démontré leur efficacité et ont été préconisés en monothérapie, bithérapie ou trithérapie (figure 1), pouvant réduire jusqu'à deux pour cent le risque de transmission mère-enfant (18-21). Ces protocoles sont d'autant plus efficaces qu'ils sont utilisés en multithérapie. Ceci a entraîné des recommandations de l'OMS pour la PTME en 2000 (8), récemment révisées en 2009 (21)(22).

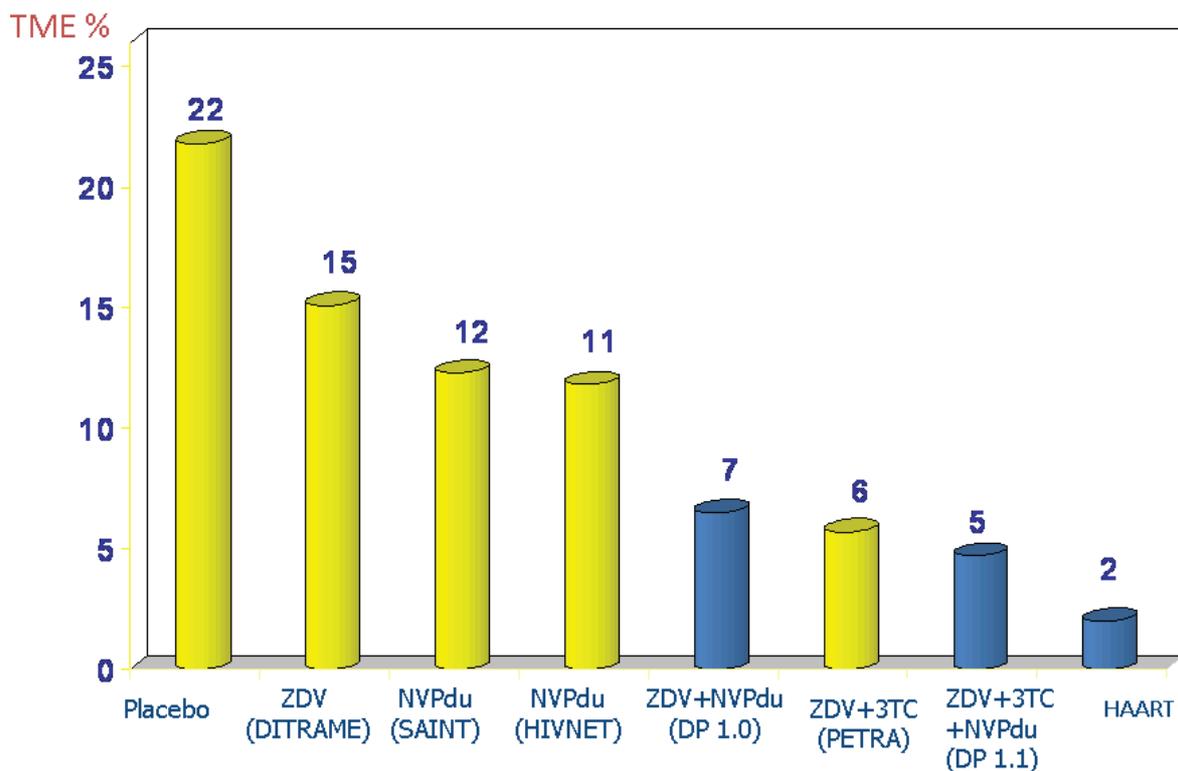


Figure 1 : Efficacité des protocoles de PTME en Afrique

Les programmes de PTME ont permis une diminution du nombre total de nouveau-nés infectés par le VIH. On estime qu'en 2010, environ 390 000 [340 000 - 450 000] enfants ont été nouvellement infectés par le VIH dans le monde, alors que ce nombre était de 500 000 [320 000 - 670 000] en 2001 (2).

En dépit de cette réduction significative, la couverture en interventions de PTME reste globalement faible. En effet, seulement 35 % des 123 000 000 gestantes dans les pays à ressources limitées ont bénéficié d'un conseil et dépistage volontaire du VIH en 2010. En Afrique subsaharienne, la couverture en dépistage VIH chez les gestantes était de 42 % en 2010. Des disparités régionales ont été observées, avec 61 % en Afrique de l'Est et du Sud, contre 25 % en Afrique de l'Ouest et du centre (figure 2). En Côte d'Ivoire, la couverture du dépistage prénatal du VIH était de 59 % et au Botswana, en Afrique du Sud, au Zimbabwe et en Zambie, elle était supérieure à 90 %. Au Tchad, en République Démocratique du Congo et au Nigéria, moins de 20 % des gestantes ont été testées pour le VIH (2).

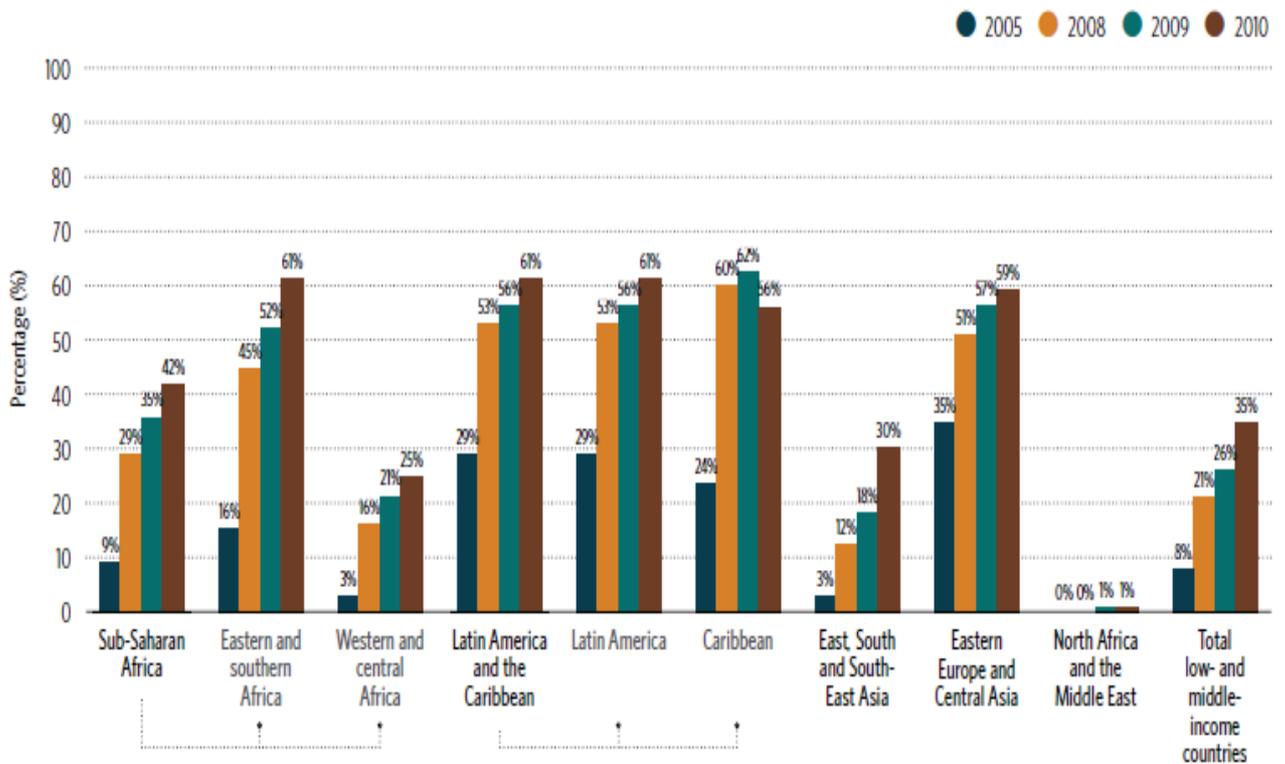


Figure 2 : Estimation du pourcentage des gestantes testées pour le VIH au cours des 12 derniers mois dans les pays à ressources limitées par région, 2005 et 2008-2010. Source: (2)

En plus de l'offre de dépistage prénatal du VIH qui est insuffisante, l'utilisation des services de santé maternelle en Afrique reste globalement faible. Environ 44 % des femmes enceintes ont assisté à 4 consultations prénatales et 47 % ont eu un accouchement assisté en 2008. Quelques pays comme l'Afrique du Sud et le Botswana assurent une forte couverture des consultations prénatales et des accouchements assistés (> 90 %), mais font figure d'exception (23).

Dans les pays à ressources limitées, la proportion des gestantes infectées par le VIH qui ont bénéficié des antirétroviraux à visée de la PTME était de 48 % [44 % - 54 %] en 2010. En Afrique subsaharienne, cette proportion a sensiblement augmentée, passant de 15 % en 2001 à 54 % en 2009 puis 50 % [45 % - 56 %] en 2010. Mais cette augmentation cache également des disparités importantes au sein des régions. En Afrique du Sud et de l'Est, la couverture des antirétroviraux pour la PTME avoisinait 64 %, alors qu'elle n'était que de 18 % en Afrique de l'Ouest et du Centre (figure 3). En Côte d'Ivoire, 66 % des femmes enceintes avaient reçu des antirétroviraux recommandés pour la PTME. Certains pays comme le Nigeria, le Tchad, la République Démocratique du Congo ont encore des taux de couverture très bas, de moins de 10 % (2).

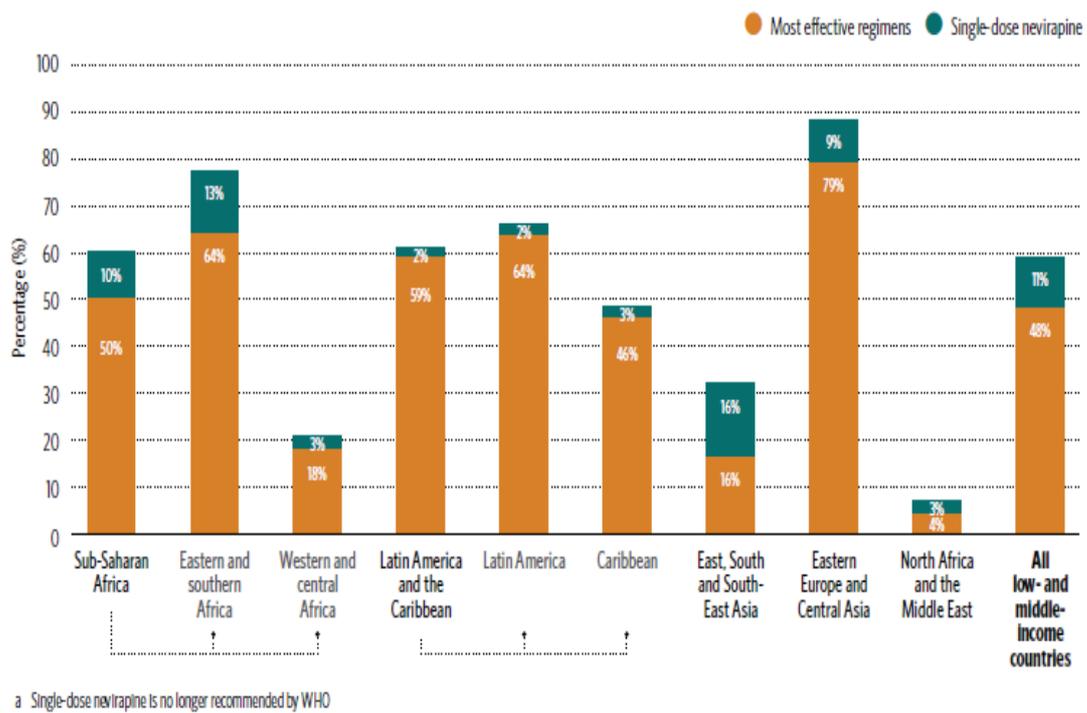


Figure 3 : Couverture des antirétroviraux pour la PTME en 2010: schémas les plus efficaces et dose unique de névirapine. Source: (2)

En ce qui concerne les enfants nés de mères infectées par le VIH, la proportion des enfants qui ont bénéficié d'une prophylaxie antirétrovirale à la naissance est passée de 11 % en 2005 à 35 % en 2009, puis à 42 % en 2010 dans les pays à ressources limitées. En Afrique subsaharienne, elle est passée de 10 % en 2005 à 43 % en 2010 (figure 4). En Afrique de l'Ouest et du Centre, elle est restée inférieure à 15 % en 2010 (2). Ceci suppose que près de 85 % des enfants nés de mères infectées par le VIH dans cette région n'ont pas reçu une prophylaxie complète pour la PTME et sont à risque d'infection à VIH.

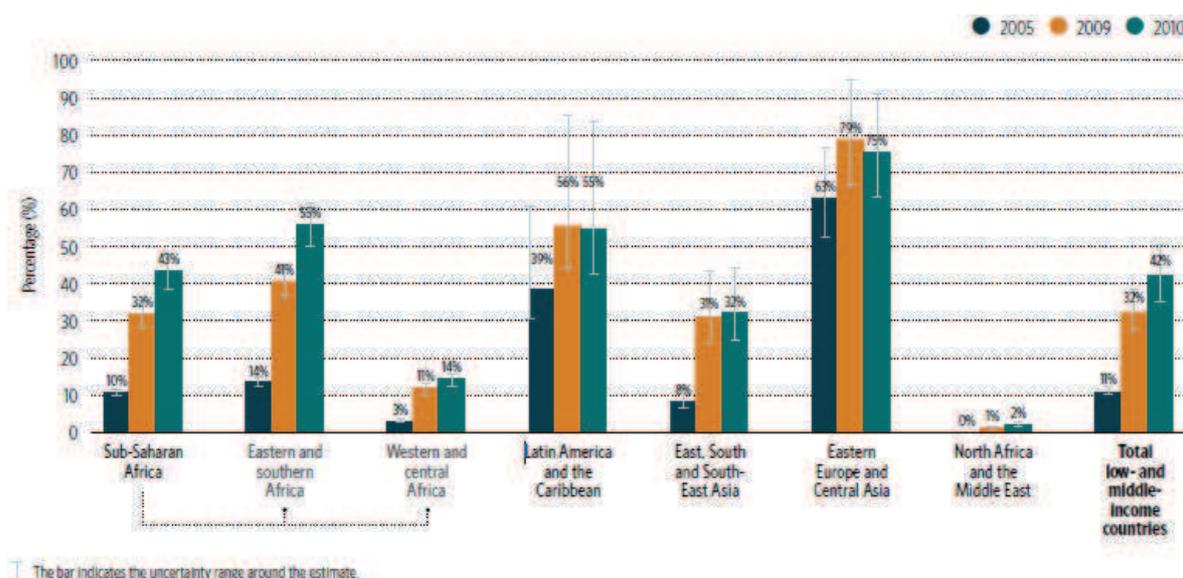


Figure 4 : Pourcentage des enfants nés de mères infectées par le VIH ayant reçu des antirétroviraux pour la PTME à la naissance en 2005, 2009 et 2010. Source: (2)

1.1.2. Les recommandations de l'OMS pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Depuis 2009, l'OMS recommande (21, 22) :

- Un début plus précoce du traitement antirétroviral pour un nombre plus important de femmes enceintes infectées par le VIH afin que ce traitement bénéficie à la santé de la mère et permette en même temps de prévenir la transmission du VIH à l'enfant au cours de la grossesse. Le tableau 1 présente les critères d'éligibilité pour le traitement antirétroviral et pour la prophylaxie antirétrovirale chez les femmes enceintes infectés par le VIH.

Chez les femmes enceintes dont le statut VIH est confirmé, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral pour leur propre santé chez toutes les femmes enceintes dont le nombre de CD4 est ≤ 350 cellules/mm³, quel que soit le stade clinique de l'OMS ; et chez toutes les femmes enceintes dont le stade clinique de l'OMS est 3 ou 4, quel que soit le nombre de leurs CD4.

Tableau 1 : Critères d'éligibilité pour le traitement antirétroviral (TAR) et pour la prophylaxie antirétrovirale chez les femmes enceintes infectées par le VIH.

Stade clinique OMS	CD4 non disponibles	CD4 disponibles	
		CD4 \leq 350 cellules/mm ³	CD4 \geq 350 cellules/mm ³
Stade 1	Prophylaxie antirétrovirale	TAR*	Prophylaxie antirétrovirale
Stade 2	Prophylaxie antirétrovirale	TAR	Prophylaxie antirétrovirale
Stade 3	TAR	TAR	TAR
Stade 4	TAR	TAR	TAR

* TAR : traitement antirétroviral ;

- De fournir pour une période plus longue une prophylaxie antirétrovirale aux femmes enceintes infectées par le VIH qui n'ont pas besoin de TAR pour leur propre santé. Cela permettrait de réduire le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Deux options sont proposées, chacune devant commencer de façon plus précoce pendant la grossesse, à 14 semaines ou dès que possible par la suite.
- De fournir des antirétroviraux à la mère ou à l'enfant pour réduire le risque de transmission du VIH au cours de l'allaitement maternel. Le tableau 2 synthétise les stratégies de prophylaxie pour la PTME recommandées par l'OMS.

Ces recommandations distinguent clairement celles pour les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont besoin d'un TAR pour leur propre santé, de celles pour les femmes enceintes n'ayant pas besoin de traitement pour elles-mêmes.

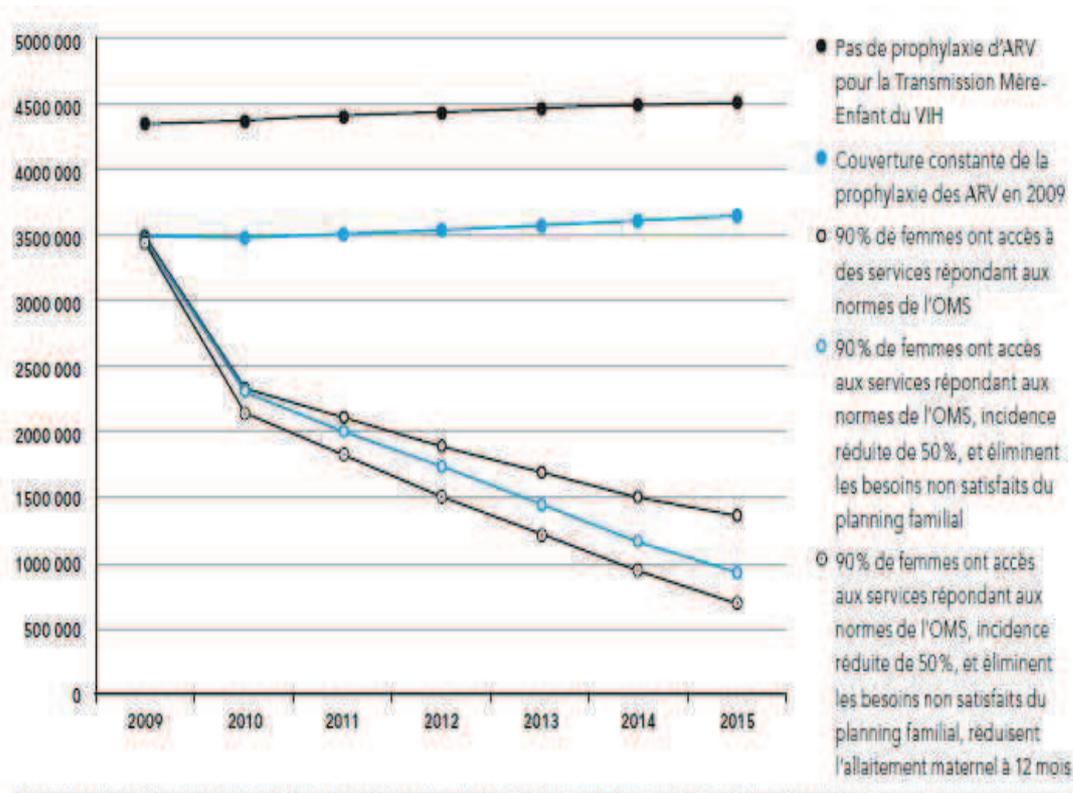
Tableau 2 : Stratégies recommandées par l’OMS pour la PTME en 2009

Options	Mère	Nourrisson allaité au sein	Nourrisson qui n’est pas allaité au sein
Option A : AZT maternel	<p>AZT prénatal (à partir de 14 semaines de grossesse) NVPmd au début du travail d’accouchement* AZT + 3TC au cours du travail d’accouchement* AZT + 3TC pendant 7 jours après l’accouchement*</p> <p>*Il n’est pas nécessaire de donner la NVPmd et l’AZT + 3TC si la mère a reçu plus de 4 semaines d’AZT au cours de la grossesse</p>	Administration quotidienne de NVP à partir de la naissance et jusqu’à une semaine après l’arrêt de toute exposition au lait maternel	AZT ou NVP pendant 6 semaines
Option B : prophylaxie maternelle par 3 ARV	<p>Association de trois ARV dès la 14^{ème} semaine de grossesse et jusqu’à une semaine après la fin de l’exposition au lait maternel AZT + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + ABC AZT + 3TC + EFV TDF + 3TC + EFV</p>	Administration quotidienne de NVP à partir de la naissance jusqu’à 6 semaines	AZT ou NVP pendant 6 semaines

AZT : Zidovudine ; 3TC : Lamivudine ; NVPmd : Névirapine monodose ; ABC : Abacavir ; LPV/r : Lopinavir boosté de Ritonavir ; EFV : efavirenz ; TDF : Tenofovir

1.1.3. L’élimination virtuelle de la transmission du VIH de la mère enfant.

En 2009, l’ONUSIDA a lancé un appel pour promouvoir l’élimination quasi totale de la transmission du VIH de la mère à l’enfant à l’horizon 2015, par une réduction des taux de TME à moins de 5 % dans les pays à ressources limités. En effet, la transition des protocoles de PTME passant de la névirapine en dose unique à des combinaisons d’antirétroviraux offre la perspective de l’élimination du VIH pédiatrique, à condition que ces protocoles soient offerts à toutes les femmes enceintes infectées par le VIH (figure 5). Les stratégies thérapeutiques recommandées par l’OMS peuvent réduire à moins de 1 % le risque de TME du VIH et améliorent la survie maternelle (14, 24).



Source : Mahy M, Stover J, Kiragu K, et al. What will it take to achieve virtual elimination of mother-to-child transmission of HIV? An assessment of current progress and future needs. *Sex Trans Infect (Suppl)* 2010.

Figure 5 : L'élimination virtuelle de la transmission du VIH de la mère à l'enfant est possible. Estimation des nouvelles infections au VIH chez les enfants de 0 à 14 ans : des scénarii différents pour 25 pays.

Afin de garantir l'obtention de résultats et de contrôler les progrès réalisés pour atteindre cet objectif, un plan de mise en œuvre pour l'élimination de la TME (25) a été élaboré, définissant trois objectifs audacieux à réaliser d'ici 2015 dans dix des 22 pays comptant le plus de femmes enceintes infectées par le VIH:

- parvenir à une couverture d'au moins 80 % en termes de traitement antirétroviral pour la PTME;
- fournir un traitement antirétroviral à au moins 50 % des femmes enceintes séropositives éligibles à un traitement pour leur propre santé en accord avec les directives de l'OMS de 2010;
- et réduire de 50 % les besoins actuels non satisfaits de planification familiale chez toutes les femmes infectées désireuses de limiter leur fécondité (26).

1.1.4. Des objectifs d'élimination de la transmission mère-enfant du VIH à la réalité opérationnelle en Afrique

Bien que l'efficacité des stratégies thérapeutiques pour la PTME ait été démontrée, l'atteinte de ces objectifs reste en suspens, surtout en raison de la performance des systèmes de santé dans les pays à ressources limités, et de leur capacité à adopter et à mettre en œuvre les recommandations de l'OMS pour la PTME.

L'approche globale de la PTME comprend la prévention primaire du VIH chez les femmes en âge de procréer, la prévention des grossesses non désirées chez les femmes séropositives, la PTME par la mise à disposition des services de traitement, de prise en charge et de soutien appropriés pour les femmes séropositives, leurs enfants et leurs familles.

La prévention de nouvelles infections et la satisfaction des besoins en planification familiale chez les femmes séropositives en âge de procréer font encore l'objet d'une attention limitée, en raison d'une absence d'orientation claire et de ressources appropriées. La plupart des programmes se sont concentrés en priorité sur le paquet minimum d'activités de PTME qui comprend le conseil et le dépistage volontaire pour la mère, la prophylaxie ou le traitement par les antirétroviraux, le conseil pour l'alimentation de l'enfant et le suivi post-natal (27).

L'application des recommandations de l'OMS 2009 nécessite un accès à la numération des CD4, afin d'analyser l'éligibilité des gestantes séropositives à recevoir un traitement antirétroviral pour leur propre santé. En 2010, 45 % des gestantes infectées par le VIH dans le monde avaient bénéficié d'une évaluation de leur éligibilité pour l'accès au traitement antirétroviral, soit par des critères cliniques soit par des critères immunologiques. Parmi elles, seulement 30 % ont eu accès à une numération des CD4, versus 37 % en 2009 et 24 % en 2008 (2).

En Afrique du Sud (28), malgré la couverture élevée en services de santé maternelle, le quart des gestantes infectées par le VIH en 2007 n'avaient pas bénéficié de la dose unique de névirapine, la plus simple des stratégies de PTME. Les principales raisons étaient liées soit au système de santé (non disponibilité des conseillers pour le dépistage prénatal, ruptures de stock des kits de dépistage, des formulaires de consentement ou des comprimés de névirapine, absence du conseil post-test avant l'accouchement, instruction incorrecte sur la posologie de la névirapine), soit au comportement des gestantes infectées par le VIH (refus de prendre les résultats par peur de la maladie, perte du comprimé de névirapine,

oubli du comprimé de névirapine, refus de prendre le comprimé de névirapine par déni de la maladie).

Les études qui ont modélisé l'effet des antirétroviraux pour la PTME en prenant en compte la performance du système de santé ont montré que plus le système de santé a une faible performance, plus les taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant sont élevés (29). Les échecs observés dans chaque séquence de la cascade de la PTME augmenteraient le risque cumulé de transmission du VIH de la mère à l'enfant et pourraient compromettre l'atteinte de l'objectif de l'élimination du VIH pédiatrique. Lorsque la performance varie à chaque étape de la cascade de la PTME, l'échec dans les débuts de la cascade (comme un faible accès aux services de consultation prénatale ou aux services de conseil et de dépistage volontaire) a un impact plus élevé sur les taux de transmission mère-enfant du VIH que l'accès aux traitements antirétroviraux (29-31).

En outre, la décentralisation des services de santé primaire est lente dans les pays africains et doit s'accompagner d'une délégation de responsabilités et de pouvoir aux équipes de gestion infranationale. Dans certains pays, seul les médecins sont habilités à prescrire les antirétroviraux (cas du Burkina Faso, avec une densité de 0,49 médecins pour 10 000 habitants). Le nombre de prescripteurs reste globalement très insuffisant par rapport à la demande en prescription des antirétroviraux. Plusieurs études ont montré que la délégation des tâches était bénéfique pour la prise en charge des patients infectés par le VIH (32-37). En Ouganda, la délégation des tâches des médecins aux infirmiers ou aux auxiliaires de pharmacie permettrait d'économiser 90 ETP¹ de médecin, soit 4,1 % de l'effectif national des médecins, soit 0,3 ETP de médecins pour 100 000 habitants (38).

Le plan d'élimination du VIH pédiatrique vient se mettre en œuvre dans un contexte général de faiblesse des revenus des populations, d'enclavement des zones rurales, d'insuffisance des ressources humaines (39-41) et matérielles en santé (42, 43), des circuits d'approvisionnement en intrants et médicaments pour la PTME encore fragiles. Le renforcement du système de santé et l'amélioration de la qualité des soins semblent incontournables pour l'atteinte de cet objectif.

A côté du défi de la faiblesse des systèmes de santé en Afrique, se posent également de nombreuses questions de prise en charge clinique de ces gestantes, notamment sur l'observance du TAR au cours de la grossesse (44), les résistances aux antirétroviraux (45), les comorbidités avec la tuberculose, la syphilis, les hépatites B et C, le paludisme, les

¹ Equivalent temps plein de travail

infections à Papillomavirus et leurs impacts sur la transmission du VIH de la mère à l'enfant et sur la survie ultérieure des nourrissons exposés.

Enfin, le financement de la riposte au VIH, qui pourrait être une responsabilité partagée, est encore très fragile. Peu de pays en Afrique sub-saharienne ont atteint les résolutions d'Abuja relatives à l'investissement pour la santé (46). L'Afrique est quasi-dépendante envers les donateurs pour l'obtention des traitements antirétroviraux (figure 6) (47).

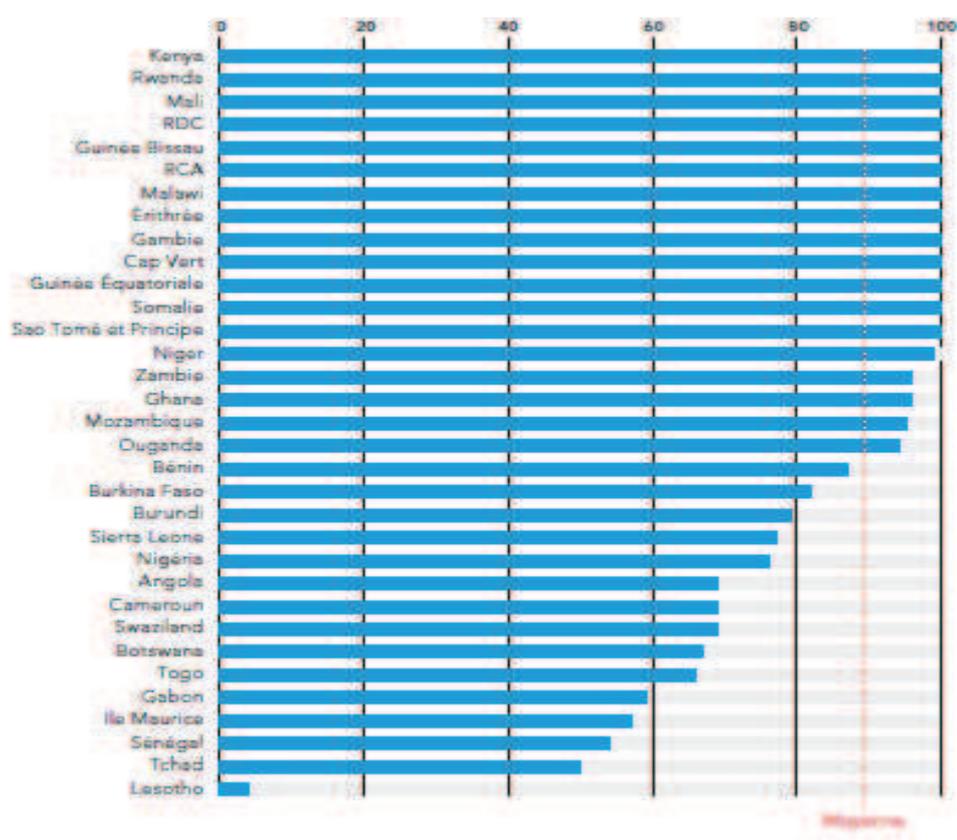
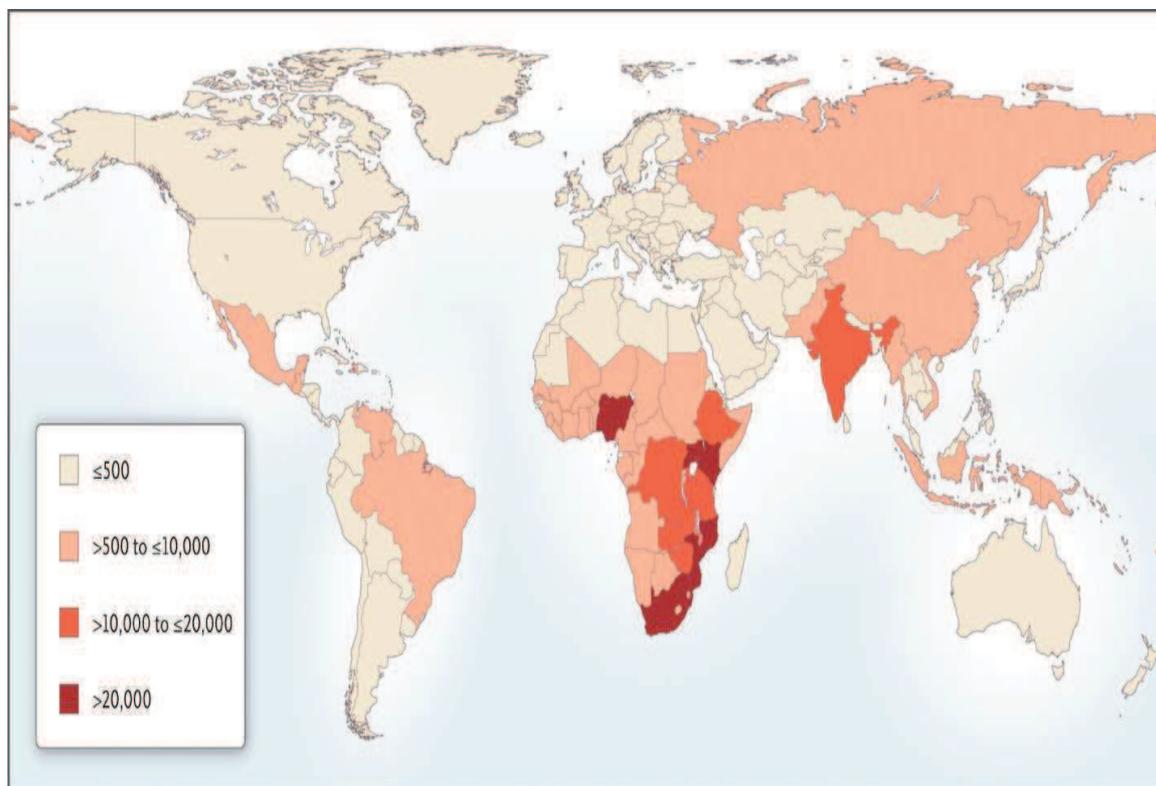


Figure 6 : Dépendance de l'Afrique envers les donateurs pour l'obtention des traitements antirétroviraux : Pourcentage des coûts des traitements antirétroviraux supportés par les donateurs internationaux. Source: (47)

1.1.5. L'ampleur de l'épidémie du VIH pédiatrique dans le monde et en Afrique

Selon l'UNICEF, chaque jour près de 1 000 enfants de moins de 15 ans contractent le VIH dans le monde (48). Le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH dans le monde est passé de 1,5 millions [1,3 M – 1,9 M] en 2001 à 3,4 millions [3,0 M - 3,8 M] en 2010. En Afrique, ce nombre a été estimé à 3,1 millions [2,8 M -3,5 M] en 2010. Environ 390 000 nouvelles infections à VIH (dont 350 000 en Afrique) sont survenues chez l'enfant

en 2010 (2). Près de 90 % de ces enfants infectés par le VIH vivent en Afrique subsaharienne.



Source : Lallemand M et al. N Engl J Med 2011;365:581-583

Figure 7 : nombre de nouvelles infections à VIH chez les enfants, 2009.

En 2010, l'OMS a estimé que 250 000 [220 000 – 290 000] enfants de moins de 15 ans étaient décédés de maladies associées au VIH dans le monde, dont 230 000 [200 000 – 260 000] en Afrique subsaharienne (figure 7) (2). Environ 4 % de décès chez les enfants de moins de 5 ans sont imputables au VIH en Afrique (49), mais cette mortalité pourrait aller jusqu'à 50 % dans les pays les plus touchés comme l'Afrique du Sud (23).

Plusieurs facteurs contribuent à élever la mortalité chez les enfants infectés par le VIH (50, 51). L'évolution naturelle du VIH/SIDA est particulièrement fulgurante chez les enfants (52).

En effet, en l'absence de toute intervention antirétrovirale dans les pays à ressources limitées, les taux de mortalité varient entre 45 % et 59 % au cours des deux premières années de vie, comparativement à 10 % à 20 % dans les pays développés (51, 53-55). En Afrique, la mortalité des enfants infectés par le VIH est dramatiquement élevée et précoce,

atteignant 35 % à l'âge de 12 mois et 52 % à deux ans (3). Elle est d'autant plus élevée que les enfants sont infectés tôt (51, 54, 56).

Cette surmortalité des enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées est souvent liée aux infections récurrentes sévères (en particulier les infections respiratoires), aux diarrhées, à la malnutrition, à une immunité faible, au sous type de VIH-1, à une charge virale élevée, aux comorbidités VIH/tuberculose et VIH/Paludisme, à la pauvreté et à l'accès limité aux soins de qualité (49, 57-71).

A cela, s'ajoutent les facteurs comme le décès maternel et le sevrage précoce qui augmentent la mortalité chez ces enfants (3, 51, 71, 72).

Tous ces arguments contribuent à justifier la nécessité d'un traitement antirétroviral précoce chez l'enfant, qui est lui-même conditionné par l'accès au diagnostic précoce du VIH.

1.2. Etat actuel des connaissances sur la prise en charge du VIH chez l'enfant en Afrique

1.2.1. Le diagnostic biologique de l'infection à VIH chez l'enfant

Le diagnostic biologique est indispensable pour confirmer une infection à VIH. Chez l'enfant avant l'âge de 18 mois, il repose sur des techniques virologiques sophistiquées en raison de la persistance des anticorps maternels. En effet, au cours de la grossesse, il y a un passage passif des anticorps maternels anti-VIH à l'enfant à travers le placenta (figure 8). Ces anticorps disparaissent au fil du temps (séroconversion), généralement entre 6 et 12 mois, mais peuvent persister jusqu'à l'âge de 18 mois (73, 74). La figure 8 présente l'évolution des anticorps anti-VIH chez l'enfant né de mère infectée par le VIH.

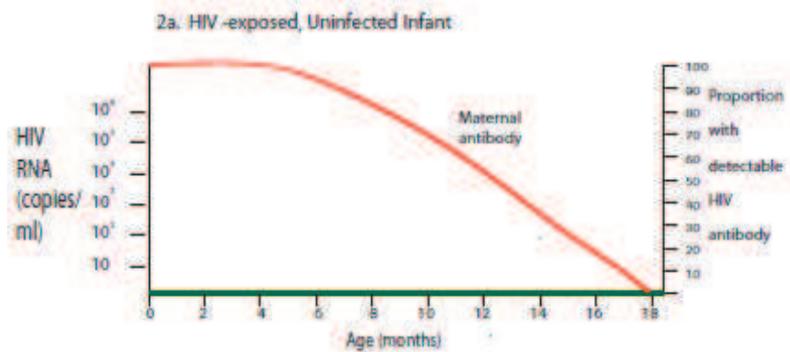


Figure 8a : Anticorps maternels anti-VIH chez l'enfant exposé mais non infecté

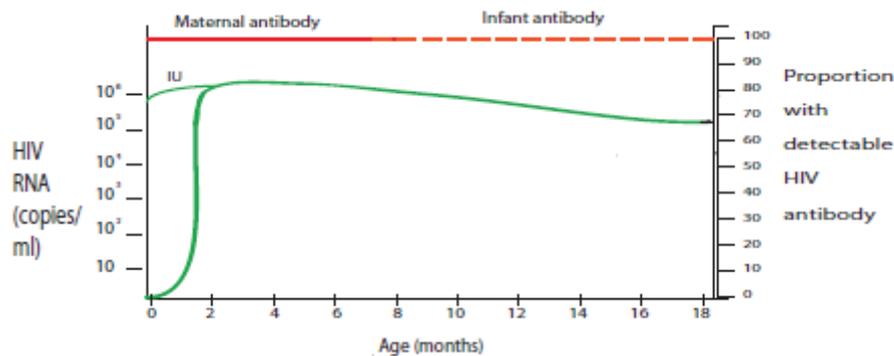


Figure 8b : Anticorps maternels anti-VIH chez l'enfant infecté pendant la grossesse ou l'accouchement

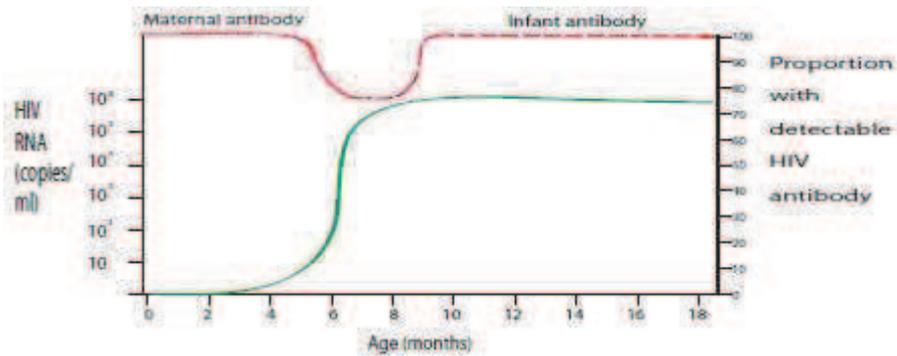


Figure 8c : Anticorps maternels anti-VIH chez l'enfant infecté pendant l'allaitement

Figure 8 : Evolution des Anticorps maternels anti-VIH chez l'enfant né de mère infectée par le VIH.

Sources : (75)

Sur cette base, deux types d'outils de diagnostic sont en général utilisés chez l'enfant : les tests virologiques (la culture du VIH dans les lymphocytes, l'antigénémie P24, la Polymérase Chain Reaction (PCR)) utilisés pour un dépistage avant l'âge de 18 mois et les tests sérologiques (les tests rapides, le test ELISA, et le Western Blot) souvent utilisés après l'âge de 18 mois.

La PCR est la méthode la plus utilisée pour le diagnostic des nourrissons de moins de 18 mois, mais aussi pour la surveillance thérapeutique (mesure de la charge virale PCR-ARN). On préfère souvent la PCR-ADN pour le diagnostic pédiatrique précoce à la PCR-ARN pour plusieurs raisons : elle requiert du sang total qui est plus facile à obtenir que le plasma ; elle est plus sensible que la PCR-ARN lorsque la mère et/ou l'enfant ont bénéficié des antirétroviraux pour la PTME (76-79).

1.2.2. Recommandations de l'OMS sur le diagnostic VIH pédiatrique

Par rapport au dépistage du VIH de l'enfant, les recommandations de l'OMS de 2008 sont fonction de la population cible (80).

- Chez les nourrissons bien portants avec une exposition au VIH inconnue, il est fortement recommandé d'interroger la mère sur toute exposition au VIH pour TOUS les nourrissons.
- Chez les nourrissons bien portants avec une exposition au VIH inconnue mais dans une zone de forte prévalence ($> 1\%$), il est recommandé d'assurer le dépistage à la mère et au nourrisson de moins de six semaines, au 1^{er} contact avec le système de santé.

- Chez les nourrissons exposés au VIH, le dépistage virologique est fortement recommandé précocement, c'est-à-dire à partir de quatre à six semaines de vie.
- Chez les nourrissons présentant tous les signes ou symptômes évocateurs de l'infection à VIH, il faut faire un dépistage urgent (à l'initiative du soignant).

1.2.3. L'accès au diagnostic précoce du VIH chez l'enfant en Afrique

En Afrique subsaharienne, seulement le tiers des enfants éligibles accèdent au traitement antirétroviral, en particulier à cause des difficultés opérationnelles d'accès au diagnostic pédiatrique précoce du VIH. En Afrique de l'Ouest et du Centre, la couverture du diagnostic précoce était encore très faible en 2008, estimée à moins de 10 % (figure 9).

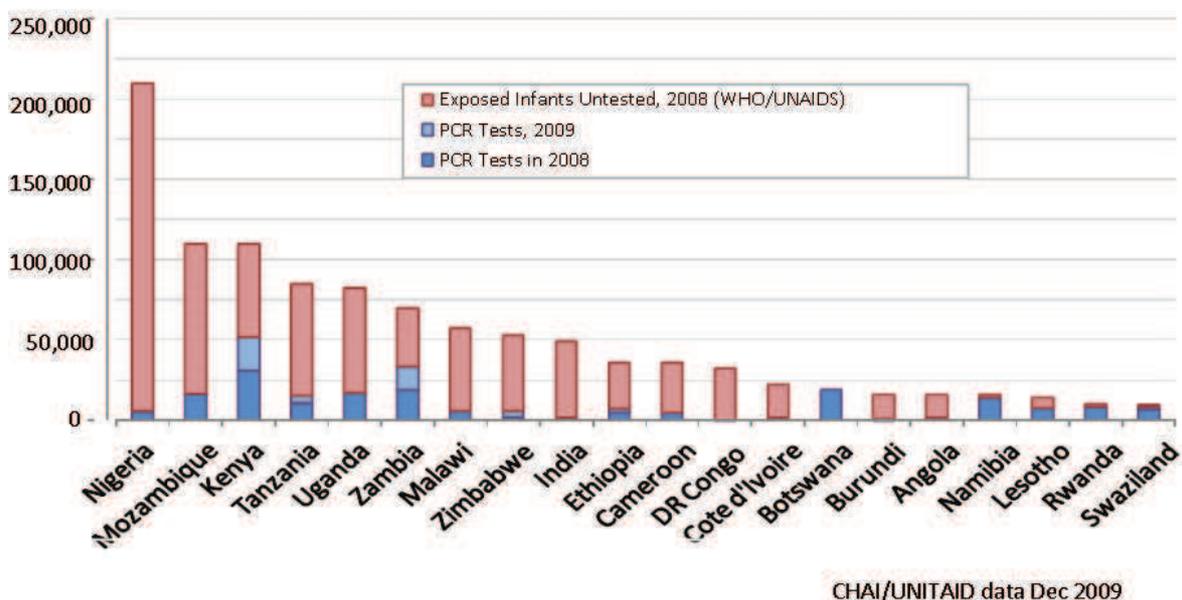


Figure 9 : Nombre d'enfants nés de mères infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées ayant bénéficié d'un diagnostic précoce en 2008.

Depuis, des progrès importants ont été réalisés dans l'accès au diagnostic précoce dans les pays à ressources limitées, mais ils demeurent encore insuffisants. En 2010, 28 % [24 % - 30 %] des enfants nés de mères infectées par le VIH ont bénéficié d'un diagnostic précoce au cours des deux premiers mois de vie (2) contre seulement 6 % [5 % - 7 %] en 2009 (27).

Des disparités géographiques sont également importantes. Parmi les pays prioritaires pour l'élimination de la TME, certains ont atteint des taux de couverture du dépistage précoce supérieurs à 50 % en 2010. C'est le cas par exemple du Lesotho (78 %), de l'Afrique du Sud (68 %), du Kenya (64 %) et de la Namibie (62 %). Cependant cette couverture reste

très faible en Afrique de l'Ouest, notamment au Burkina Faso (7 %), au Mali (13 %) et en Côte d'Ivoire (36 %)(2).

La faible couverture du diagnostic précoce du VIH observée en Afrique de l'Ouest est liée à plusieurs difficultés opérationnelles, imposées par la nécessité :

- d'avoir un diagnostic virologique chez les enfants de moins de 18 mois (73, 79, 81, 82),
- de disposer en permanence du matériel et des intrants pour le dépistage pédiatrique (83),
- d'intégrer le diagnostic précoce du VIH de l'enfant dans le paquet minimum des activités de santé infantile (84-86),
- d'avoir un personnel de santé qualifié, suffisant et formé à ce sujet (87-89),
- d'organiser le repérage et l'identification des enfants exposés au VIH, notamment les mécanismes de référence et contre référence entre les services de PTME, les services de prise en charge pédiatrique (consultation, hospitalisation, vaccination, pesée), les services de conseil et dépistage volontaire et de prise en charge des parents et les laboratoires d'analyses biomédicales (90-92),
- de repeter les tests de dépistage en cas de durée prolongée de l'allaitement maternel en Afrique, et d'attendre le sevrage pour avoir le statut définitif de l'enfant (93),
- et de faire accepter le dépistage pédiatrique précoce du VIH par les parents (94-96).

1.2.4. L'utilisation du DBS pour le dépistage pédiatrique précoce du VIH

Depuis quelques années, l'utilisation du Dried Blood Spot (DBS) a révolutionné la décentralisation du diagnostic précoce du VIH dans beaucoup de pays, tout en limitant le nombre de laboratoires de référence à équiper et à former. En effet, il est aujourd'hui techniquement possible de prélever quelques gouttes de sang de l'enfant dans du papier buvard et de l'acheminer dans le laboratoire de référence sans exigence d'un matériel particulier (par exemple de la carboglace), ni de délai de conservation. En général, cinq gouttes de sang capillaire recueillies au niveau du talon de l'enfant sont déposées sur un papier buvard.

Plusieurs études ont montré que la réalisation des PCR sur DBS comme support d'échantillon avait une sensibilité et une spécificité comparable à la réalisation des PCR

avec des méthodes conventionnelles (97-103). Il est également démontré que la manipulation des échantillons de DBS présente peu de risque de contamination croisée entre les échantillons (104, 105).

L'utilisation du DBS a permis d'augmenter très rapidement dans les zones rurales de l'Afrique le nombre de nourrissons nés de mères infectées par le VIH qui ont bénéficié d'un diagnostic précoce. Plusieurs études l'ont recommandé comme stratégie simple, abordable et faisable à l'échelon national (95, 99, 106, 107). Des programmes nationaux s'organisent progressivement dans sa mise en place comme stratégie nationale, comme au Rwanda, en Ouganda ou en Côte d'Ivoire, afin d'améliorer la couverture nationale.

Malgré ces progrès, les principales difficultés observées dans la mise en œuvre à large échelle du diagnostic précoce du VIH sur DBS demeurent d'ordre logistique et social, avec notamment l'organisation du système d'approvisionnement des intrants, du système d'acheminement des échantillons, les longs délais de rendu des résultats par les laboratoires de référence et le taux de non retour des mères pour les résultats de leurs enfants encore très élevé (95, 106).

1.2.5. L'accès et l'efficacité de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez l'enfant infecté par le VIH en Afrique (Article 1)

La prophylaxie par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est une des composantes essentielles du paquet minimum de prise en charge de l'enfant infecté par le VIH recommandé depuis 2000. Un essai clinique conduit en Zambie a démontré l'efficacité du cotrimoxazole dans l'amélioration de la survie de l'enfant infecté par le VIH avec une réduction du risque de décès de 43 % chez les enfants traités par le cotrimoxazole par rapport aux enfants traités par un placebo. Il est également démontré son rôle dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme et aux infections respiratoires sévères, et la réduction de la fréquence des hospitalisations chez les enfants infectés par le VIH (56, 108-114).

Les principaux facteurs prédictifs de la mortalité chez les enfants infectés par le VIH, traités par le cotrimoxazole sont : l'âge inférieur à 12 mois, la malnutrition (z-score poids pour âge < - 3), une baisse des CD4 à moins de 14 %, une baisse du taux d'hémoglobine à moins de 8 g/dl, l'hospitalisation pour une infection sévère et le décès maternel (61, 71, 110, 115).

L'OMS recommande ainsi la prophylaxie précoce des infections opportunistes par le cotrimoxazole à tous les enfants exposés au VIH dès l'âge de six semaines (116, 117), jusqu'à la détermination finale du statut VIH de l'enfant. Elle sera arrêtée chez les enfants non infectés et poursuivie chez les enfants dont l'infection est confirmée.

Malgré l'existence des recommandations internationales et nationales sur la prophylaxie au cotrimoxazole et le fait qu'il soit peu coûteux (118), efficace (109-111), largement disponible et facile à administrer, l'OMS estime que seulement 8 % des enfants exposés avaient débuté cette prophylaxie au cours des deux premiers mois de vie en 2008, 13 % [11 % - 14 %] en 2009 et 23 % [19 % - 24 %] en 2010 (2).

Les principales barrières à l'accès au cotrimoxazole identifiées étaient l'absence d'orientation claire sur le passage à l'échelle de la mise en œuvre de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez les enfants, la faible intégration des services de PTME dans les services de santé maternelle et infantile et les difficultés de repérage et d'identification des enfants exposés au VIH (114, 117, 119).

1.2.6. L'accès, la réponse au traitement antirétroviral et ses déterminants chez l'enfant infecté par le VIH en Afrique (Article 1)

Dans les pays à ressources limitées, l'accès au traitement antirétroviral chez l'enfant se fait encore avec un retard considérable par rapport à l'adulte. Le nombre d'enfants traités par les antirétroviraux a augmenté de 29 %, passant de 354 000 en 2009 à 456 000 en 2010 (tableau 3). Mais ces enfants représentent seulement 23 % [20 % - 25 %] des deux millions d'enfants ayant besoin des antirétroviraux pour le traitement dans le monde, alors que 51 % [48 % - 54 %] des adultes éligibles y accèdent.

Tableau 3 : Nombre d'enfants de 0 à 14 ans et d'adultes traités par les antirétroviraux dans les pays à ressources limitées, par région, en décembre 2010.

Geographical region	Number of children receiving antiretroviral therapy, December 2010	Estimated number of children needing antiretroviral therapy, 2010 [range]	Antiretroviral therapy coverage among children, December 2010 [range] ^b	Antiretroviral therapy coverage among adults, December 2010 [range] ^b
Sub-Saharan Africa	387 500	1 840 000 [1 600 000-2 100 000]	21% [19-24%]	55% [52-58%]
Eastern and southern Africa	337 200	1 290 000 [1 100 000-1 400 000]	26% [23-29%]	62% [59-65%]
Western and central Africa	50 200	550 000 [480 000-630 000]	9% [8-11%]	35% [33-38%]
Latin America and the Caribbean	16 300	41 400 [34 000-50 000]	39% [32-48%]	64% [58-74%]
Latin America	13 600	30 600 [25 000-38 000]	44% [36-55%]	65% [58-75%]
Caribbean	2 700	10 800 [8 700-13 000]	25% [21-31%]	64% [57-70%]
East, South and South-East Asia	43 800	113 000 [84 000-140 000]	39% [30-52%]	39% [37-43%]
Europe and Central Asia	7 500	11 400 [10 000-13 000]	65% [55-71%]	22% [19-25%]
North Africa and the Middle East	840	18 500 [12 000-25 000]	5% [3-7%]	10% [8-14%]
All low- and middle-income countries	456 000	2 020 000 [1 800 000-2 300 000]	23% [20-25%]	51% [48-54%]

Note: some numbers do not add up because of rounding.

a For an explanation of the methods used, see the explanatory notes for Annex 4 and 5, and Box 5.9.

b The coverage estimate is based on the unrounded numbers of people receiving and needing antiretroviral therapy.

Source: (2)

En Afrique subsaharienne, la couverture en antirétroviraux chez les enfants est restée stable, passant de 20 % [17 % - 22 %] en 2009 à 21 % [19 % - 24 %] en 2010. En Afrique de l'Ouest et du Centre, bien que le nombre des enfants traités ait augmenté de 41 000 à 50 000 enfants entre 2009 et 2010, la couverture en antirétroviraux est restée très faible, estimée à 10 % [8 % -11 %] en 2009 et à 9 % [8 % -11 %] en 2010 (tableau 3) (2).

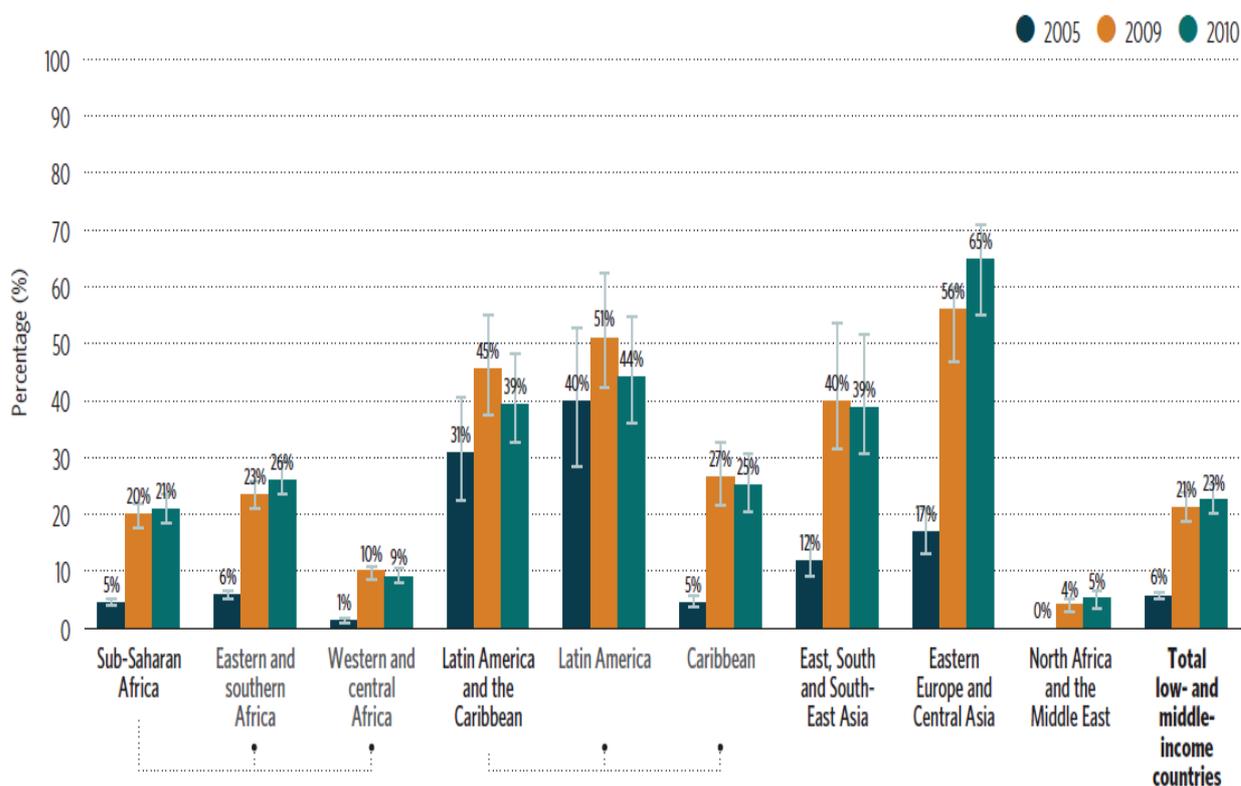


Figure 10 : Pourcentage des enfants vivant avec le VIH ayant reçu des antirétroviraux pour leur traitement dans les pays à ressources limitées en 2005, 2009 et 2010. Source: (2)

Du point de vue de la réponse au traitement antirétroviral, la plupart des études sur la prise en charge antirétrovirale de l'enfant infecté par le VIH en Afrique rapportent une mortalité élevée et précoce dans les six premiers mois après la mise en route du traitement antirétroviral (4, 67, 120-124).

En effet, les enfants qui ont une chance d'accéder au traitement antirétroviral sont en routine traités tardivement, à un âge avancé (\geq cinq ans en médiane) et à un stade déjà très avancé de la maladie (67, 122, 123, 125), avec un pourcentage de CD4 médian entre 6 % et 15 %, et souvent malnutris (121, 122, 124, 126).

Cette surmortalité précoce est plus fréquente chez les enfants très immunodéprimés par rapport aux enfants les moins immunodéprimés (121, 124, 127, 128). Elle peut être liée au syndrome de reconstitution immunitaire, déjà décrit en Thaïlande (129) et en Afrique du Sud (130), qui serait contrôlé avec une prise en charge plus précoce à un stade moins immunodéprimé.

A cela s'ajoutent d'autres déterminants de la mortalité comme la charge virale élevée à la mise sous traitement (122), le régime thérapeutique de première ligne en mono ou bithérapie (125), l'âge (121, 131), le faible taux d'hémoglobine (121, 124, 132) et le lieu

de prise en charge (milieu rural, niveau intermédiaire et périphérique du système de santé) (133, 134).

Les principales causes de décès rapportées dans les études sur les enfants traités par les antirétroviraux sont les diarrhées, les pneumopathies (tuberculose, infection à pneumocystis jiroveci, pneumonie) et la septicémie (4, 120, 123, 128).

Cependant, malgré une prise en charge tardive et une mortalité précoce, plusieurs études en Afrique ont rapporté une bonne réponse clinique (135-137), immunologique (4, 138, 139) et un taux de succès virologique de l'ordre de 70 % à 80 % entre 6 mois et 24 mois après le début du traitement antirétroviral (120, 123, 140).

Le niveau d'immunodépression à la mise sous traitement joue un rôle important. En effet, chez les enfants traités par antirétroviraux à Abidjan, la mortalité était considérablement réduite après la mise en route du traitement par rapport à l'absence du traitement, mais dépendait aussi fortement du niveau de CD4 initial. Après 18 mois de traitement antirétroviral chez des enfants ayant débuté leur traitement à un âge médian de 6,5 ans, la probabilité de survie étaient de 72,8 % pour les enfants avec des CD4 < 5 % et de 97,8 % pour ceux avec des CD4 \geq 5 % ($p < 0,001$) (135). L'efficacité clinique initiale est maintenue à long terme, atteignant globalement 88 % à 36 mois et 86 % à 42 mois (137). La restitution immunitaire est bonne à long terme avec un pourcentage médian de CD4 à 24,8% à 42 mois, mais le succès virologique est plus nuancé (141), de l'ordre de 45 % de réponse (charge virale indétectable) après 42 mois, chez ces enfants qui ont eu un parcours thérapeutique difficile.

Parmi les déterminants de la réponse au traitement antirétroviral, l'observance est la pierre angulaire de la réussite du traitement antirétroviral et nécessite que l'enfant prenne 95 % des doses de traitement antirétroviral qui lui sont prescrites (142, 143). La non-observance est souvent incriminée comme principale cause d'échec virologique, et l'émergence des mutations de résistance en cas d'échec virologique a été bien documentée (140, 144, 145). Chez les enfants en échec virologique après au moins 48 semaines de traitement antirétroviral, on observe un taux de résistance de l'ordre de 20 % à 50 % (146). Les mutations habituellement observées par les tests génotypiques au cours des 3 premiers mois après l'échec virologique sont M184V qui signe une résistance à la lamivudine, Y181 et K103N qui signent une résistance à la névirapine ou à l'efavirenz (147, 148). La mutation T215F à la zidovudine semble émerger plus tardivement et se détecte plus difficilement au cours des 12 premiers mois après l'échec virologique (149).

L'observance au traitement antirétroviral est aussi spécifique chez l'enfant pour des raisons évidentes et souvent évoquées dans la littérature (palatabilité des antirétroviraux, formulations pédiatriques inadaptées, dépendance de l'adulte, méconnaissance par l'enfant de la maladie et de la raison du traitement) (150-153), mais plus encore dans le contexte africain. Ainsi, quand elle est documentée, elle est bonne en Afrique, souvent supérieure à 75 % (142, 154-156).

L'observance au traitement antirétroviral chez l'enfant dépend également des facteurs familiaux et sociaux importants qui méritent encore d'être analysés spécifiquement chez l'enfant en Afrique. Elle est directement influencée par le niveau d'information de la personne tierce en charge des soins de l'enfant (le plus souvent la mère quand elle est vivante, mais aussi le père ou la personne en charge des soins de l'enfant, qui peut elle-même avoir besoin d'un traitement antirétroviral) et donc par le partage de la connaissance du statut de l'enfant au sein de la famille (142, 156), ce qui représente un risque social supplémentaire à gérer.

La réponse au traitement antirétroviral chez l'enfant dépend aussi de la pharmacocinétique des médicaments (157) et la malnutrition fréquente en Afrique qui est également susceptible de modifier le métabolisme des médicaments (158). Or, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique adaptées au poids et à la taille des enfants sont très limitées, en particulier chez les enfants de moins de 3 ans (159). Elles méritent d'être étudiées spécifiquement dans ce contexte. Ceci pourrait permettre d'éviter les situations à risque de concentration thérapeutique sub-optimale qui accroissent le risque d'émergence de résistances virales et en conséquence d'échec thérapeutique, ou le risque de toxicité accrue sur un enfant en pleine croissance. Notons que peu d'études ont porté sur les échecs thérapeutiques chez l'enfant et les changements thérapeutiques qui peuvent en découler, notamment le moment optimal de changement thérapeutique (159-161). Il s'agit d'une problématique encore en suspens, qui mérite d'être étudiée plus précisément.

En somme, plusieurs éléments démontrent l'intérêt d'une prise en charge précoce par les antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH pour améliorer leur survie (4, 162).

Aujourd'hui, il a été démontré dans un essai clinique randomisé conduit en Afrique du Sud qu'un traitement antirétroviral débuté précocement dans la première année de vie réduit significativement de 76 % la mortalité infantile chez les enfants traités tôt par les antirétroviraux (dès 12 semaines de vie) par rapport à des enfants débutant leur traitement selon les critères de l'OMS de 2006 (mortalité de 4 % versus 16 % respectivement) (4).

Ces résultats ont amené l’OMS à réviser les recommandations sur la prise en charge de l’enfant infecté par le VIH en 2008 et 2010 pour promouvoir leur prise en charge précoce

1.2.7. Recommandations de l’OMS pour la prise en charge clinique du VIH chez l’enfant (juin 2010)

Depuis 2008, l’OMS recommande de traiter systématiquement par les antirétroviraux, tout enfant infecté par le VIH de moins de 12 mois dès que le diagnostic VIH est fait. Ces recommandations ont été confirmées et étendues pour les enfants de moins de 24 mois en juin 2010.

Chez les enfants de 24 à 59 mois, il faut commencer le traitement lorsque le taux de CD4 est \leq à 25 % ou leur nombre \leq à 750 cellules /mm³, quel que soit le stade clinique. Chez les enfants de 5 ans et plus, il faut démarrer le traitement lorsque le nombre de CD4 est \leq à 350 cellules/mm³. Pour les enfants présentant les signes cliniques de stade OMS 3 ou 4, ou en cas de diagnostic présomptif avant l’âge de 18 mois, il faut débiter le traitement.

Par rapport au régime thérapeutique, chez l’enfant dont la mère a bénéficié d’une intervention de PTME contenant de la névirapine (NVP) ou un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), il est recommandé de commencer une trithérapie avec les inhibiteurs de la protéase (IP), notamment du lopinavir boosté de ritonavir (LPV/r) associé à un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), alors que ce régime est habituellement préservé pour les traitement de seconde ligne. Cette recommandation pose des problèmes de mise en œuvre opérationnelle en Afrique où la disponibilité des molécules pour les enfants est insuffisante.

Le changement de régime thérapeutique est conseillé devant un échec clinique, immunologique et/ou virologique du traitement de première ligne. Ces échecs se définissent après au moins 24 semaines de TAR chez un enfant bien observant par l’apparition ou la réapparition d’un stade clinique OMS 3 ou 4, d’un taux de CD4 \leq 10 % ou (un nombre \leq 200 cellules/mm³) chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, ou d’un nombre de CD4 \leq 100 cellules/mm³ chez les enfants âgés de plus de 5 ans, et/ou d’une charge virale persistante $>$ 5.000 copie/ml. Devant l’échec d’une première ligne comportant 2 INTI + 1 INNTI, il faut opter pour une deuxième ligne comportant 2 INTI et un IP boosté (de préférence LPV/r).

Par rapport à la tuberculose, tous les enfants infectés par le VIH en contact avec une personne tuberculeuse doivent recevoir un traitement prophylactique par Isoniazide (INH)

(10 mg/kg/jour). De même, tous les enfants infectés de plus d'un an, même en dehors de tout contagement tuberculeux, doivent recevoir un traitement préventif par Isoniazide (10 mg/kg/jour) pendant 6 mois. Tout enfant infecté développant une tuberculose active doit être traité immédiatement pour sa tuberculose, et un traitement antirétroviral doit être débuté dès que possible (dans les 8 premières semaines de traitement antituberculeux), quel que soit les CD4. En cas de développement d'une tuberculose sous traitement antirétroviral, le traitement antituberculeux doit être débuté immédiatement. La névirapine sera substituée à l'efavirenz si possible. Sinon, la posologie de névirapine sera augmentée au maximum. Pour les régimes avec du lopinavir boosté avec du ritonavir (LPV/r), la dose de ritonavir sera complétée jusqu'à un ratio LPV/r à 1:1. Ces traitements restent difficiles à adapter en pratique.

Le suivi nutritionnel des enfants infectés par le VIH est recommandé après la mise sous traitement antirétroviral. Enfin, le besoin de renforcement de l'observance apparaît, sous la forme d'une recommandation quant à l'intérêt d'utiliser des piluliers et des calendriers comme support à l'observance.

Les présentes recommandations révisées par l'OMS nécessitent que les programmes nationaux les adaptent à leurs systèmes de soins et s'assurent de leur mise en oeuvre dans le cadre du paquet minimum d'activités de prise en charge clinique des enfants infectés ou affectés par le VIH (163).

1.2.8. Les difficultés opérationnelles de la prise en charge du VIH chez l'enfant en Afrique

L'effort dans l'amélioration de l'accès universel au diagnostic précoce de l'enfant et au traitement par les antirétroviraux dans les pays à faibles revenus est l'un des plus grands défis de l'histoire. Grâce à la baisse des prix des médicaments, à une meilleure sensibilisation, à l'introduction de doses fixes de combinaisons d'antirétroviraux et à des projections plus fiables des besoins en antirétroviraux pédiatriques, de nombreux pays ont pu se procurer et distribuer des antirétroviraux pour les enfants. Outre les difficultés d'accès au diagnostic et au traitement des enfants, on constate dans la plupart des pays africains que :

- Il y a globalement une pénurie des ressources humaines en santé. L'expertise dans la prise en charge pédiatrique du VIH du personnel de santé reste insuffisante (87, 164, 165)

- Les liens entre les services de PTME et de prise en charge pédiatrique sont peu fonctionnels. Les enfants exposés au VIH sont mal suivis en post-natal quand ils sont identifiés avant la naissance et on observe une grande déperdition à chaque étape de la cascade aboutissant au diagnostic de l'enfant. En effet, l'offre de service postnatal aboutissant à la couverture du diagnostic pédiatrique précoce des enfants exposés au VIH est largement insuffisante (166). Au terme de la cascade (figure 11) allant du diagnostic pédiatrique à la prise en charge antirétrovirale de l'enfant, même avec les plus hautes hypothèses de taux de couverture cumulé à chaque étape, la proportion totale des nourrissons infectés par le VIH permettant leur accès au traitement antirétroviral est faible, atteignant au plus 52,8 % (75).

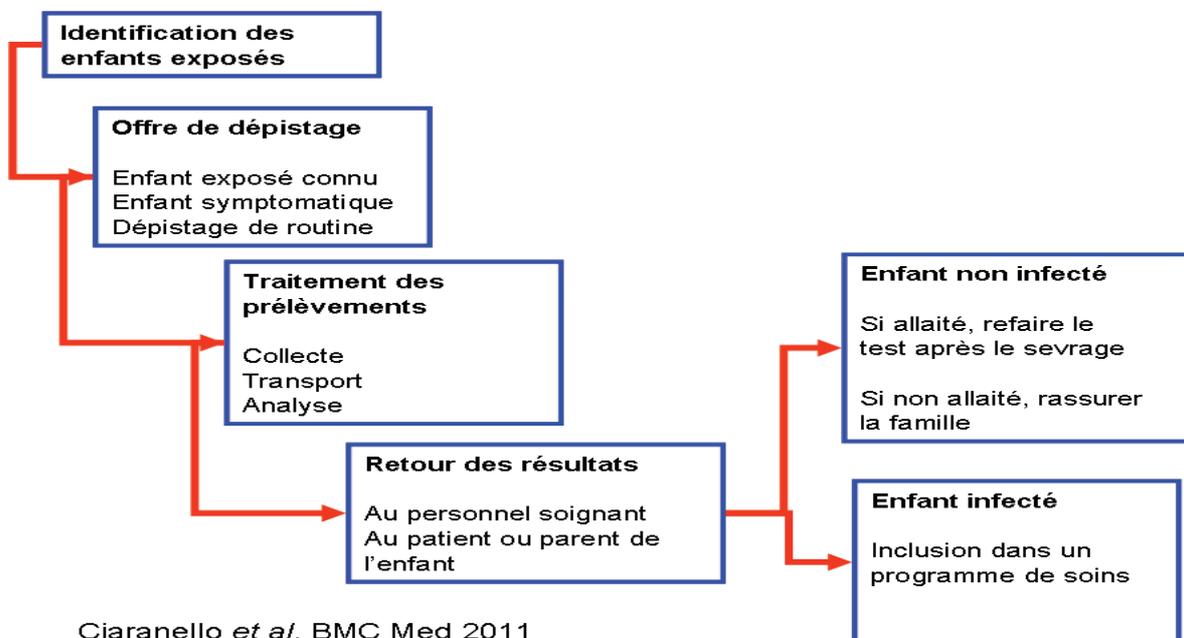


Figure 11 : Cascade du diagnostic précoce du VIH chez l'enfant

- Les formulations pédiatriques des ARV sont rares. En effet, les anti-protéases pédiatriques, coûteuses, restent peu disponibles et difficiles à distribuer en routine sur le terrain. Le coût de l'abacavir (ABC) est encore limitant dans sa mise à disposition alors qu'il s'agit d'une molécule bien tolérée et efficace chez l'enfant. Par contre, on constate que la stavudine (D4T) en cours de retrait, est encore largement répandue (OMS, 2010).

- Les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux sont nombreuses en particulier avec les traitements anti-tuberculeux et anti-paludéens et limitent les options thérapeutiques dans un panel déjà insuffisant.
- Le suivi thérapeutique des enfants est difficile en absence de monitoring de la charge virale et des CD4. Les laboratoires qui disposent de ce plateau technique sont peu nombreux et en général situés dans les grandes villes. Les systèmes d'acheminement des échantillons sont encore précaires. Il est ainsi difficile de détecter les échecs virologiques et l'émergence des mutations de résistance chez ces enfants, ce qui limite les options thérapeutiques de deuxième ligne.
- Par ailleurs, la plupart des pays ne disposent pas de plans pour élargir les services de prise en charge pédiatrique du VIH, ce qui fait qu'il est difficile de déterminer le nombre d'enfants qui vivent avec le VIH ou qui ont besoin d'un traitement à l'échelon du pays. Sans ces données, il s'avère problématique de fixer des cibles de traitement qui se fondent sur la réalité ou de mesurer les progrès accomplis pour accroître la couverture de la prise en charge. L'élargissement de l'indication du TAR à tous les nourrissons de moins de 2 ans, dans un contexte de système de santé fragile risque de se heurter à des problèmes d'organisation, de financement, de gestion logistique mais aussi à un faible nombre de prescripteurs formés.
- Les enfants dépendent de leurs parents (en particulier la mère) en ce qui concerne le conseil et le dépistage volontaire du VIH et leur prise en charge, notamment l'observance au traitement. Au quotidien, des éléments d'ordre psychosocial ou culturel tels que les attitudes et pratiques liées à l'alimentation de l'enfant, les difficultés d'adhérence au traitement doivent être pris en compte dans l'exécution des programmes de prise en charge pédiatrique du VIH.
- Pour intensifier les soins et la prise en charge du VIH, il faut également s'assurer que les enfants ont accès à d'autres interventions en faveur de la survie de l'enfant, comme la vaccination, une bonne nutrition, la prévention et la prise en charge adéquate du paludisme, de l'eau potable et un assainissement de base.

La mise en œuvre des recommandations pédiatriques de l'OMS de 2010 en Afrique, la nécessité de les adapter aux systèmes de soins, et les difficultés qui en découlent ont conduit notre réflexion sur le cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique précoce du VIH. En 2012, il reste important d'améliorer les connaissances sur l'accès précoce aux soins et l'organisation de la prise en charge antirétrovirale des enfants

infectés par le VIH en routine dans les suites des programmes de PTME, l'efficiace et les déterminants de cette prise en charge en Afrique. C'est le rôle du travail de thèse que j'ai conduit de 2008 à 2012 au Centre Inserm U897 de Bordeaux.

2. Cadre Conceptuel et objectifs de la thèse

2.1. Cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique précoce du VIH

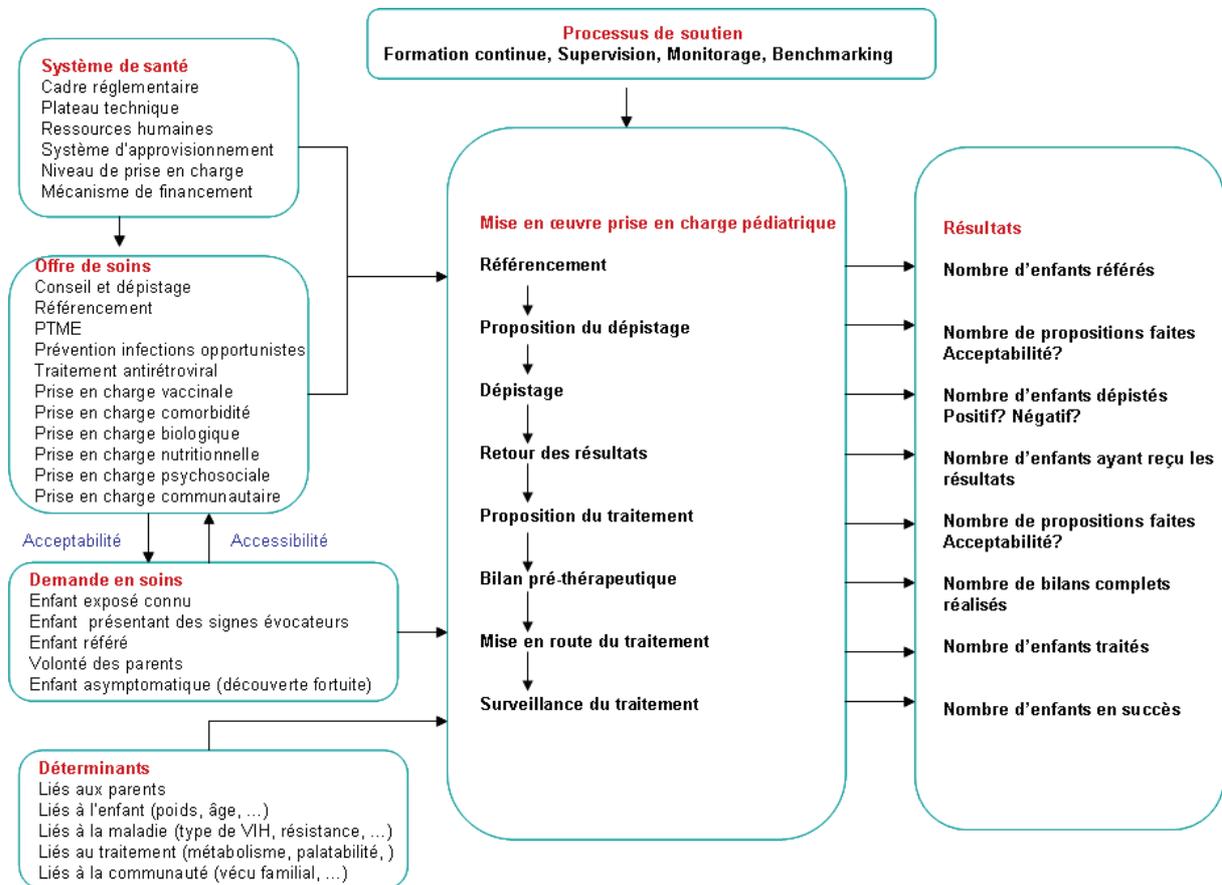


Figure 12 : Cadre conceptuel de la prise en charge pédiatrique précoce du VIH

La mise en œuvre du processus de la prise en charge pédiatrique précoce nécessite en amont un système de santé performant, capable de proposer une offre de soins efficace, cohérente, accessible et acceptable par la population. En 2012, le besoin en soins des enfants infectés par le VIH est important et nettement en retard par rapport à la prise en charge adulte. Cette prise en charge précoce dépend également de la demande en soins et d'autres déterminants qui sont liés aux parents, à l'enfant lui-même, à la maladie elle-même, aux stratégies thérapeutiques et au milieu culturel de l'enfant. Chaque étape de cette prise en charge constitue en elle-même un sous-processus assez complexe, qui nécessite une analyse organisationnelle approfondie afin d'améliorer la mise en œuvre globale de cette stratégie de santé publique (figure 12).

2.2. Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer l'accessibilité, l'efficacité et ses déterminants, et les difficultés opérationnelles de la prise en charge précoce (avant l'âge de cinq ans) des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest.

Ses objectifs spécifiques sont de :

- Décrire l'accessibilité au dépistage et à la prise en charge du VIH des enfants de 0 à 5 ans.
- Mesurer à large échelle, l'efficacité clinique, immunologique et virologique des traitements antirétroviraux chez ces enfants selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME en période périnatale.
- Décrire les difficultés familiales de la prise en charge par les antirétroviraux de la petite enfance, notamment celle de l'observance chez les enfants de moins de 5 ans et étudier ses déterminants.

2.3. Contribution personnelle dans la mise en œuvre des projets au cours de ce travail de thèse

Mon travail de thèse conduit au sein de l'équipe VIH Afrique de l'Inserm U897 et financé par l'association Sidaction, m'a permis de contribuer à répondre à trois questions sur la prise en charge précoce de l'enfant infecté par le VIH dans le contexte particulier de l'Afrique de l'Ouest, selon le plan suivant (figure 13) :

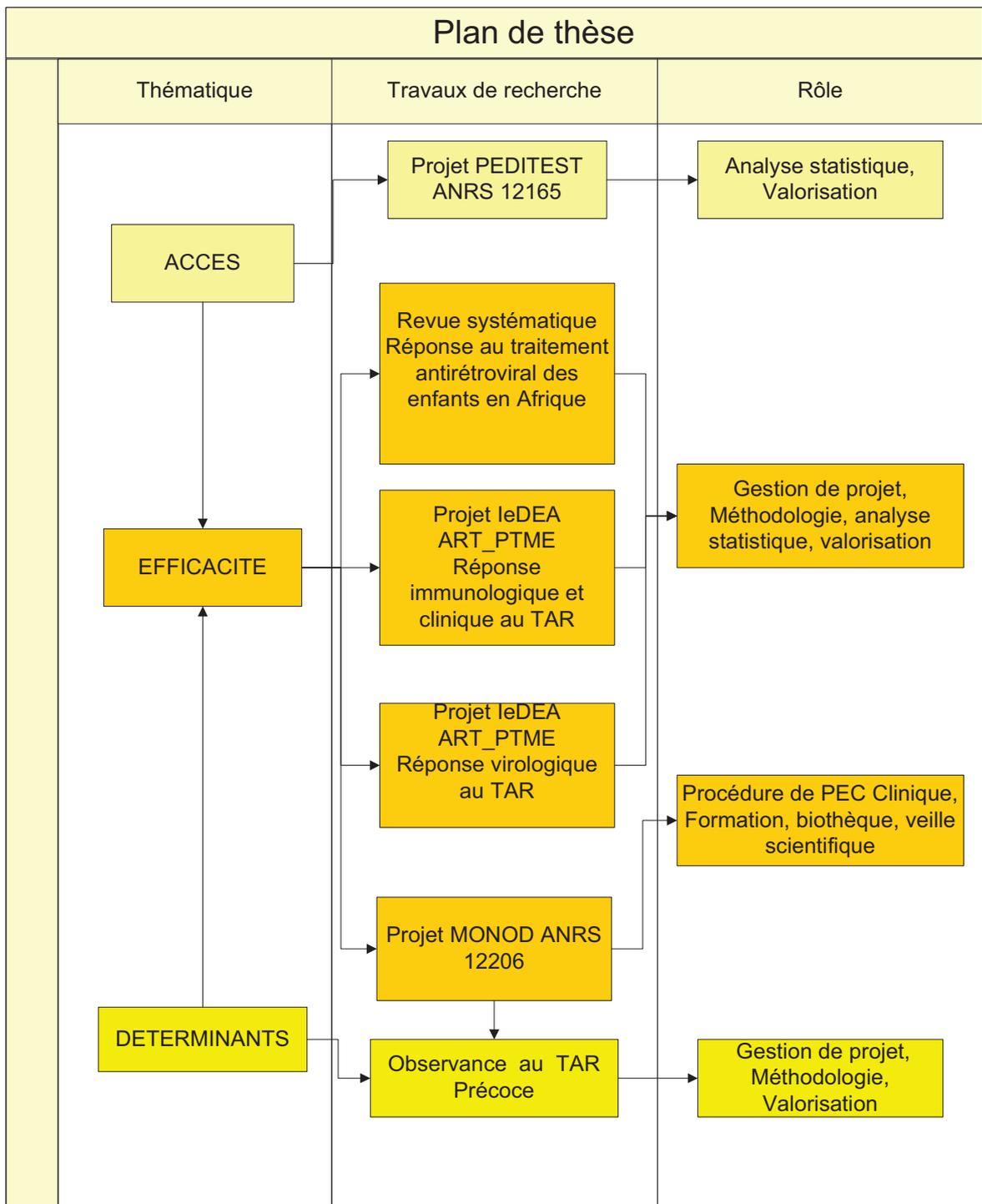


Figure 13 : Plan de réalisation de la thèse

- **Comment accéder précocement aux enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ?**

Le projet PEDITEST ANRS 12165, financé par l'ANRS a étudié à Abidjan en Côte d'Ivoire, l'acceptabilité sociale aussi bien de point de vue de la famille que de celui du personnel soignant, du dépistage pédiatrique du VIH proposé en routine dans des services pédiatriques (vaccination, pesée, consultations) chez des enfants âgés de moins de six mois. Deux études ont été menées dans le cadre de ce projet, sur les attitudes et pratiques du personnel soignant vis-à-vis du dépistage VIH pédiatrique, puis sur l'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique précoce.

J'ai contribué à répondre à cette question à travers l'analyse statistique et la valorisation (rédaction des manuscrits, présentation au congrès) des données de ce projet.

- **Quelle trithérapie antirétrovirale donner en première ligne chez les enfants infectés par le VIH ?**

J'ai contribué à répondre à cette question en conduisant trois études sur cette thématique :

- Une revue systématique de la littérature sur la réponse au traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH en Afrique.
- Une étude sur la réponse clinique et immunologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans selon leur exposition ou non à une intervention de PTME en Côte d'Ivoire et au Mali, dans le cadre du projet IeDEA.
- Une étude sur la réponse virologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Côte d'Ivoire, dans le cadre du projet IeDEA.

Le Projet « International Database to Evaluate AIDS (IeDEA) », soutenu par les National Institutes of Health (NIH), concerne une collaboration internationale sur les bases de données des patients traités par les antirétroviraux en Afrique et dans le monde, à travers une collecte systématique des informations socio-démographiques et médicales des patients. Mis en place depuis 2006, le projet IeDEA pour l'Afrique de l'Ouest est dirigé par le Pr. F. Dabis (Inserm U897) et est dénommé « West Africa Database on AIDS (WADA) ». Son sous-groupe pédiatrique (pWADA), dirigé par le Dr Valériane Leroy (Inserm U897) et le Dr Faoumata Dicko (Bamako, Mali) concerne 11 centres cliniques dans 7 pays (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Sénégal, Togo).

L'ensemble des sites pWADA offrent depuis plusieurs années des interventions de PTME basées au minimum sur la névirapine en dose unique (NVPmd). Mais de plus en plus, cette molécule est associée à d'autres antirétroviraux avec en particulier l'AZT seul, de l'AZT associé à du 3TC, ou des trithérapies.

L'offre de prise en charge des enfants exposés au VIH suivis dans la plupart de ces sites comprend en général :

- Le diagnostic de l'infection par le VIH-1 basé sur une PCR VIH positive avant 18 mois et une sérologie VIH positive après 18 mois ;
 - La prévention des infections opportunistes par le cotrimoxazole dès le début de la prise en charge ;
 - Pour les enfants infectés :
 - La mise sous TAR selon les recommandations OMS de 2006, 2008 ou 2010 et nationales de chacun des sites,
 - la prise en charge psychologique,
 - la prise en charge nutritionnelle et communautaire.
- **Comment simplifier le traitement antirétroviral pédiatrique au long cours débuté précocement ? Le Projet Monod ANRS 12206**

J'ai contribué également dans la mise en place du projet Monod ANRS 12206 qui est un essai randomisé de phase 2b-3 multicentrique international pour évaluer deux stratégies simplifiées en une seule prise par jour du traitement antirétroviral chez des enfants infectés par le VIH traités avant l'âge de 24 mois par trithérapie antirétrovirale systématique et en succès virologique en Afrique. Ce projet se fait dans le cadre d'un partenariat multipays qui concerne en Europe : la Belgique, le Luxembourg et la France, et trois sites cliniques en Afrique, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire et le Rwanda. Ce projet a été accepté pour financement par l'European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), (ref: IP_2007.33011.002) en 2009 associé à trois autres bailleurs : la France (ANRS), le Luxembourg (FNR/CRP-Santé, MAE) et le Rwanda (TRAC Rwanda). Il se déroulera sur 4 ans. L'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) est le promoteur de cet essai.

Nous voudrions étudier la question suivante : **pour des enfants infectés par le VIH, exposés ou non à une intervention de PTME, identifiés précocement (entre 6 semaines**

et 24 mois de vie) traités systématiquement par une trithérapie initiale avec la combinaison AZT-3TC-LPV/r (en deux prises par jour) pendant 12 mois, et en succès virologique, serait-il possible de simplifier le traitement avec une trithérapie en une seule prise par jour permettant aussi de préserver les antiprotéases par ABC-3TC-EFV ou ABC-3TC-LPV/r par rapport à la poursuite du traitement initial (AZT-3TC-LPV/r) en deux prises par jour, et ce, pendant une période d'au moins 12 mois ?

Cet essai clinique est en cours et a débuté à Abidjan, Côte d'Ivoire, à Ouagadougou, Burkina Faso et un site est également prévu au Rwanda. Il est également une opportunité unique d'étudier dans une cohorte thérapeutique initiale la faisabilité, la tolérance et l'efficacité d'une trithérapie initiée précocement à partir de 6 semaines de vie chez des nourrissons infectés par le VIH dans des conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique. La figure 13 présente succinctement son schéma d'étude.

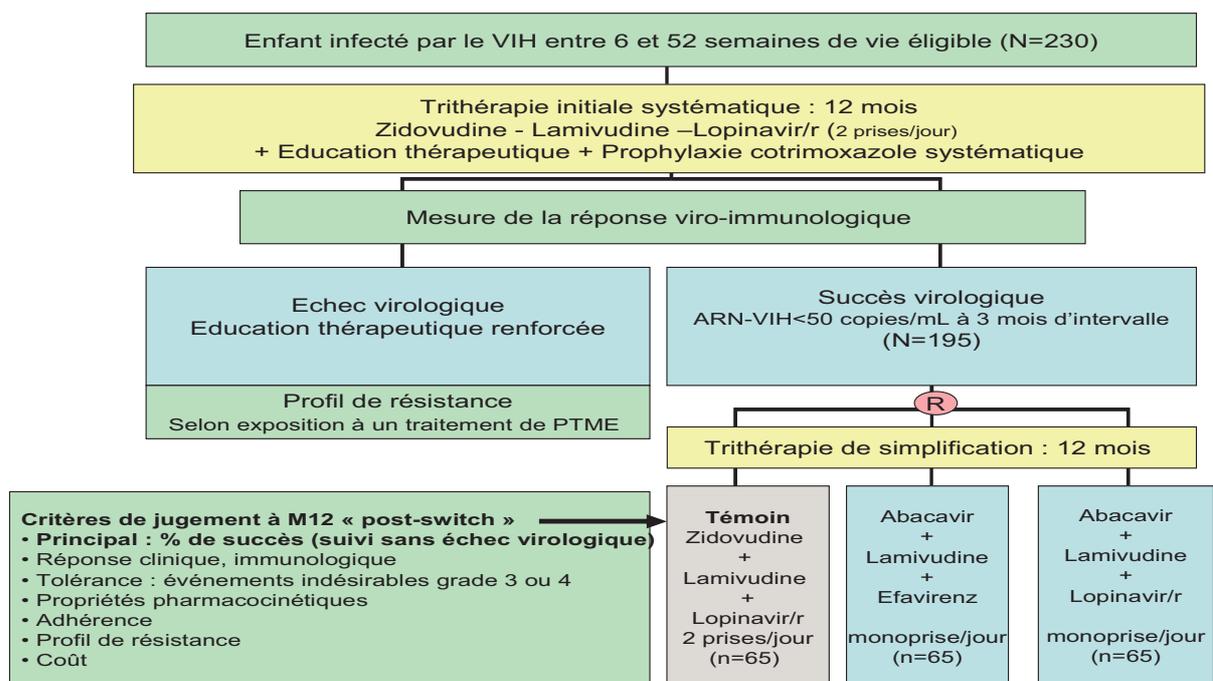


Figure 14 : Schéma de l'essai Monod ANRS 12206 MONOD

Mon rôle pendant la phase de mise en place de cet essai clinique a consisté au sein du centre de méthodologie et de gestion de Bordeaux, à assurer :

- la rédaction des procédures de prise en charge clinique,
- la rédaction des procédures de validation des événements cliniques
- la veille scientifique,

- l'élaboration du plan de formation initiale du personnel soignant sur la recherche clinique,
 - la conception d'un système d'information et de gestion de la bibliothèque,
 - et la réalisation d'une étude de base sur l'observance au TAR chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique de l'Ouest.
- **Quelle observance au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique de l'Ouest ?**

J'ai contribué à répondre à cette question en conduisant une étude sur l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans à Ouagadougou au Burkina Faso et à Abidjan en Côte d'Ivoire, dans le cadre de la mise en place de l'essai Monod ANRS 12206.

2.4. Production scientifique au cours de la période universitaire 2008-2012

De la mise en œuvre des projets ci-dessus, a découlé la production scientifique (en annexe) suivante :

- **Liste des publications au cours de la période universitaire 2008-2012**
1. **Ndondoki C**, Dabis F, Namale L, Becquet R, Ekouevi D, Bosse-Amani C, Arrivé E, Leroy V. **Survie et évolution clinique et biologique de l'enfant infecté par le VIH traité par les antirétroviraux en Afrique : revue de littérature, 2004-2009.** Presse Med. (2011) Jul-Aug;40(7-8):e338-57
 2. Oga MAC, **Ndondoki C**, Brou H, Timite-Konan M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Ekouevi D, and Leroy V. **Attitudes and Practices of Health Care Workers Toward Routine HIV Testing of Infants in Côte d'Ivoire: The PEDI-TEST ANRS 12165 Project.** J Acquir Immune Defic Syndr Jul 1;57 Suppl 1:S16-21
 3. **Ndondoki C**, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Menan H, Ekouevi D, and Leroy V. **Universal HIV Screening at Postnatal Points of Care: Which Public Health Approach for Early Infant Diagnosis In Africa? The Peditest ANRS 12165 Study.** Plos One 2011, Manuscrit en révision.
 4. **Camille Ndondoki**, Fatoumata Dicko, Patrick Coffié, Didier Ekouevi, Kouakou Kouadio, Addi Aka E, Tanoh Eboua, François Dabis, Clarisse Bosse, Pety Toure,

Valériane Leroy for the Pediatric IeDEA West African Working Group. **Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) exposure in West Africa.** 2012. Manuscrit soumis à J Acquir Immune Defic Syndr

- **Liste des communications au cours de la période universitaire 2008-2012**
- 5. Oga MAC, Brou H, Ndondoki C, Timite-Konan M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Ekouevi D, and Leroy V. **Attitudes et pratiques des personnels soignants sur le dépistage VIH pédiatrique proposé en routine chez les enfants de moins de 6 mois à Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165.** Communication orale Congrès ADELFI 2010. Abstract N° 349. Rev Epidemiol Sante Pub 58S (2010) S51-S98
- 6. Ndondoki C, Brou H, Timite-Konan M, Oga MAC, Bosse-Amani C, Dago-Akribi H, Menan H, Ekouevi D, Leroy V. **Acceptabilité familiale du dépistage du VIH pédiatrique proposé en routine dans les consultations pédiatriques chez les enfants de moins de six mois, à Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165.** Communication orale Congrès ADELFI 2010. Abstract N° 347. Rev Epidemiol Sante Pub 58S (2010) S51-S98
- 7. Camille Ndondoki, Fatoumata Dicko, Patrick Coffié, Didier Ekouevi, Sacko Karamoko, Addi Aka, Tanoh Eboua, François Dabis, Clarisse Bosse, Pety Toure, Valériane Leroy for the Pediatric IeDEA West African Working Group. **Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) in West Africa.** 3rd International Workshop on HIV Pediatrics Abstract N°44, 15 – 16 July 2011, Rome, Italy
- 8. Camille Ndondoki, Elisabeth Thio, Fla Kouéta, Maxime Oga, Karen Malateste, Désiré Nsondo, Malik Coulibaly, Issa Siribié, Nicolas Meda, Clarisse Bossé-Amani, Suzanne Kouadio, Edmond Aka, Diarra Yé, Marguerite Timité-Konan, Valériane Leroy. **Observance du traitement antirétroviral précoce par les enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans en Afrique: mesures et facteurs associés. Essai MONOD ANRS 12206.** Communication orale acceptée, 6^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA, 25 au 28 mars 2012 - Genève – Suisse
- 9. Camille Ndondoki, Patrick Coffié, Didier Ekouevi, Addi Aka, Tanoh Eboua, Eugene Messou, François Dabis, Clarisse Bosse, Pety Toure, Valériane Leroy

for the Pediatric IeDEA West African Working Group. Virological failure in HIV infected children and Exposure to Prevention of Mother to Child Transmission (PMTCT) in Abidjan Côte d'Ivoire (pWADA). 4th International Workshop on HIV Pediatrics. Abstract P 53, 20 – 21 July 2012, Washington DC, USA

- **Autres travaux au cours de la période universitaire 2008-2012**
- 10. **Ndondoki C**, Karcher S, Lecarou J, Emieme A, Lenaud S, Amani-Bosse C, Kouadio S, Siribie I, Coulibali M, Congo M, Barry M, Nsondo D, Leroy V, Fieschi M. Mise en place d'un système d'information et de gestion des bibliothèques en Afrique : Application à l'essai Monod ANRS 12206. Mémoire de Master Expertise et Ingénierie des Systèmes d'information en Santé (EISIS), Université de la Méditerranée, Marseille juin 2011.

3. Cadre de réalisation de la thèse

3.1. Présentation du Centre de Recherche Inserm U897 et de l'équipe VIH, cancer et santé globale dans les pays à ressources limitées

3.1.1. Le Centre de Recherche Inserm U897

Notre travail de thèse a été réalisé au sein du Centre de Recherche Inserm U897 "Epidémiologie et Biostatistique". Le Centre de Recherche Inserm U897 dirigé par le Pr Roger Salamon, a été créé le 1^{er} janvier 2008.

Il répond à une stratégie de regroupement sur un site unique d'équipes de recherche qui toutes ont le souci :

- de renforcer leur attractivité et d'attirer de jeunes talents,
- de répondre aux principaux défis de la santé publique,
- de participer au renforcement du lien recherche-formation,
- de développer une recherche clinique en liaison avec les cliniciens,
- de s'ouvrir à des thématiques prioritaires des pays du sud.

Plusieurs équipes du centre ont acquis une reconnaissance incontestée nationale et internationale dans leurs thématiques de recherche. Elles mènent des projets diversifiés couvrant les problèmes les plus préoccupants et les méthodes les plus actuelles de santé publique avec un soutien très fort au développement des Pays du Sud, notamment pour :

- Biostatistique,
- Vieillesse et maladies neuro-dégénératives,
- Infection par le VIH,
- Cancer,
- Nutrition,
- Santé et environnement,
- Prévention des traumatismes

Les équipes du centre participent et mènent plusieurs projets de collaboration internationaux, avec la sélection de leurs chercheurs au sein des comités scientifiques de grandes cohortes et le développement d'autres grands projets dans les pays développés et pays en développement.

Le centre de Recherche Inserm U897 est sis au sein de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), dirigé par le Professeur Louis Rachid Salmi, au sein de l'Université Bordeaux Segalen présidée par le Pr Manuel Tunon de Lara.

3.1.2. L'équipe VIH, cancer et santé globale dans les pays à ressources limitées

Notre équipe de recherche, dirigée par le Pr François Dabis, est établie au sein du Centre de Recherche Inserm U897 et de l'ISPED depuis maintenant plus de 20 ans. Elle met au point et évalue des interventions biomédicales utilisables en santé publique et destinées d'une part à prévenir la transmission du VIH, et d'autre part à optimiser sa prise en charge globale dans les pays à ressources limitées, tout particulièrement en Afrique subsaharienne. Les projets de recherche épidémiologique, clinique, ou opérationnelle accompagnent également le soutien aux soins et la formation à la recherche de nos partenaires sur place.

Notre équipe est organisée autour de quatre axes de recherche :

- ***Prise en charge de l'infection par le VIH chez les adultes.*** Responsable : Xavier Anglaret, DR Inserm
- ***Prévention de la transmission du VIH.*** Responsables : Renaud Becquet, CR Inserm et François Dabis, PU-PH Université Victor Segalen
- ***Prévention du cancer.*** Responsable : Annie Sasco, DR Inserm
- ***Prise en charge de l'infection par le VIH chez les enfants.*** Responsable : Valériane Leroy, DR Inserm.

L'équipe conduit plusieurs projets en partenariat avec d'autres pays d'Afrique, en particulier avec la Côte d'Ivoire. Ainsi, une partie de notre équipe est localisée à Abidjan, et intégrée au programme PACCI établi depuis 1994 au Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, et dont l'organisation résulte d'un accord-cadre entre le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique en Côte d'Ivoire, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) et le Ministère des Affaires Etrangères en France.

De 2000 à 2004, une thématique ciblée sur l'infection par le VIH chez l'enfant s'est progressivement développée au sein de notre équipe, dans les suites des programmes de PTME (ANRS 049, ANRS1201, ANRS 1202).

Depuis 2004, l'équipe VIH-Afrique à Bordeaux accompagne un programme de santé publique permettant la prise en charge à large échelle de patients infectés par le VIH à

Abidjan, en Côte d'Ivoire (le programme ACONDA) avec le soutien de la Fondation pédiatrique E. Glazer (USA). Le programme ACONDA a pour objectif de permettre l'accès aux antirétroviraux par la mise sous TAR des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), avec une approche familiale intégrée incluant également les enfants. Le programme est centré sur une offre de soins globale et multidisciplinaire pour les enfants et leur famille incluant le dépistage et la prise en charge médicale, psychologique, sociale, nutritionnelle et communautaire. Les sites d'Abidjan participent également à la collaboration pédiatrique internationale IeDEA Ouest-Africaine, pWADA.

L'équipe travaille sur trois thèmes prioritaires :

- Le dépistage et le traitement antirétroviral précoce des enfants infectés par transmission materno-fœtale, en particulier avec
 - l'étude Peditest ANRS 12165, évaluant l'acceptabilité du dépistage du VIH en routine dans des consultations vaccinales et pédiatriques chez des enfants âgés de six à 22 semaines à Abidjan ;
 - l'étude Peditest DBS ANRS 12 183 dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et les performances diagnostiques de la technique DBS utilisée dans des conditions de terrain pour le diagnostic précoce qualitatif et quantitatif du VIH chez les enfants ;
 - L'essai MONOD ANRS 12206, évoqué précédemment.
- La prise en charge des adolescents infectés avec l'étude Prado-CI, financée par Sidaction, évaluant les enjeux psycho-sociaux de la prise en charge du VIH chez les adolescents infectés suivis dans le programme Aconda ;
- Le monitoring des grands programmes pédiatriques d'accès aux soins, pour repérer les nouvelles questions de recherche opérationnelles posées par la prise en charge pédiatrique à large échelle dans la collaboration pédiatrique internationale pWADA.

3.2. Les sites de collaboration dans le cadre de la réalisation de nos travaux de thèse

Les travaux de cette thèse se sont déroulés dans les sites de prise en charge pédiatrique du VIH de trois pays de l'Afrique de l'Ouest : Abidjan en Côte d'Ivoire, Ouagadougou au Burkina Faso et Bamako au Mali. Cette région présente une situation particulière de l'épidémie du VIH (figure 14).



Figure 15 : Carte géographique de l'Afrique de l'Ouest

3.2.1. La Côte d'Ivoire

➤ Situation géographique, administrative et démographique

Située en Afrique occidentale, dans la zone subéquatoriale, la Côte d'Ivoire couvre une superficie de 322 462 km². Elle est limitée au Nord par le Burkina Faso et le Mali, à l'Ouest par le Libéria et la Guinée, à l'Est par le Ghana, et au Sud par le Golfe de Guinée.

La capitale politique, Yamoussoukro est située au centre du pays à 248 km d'Abidjan, la capitale économique. Au plan de l'organisation administrative, le pays compte 19 régions, 70 départements, 335 sous-préfectures, 2 districts autonomes (Abidjan et Yamoussoukro), 718 chefs-lieux de communes et plus de 14 000 villages.

La Côte d'Ivoire compte une soixantaine d'ethnies réparties en quatre grands groupes. Les principaux groupes ethniques sont Akan, Mandé, Krou et Voltaïque. Les principales religions sont le Christianisme, l'Islam et les religions traditionnelles.

En 2011, la population du pays était estimée à 21 504 162 habitants, avec un taux de fécondité de 3,92 enfants par femme. L'âge médian de la population était de 19,6 ans et les enfants de 0 à 14 ans représentaient 39,8 % de la population (167, 168).

Globalement, la mortalité maternelle et infantile y est encore élevée, avec un taux de 470 cas de décès maternels pour 100 000 naissances vivantes et 118,5 cas de décès d'enfants de moins de 5 ans pour 1000 naissances vivantes en 2009 (167-169).

➤ **Contexte de la lutte contre le VIH en Côte d'Ivoire**

La Côte d'Ivoire est l'un des pays les plus affectés par l'épidémie du VIH/SIDA en Afrique de l'Ouest. En 2009, la prévalence de l'infection par le VIH chez les adultes était estimée à 3,4 % dans la population générale. Chez les jeunes de 15 à 24 ans, cette prévalence était estimée à 1,5 % chez les femmes contre 0,7 % chez les hommes (27). En 2010, on estimait à 500 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire (170). Le nombre d'enfants vivant avec le VIH variait entre 32 000 et 91 000 (27).

En 2010, environ 18 000 [15 000 – 21 000] femmes enceintes vivaient avec le VIH et avaient besoin des antirétroviraux pour la PTME. L'OMS en 2010 estimait à 27 % [17 % - 42 %] le taux de transmission mère-enfant et à 4 800 [3 700 – 6 200] le nombre annuel de nouvelles infections pédiatriques (2).

La Côte d'Ivoire paye un lourd tribut en termes de mortalité liée au VIH. Environ 36 000 décès liés au VIH ont été notifiés en 2009 et le nombre d'orphelins et enfants rendus vulnérables par le VIH était estimé à 440 000 (27). Selon l'OMS, 1000 cas de décès maternels liés au VIH ont été rapportés en 2010, et le VIH représentait 4,4 % des causes de décès chez les enfants de moins de 5 ans (2, 23).

Le pays est également marqué par une résurgence de la tuberculose due en grande partie à l'infection par le VIH, avec une incidence de la tuberculose estimée à 399 cas/100 000 personnes-années en 2009. En plus de l'infection à VIH et de la tuberculose, le paludisme demeure une pathologie à morbidité et à mortalité élevées. Environ 36 482 cas morbides de paludisme ont été notifiés en 2008 en Côte d'Ivoire. Chez les enfants de 0 à 4 ans, il a été la cause de 81 cas de décès pour 100 000 enfants la même année (167-169).

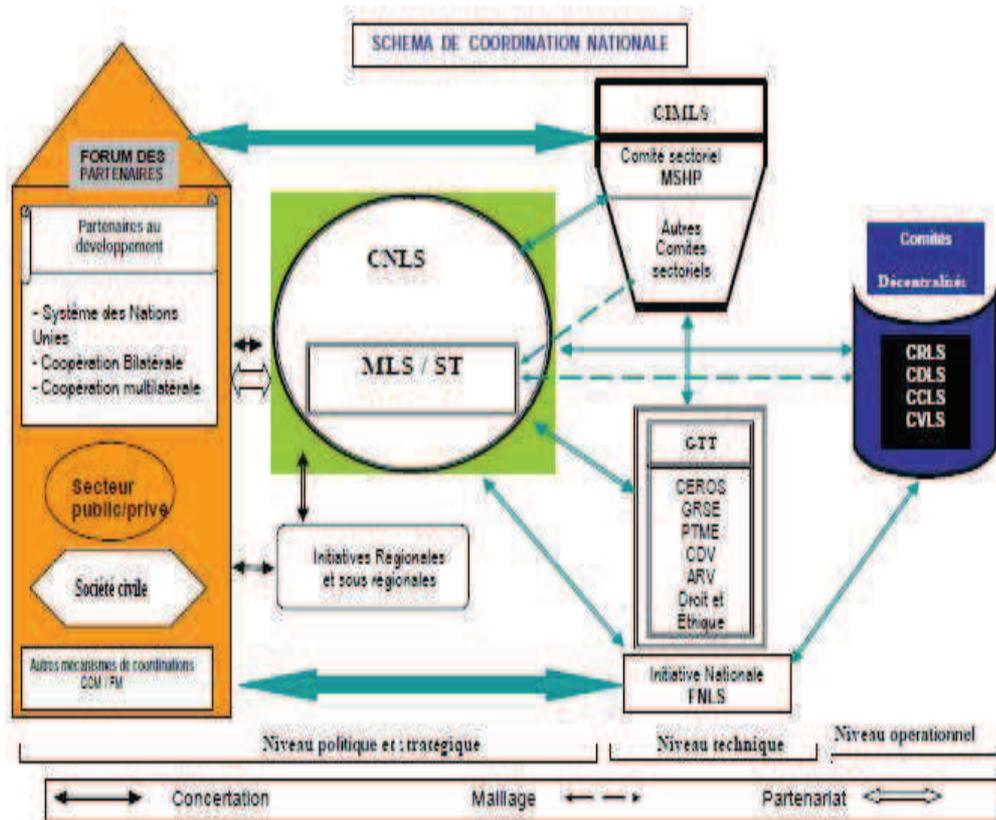
➤ **Riposte nationale contre le VIH en Côte d'Ivoire.**

Depuis plus d'une décennie, des efforts ont été engagés par le gouvernement ivoirien, en collaboration avec les partenaires au développement, pour la mise en place d'un système de santé capable de répondre aux besoins des populations avec un accent particulier mis sur la lutte contre les trois principales maladies transmissibles (VIH/SIDA, tuberculose et paludisme).

La riposte nationale à l'épidémie depuis l'annonce des premiers cas de SIDA en 1985 s'est manifestée par la mise en place successive de différents établissements de coordination tels que le programme national de lutte contre le SIDA, la tuberculose et les infections sexuellement transmissibles (IST) (PNLS/IST/TUB en 1992), le programme national de lutte contre le paludisme (1996), le Ministère de la Lutte contre le SIDA (2000), et le programme national de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (PNPEC) au sein du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (2001).

En vue de coordonner la lutte contre le SIDA, le PNPEC a pour mission essentielle de coordonner l'intégration de la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à l'échelle nationale en tenant compte de tous les acteurs intervenant dans la lutte contre le SIDA et étendue à tous les secteurs du système de santé. La mission du Ministère de la Lutte contre le SIDA est de faire le plaidoyer, et d'assurer la coordination et le suivi-évaluation de la lutte contre le SIDA en Côte d'Ivoire.

La lutte contre le VIH/sida en Côte d'Ivoire repose essentiellement sur une stratégie décentralisée et multisectorielle. La décentralisation a consisté à organiser la riposte aux niveaux régional, départemental, communal et villageois, à travers la création des comités régionaux, départementaux, communaux et villageois de lutte contre le Sida. Ces comités sont appuyés par les Cellules Techniques d'Appui aux Initiatives Locales (CTAIL) qui en assurent le secrétariat. Cette approche facilite la coordination des interventions de lutte contre sida sur toute l'étendue du territoire. Dans le cadre de l'approche multisectorielle, tous les secteurs d'activité sont incités à s'impliquer et à s'organiser pour impulser la riposte nationale, le VIH/sida étant désormais considéré comme un problème de développement et de sécurité. La figure 15 suivante indique l'organisation de la coordination nationale en Côte d'Ivoire.



Source : Rapport National UNGASS Côte d'Ivoire 2010 (171).

Figure 16 : Schéma de la coordination nationale de la lutte contre le VIH en Côte d'Ivoire

À travers les protocoles nationaux et internationaux et grâce à tous les acteurs clés, le pays a initié, maintenu ou accru des services relatifs au VIH/SIDA. Malgré les ressources humaines en santé globalement insuffisantes avec une densité de médecins de 0,144 pour 1000 habitants en 2008 (168), les efforts de lutte dans le cadre de la riposte nationale sont bien perceptibles au niveau de l'accès aux antirétroviraux, qui est rendu totalement gratuit depuis 2008. Dans le même élan, on note la gratuité du cotrimoxazole, le renforcement de l'accès aux services de PTME et de l'accompagnement psychosocial des malades à domicile.

Dans le domaine du conseil et dépistage du VIH, en 2003, vingt sites avaient été recensés, 56 sites en 2005 et 636 sites en 2010. Le nombre d'adultes ayant bénéficié d'un conseil et dépistage volontaire avait été estimé à 84,6 pour 100 000 habitants en 2010 (2).

La PTME a été un précieux levier dans cette riposte contre l'épidémie du VIH. La majorité des sites de conseil et dépistage sont intégrés dans les sites de PTME. En 2004 on comptait 36 sites PTME, 75 sites en 2005 et 371 en 2009. En 2010, la couverture du dépistage VIH était estimée à 59 % chez les gestantes et celle des antirétroviraux pour la PTME était de

66 % [54 % - 79 %]. Le nombre rapporté de gestantes ayant reçu les antirétroviraux recommandés pour la PTME était de 11561 (2).

L'élargissement de l'accès à la thérapie antirétrovirale a suscité l'espoir de centaines de PVVIH en Côte d'Ivoire. Au début de la mise en œuvre de la politique pour l'accès aux antirétroviraux (1998-2000), la Côte d'Ivoire comptait 7 sites accrédités. En 2005, le nombre est passé à 52 sites, puis en 2009 à 359. Ceci a permis un accroissement significatif du nombre de PVVIH sous traitement antirétroviral passant de 2105 en juin 2004 à 75 237 en décembre 2010. Parmi eux, 70 687 étaient des adultes. Environ 52 438 femmes ayant besoin des antirétroviraux pour leur propre santé en ont bénéficié en 2010, représentant 70% des adultes traités en Côte d'Ivoire (2).

Chez les enfants, l'accès à la prise en charge reste très faible, malgré la gratuité des soins. En 2010, seulement 44 % [36 % - 52 %] des enfants nés de mères infectées par le VIH ont bénéficié des antirétroviraux pour la PTME. La couverture du diagnostic précoce du VIH était de 36 % et celle de la prophylaxie aux infections opportunistes par le cotrimoxazole au cours des deux premiers mois de vie était de 22 %. Environ 4 550 enfants ont bénéficié d'un traitement antirétroviral, représentant seulement 6 % des personnes traitées par les antirétroviraux en Côte d'Ivoire. On estime à 37 000 [31000 – 43000] le nombre d'enfants ayant besoin de traitement antirétroviral, avec une couverture des besoins estimée à seulement 12 % [11 % - 15 %] en 2010 (2).

3.2.2. *Le Burkina Faso*

➤ Situation géographique, caractéristiques socio-démographiques et sanitaires

Pays sahélien enclavé, le Burkina Faso a une superficie de 274 200 km² avec un climat tropical de type soudanien. En 2011, sa population était estimée à 16 751 455 habitants, avec un taux de croissance démographique moyen de 3,1 % par an et un taux de fécondité de 6,2 enfants par femme. L'âge médian de la population était de 16,9 ans et les enfants représentaient 45,8 %. Sur le plan socioculturel, le pays compte 67 ethnies (167).

La situation sanitaire du pays se caractérise par une mortalité générale élevée, estimée à 12,7 décès pour 1000 habitants en 2011(168). La mortalité maternelle était estimée à 560 décès pour 100 000 naissances vivantes en 2009 (169). La mortalité infantile, également élevée avec un taux de 166,4 décès pour 1000 naissances vivantes, est due principalement au paludisme, à la méningite, aux maladies diarrhéiques et à la malnutrition (169). Le paludisme reste le premier motif de consultation et d'hospitalisation dans les formations

sanitaires du pays. C'est aussi la première cause de mortalité des enfants de moins de 5 ans dans les formations sanitaires, avec un taux de 157 décès pour 1000 enfants en 2008 (168). En plus du paludisme, la malnutrition est l'une des principales cause de morbidité et de mortalité des enfants de moins de 5 ans au Burkina Faso ; 26 % des enfants avaient une malnutrition sévère en 2009 (168). Cette situation est très préoccupante, surtout au niveau des zones rurales, au sein des populations avec un faible niveau d'instruction et parmi les ménages pauvres.

Dans le domaine de la lutte contre le VIH/SIDA et les IST, des efforts importants ont été déployés, ce qui a permis de réduire et de stabiliser la prévalence du VIH en dessous de 2 % dans la population générale (1,2 % en 2009) (27). Le Burkina Faso a clairement opté pour une réponse multisectorielle à l'épidémie, en confiant au monde communautaire un rôle important, et a élaboré des cadres stratégiques de lutte contre le VIH/Sida pour les périodes 2001-2005, 2006-2010 et 2011-2015. La mise en œuvre du cadre stratégique est coordonnée par le Secrétariat Permanent du Conseil National de Lutte contre le Sida et les IST (SP-CNLS). Des Comités Ministériels pour la Lutte contre le Sida (CMLS) et des Comités Provinciaux de Lutte contre le Sida (CPLS) coordonnent les activités au niveau des ministères et des provinces. Par ailleurs, le Programme d'Appui au Monde Communautaire et Associatif (PAMAC) a vu le jour en mars 2003 avec pour objectif de contribuer à la lutte contre le VIH/Sida par la professionnalisation et la coordination du monde communautaire.

En 2010, le nombre de sites offrant le conseil et le dépistage du VIH était de 1531, avec une couverture en conseil et dépistage volontaire chez les adultes de 73,4 pour 100 000 habitants (2). Chez les gestantes, cette couverture était estimée à 54 %.

En 2010, le pays compte 81 sites de traitement et 775 sites PTME. Environ 2792 gestantes avaient reçu les antirétroviraux recommandés pour la PTME en 2010. La couverture en antirétroviraux pour la PTME était estimée à 35 % chez les gestantes et de 30 % chez les nourrissons. Mais seulement 7 % des enfants nés de mères infectés par le VIH avaient bénéficié d'un dépistage précoce du VIH et 29 % d'une prophylaxie au cotrimoxazole.

Le pays a relevé le seuil de CD4 de mise sous traitement antirétroviral (de <200 à <350 CD4/mm³), ce qui a induit un recrutement plus important de patients, passant de 22 500 en 2007 à 31 543 en fin 2010. La prise en charge des enfants infectés par le VIH est intégrée dans le programme national d'accès aux antirétroviraux. Bien que le traitement antirétroviral soit gratuit pour les enfants au Burkina Faso et le bilan biologique supporté

par ESTHER et par la Fondation Clinton, au total 1 399 enfants avaient bénéficié d'un traitement antirétroviral en 2010, représentant seulement 4 % des personnes sous traitement antirétroviral (2) au Burkina Faso. La couverture en antirétroviraux chez les enfants était estimée à 10 % [9 % - 12 %] en 2010.

3.2.3. Le Mali

➤ Situation géographique, caractéristiques socio-démographiques et sanitaires

Le Mali est un pays d'Afrique de l'Ouest dont la superficie est d'environ 1 241 248 kilomètres carrés et la population estimée à 14 517 176 habitants, avec un taux d'accroissement de 2,6 % en 2009 (172). Les enfants représentent 47,3 % de cette population (168). Il s'agit d'un pays frontalier de la Mauritanie et de l'Algérie au nord, du Niger à l'est, du Burkina Faso et de la Côte d'Ivoire au sud, de la Guinée au sud-ouest et du Sénégal à l'ouest.

Le Mali compte huit régions administratives : Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao, Tombouctou et Kidal, en plus de la capitale Bamako qui a un statut administratif particulier.

La situation sanitaire est marquée par une mortalité élevée, avec en 2008 un taux de mortalité maternelle de 830 décès pour 100 000 naissances vivantes, et en 2009, un taux de 191 décès pour mille naissances vivantes chez les enfants de moins de 5 ans (168).

Environ 70 % des gestantes ont bénéficié d'une consultation prénatale en 2009, et moins de la moitié (49 %) des accouchements ont eu lieu en présence d'un personnel formé, sage-femme, infirmier, médecin ou matrone (23). Notons que cette estimation inclut les accouchements faits par les matrones, considérées comme du personnel formé au Mali mais dont les habiletés ne correspondent pas à celles de personnel qualifié à l'accouchement de l'OMS. La pénurie de personnel soignant est un défi majeur pour le système de santé malien, avec 0,049 médecins pour 1000 habitants en 2008.

La prévalence du VIH chez les gestantes était estimée à 1 % [0,8 % -1,3 %] et environ 1277 gestantes avaient reçu des antirétroviraux recommandés pour la PTME en 2010. On estime qu'au Mali, 17 % à 34 % des gestantes infectées par le VIH avaient reçu les antirétroviraux recommandés pour la PTME en 2010. Mais seulement 13 % à 27 % des enfants avaient reçu des antirétroviraux pour la PTME (2).

Chez les enfants nés de mères infectées par le VIH, 13 % avaient bénéficié d'un diagnostic précoce en 2009. Entre 6600 et 11000 enfants infectés par le VIH avaient besoin des

antirétroviraux pour leur santé au Mali en 2010. Mais seulement 1392 enfants en ont reçu, représentant 6 % des patients traités au Mali. La couverture du traitement antirétroviral chez les enfants variait entre 13 % et 21 % en 2010 (2).

C'est dans ce cadre géographique d'Afrique de l'Ouest que j'ai effectué mon travail de recherche que je vais maintenant présenter.

4. Comment accéder précocement aux enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest?

4.1. Contexte et justification

Le constat d'un retard à la prise en charge antirétrovirale des enfants infectés par le VIH a été largement rapporté en Afrique, particulièrement en Afrique de l'Ouest où nous avons conduit nos recherches.

En effet, la mise en place des programmes d'accès aux antirétroviraux chez les enfants a fait suite à celle des programmes de PTME dans la plupart des pays. Au vue des résultats sur la riposte face à l'épidémie croissante chez les enfants, on constate qu'en Afrique de l'Ouest et du Centre, la couverture des antirétroviraux pour la PTME est globalement faible, mais reste supérieure chez les mères par rapport aux enfants. De même, les femmes représentent 60 % à 75 % des adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral, alors que les enfants représentent seulement 6 % à 15 % des personnes traitées (2).

Ce constat soulève la question de l'accès cumulé au dépistage, puis au traitement antirétroviral d'une part, et d'autre part de l'acceptabilité du dépistage pédiatrique précoce par les familles et les personnels de santé.

En effet, l'accès aux soins combine deux aspects cumulés : l'accessibilité aux soins et l'acceptabilité de ces soins par les utilisateurs potentiels.

L'accessibilité aux soins pourrait se définir comme la facilité avec laquelle le patient accède aux bons services de santé, au bon moment et au bon endroit, quelles que soient ses origines géographiques, culturelles et sociales. Elle peut être vue sous l'angle géographique, financier, social ou culturel, et exige que les services de santé soient a priori disponibles.

Selon Picheral (173), « c'est la capacité matérielle d'accéder aux ressources sanitaires et aux services de santé, elle présente au moins deux dimensions : matérielle et sociale. L'accessibilité traduit la possibilité de recourir aux prestataires de soins, surtout fonction du couple distance / temps donc de la proximité ou de l'éloignement du centre de soins et de la longueur du trajet à effectuer. Indicateur des inégalités sociales de santé fréquemment utilisé, l'accessibilité est une condition de l'accès aux soins mais ne détermine pas à elle seule le recours aux soins effectif (c'est à dire l'utilisation effective du système). L'accessibilité se dit aussi de la possibilité financière de recourir à des services de santé (couverture, assurance sociale) ou à une innovation médicale (pratique, technique, équipement, diffusion). La plus grande accessibilité est ainsi un des objectifs premiers de

tout système de santé dans sa dimension sociale d'équité. Dans les deux cas, l'accessibilité est maintenant considérée comme un déterminant de santé ».

Enfin, l'acceptabilité des soins pourrait se définir comme la capacité d'une offre de soins à être acceptée par sa population cible. Elle pourrait dépendre aussi bien des connaissances, des attitudes, des croyances, des arbitrages individuels et collectifs, et d'autres facteurs tels que l'environnement géographique, social, économique et médical du sujet. Aussi, les installations, biens et services en matière de santé doivent être respectueux de l'éthique médicale, appropriés sur le plan culturel, et être réceptifs aux exigences spécifiques liées au sexe et aux différents stades de la vie.

Ainsi, au regard de la complexité de la notion d'accès aux soins et de la dépendance des enfants vis-à-vis des parents pour leur accès aux soins, nous nous sommes demandés comment expliquer cet écart observé en Afrique de l'Ouest.

4.2. Etat des lieux de l'accès au traitement des enfants de 0-5 ans en Afrique de l'Ouest : Cohorte IeDEA pWADA : 2004-2009

➤ Objectif

L'objectif de cette étude était de mesurer les délais d'accès au diagnostic VIH et au traitement antirétroviral des enfants de 0 à 5 ans infectés par le VIH et enrôlés dans la cohorte IeDEA entre janvier 2004 et juin 2009, à Abidjan (Côte d'Ivoire) et à Bamako (Mali).

➤ Population et méthodes

Il s'agissait d'une enquête transversale nichée dans une cohorte prospective d'enfants infectés par le VIH, traités par trithérapie antirétrovirale dans l'un des sites IeDEA pWADA, âgés de 0 à 5 ans à la mise sous traitement antirétroviral, dont le traitement a débuté entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 juin 2009 à Abidjan et Bamako.

Nous avons décrit les sources de référencement des enfants enrôlés dans la cohorte IeDEA et mesuré les délais d'identification et de mise en route du traitement antirétroviral chez ces enfants. Nous avons fait l'hypothèse que le diagnostic précoce du VIH chez l'enfant devrait théoriquement avoir été réalisé à 2 mois de vie (dépistage fait à six semaines de vie tel qu'il est recommandé par l'OMS et retour des résultats du test dans les 15 jours). Nous avons défini le retard à la mise en route du traitement antirétroviral comme la somme de deux délais : d'une part le délai entre la date du diagnostic effectif du VIH et la date théorique du diagnostic (âge de 2 mois), et d'autre part le délai entre la date de mise en

route du traitement antirétroviral par rapport à la date réelle du diagnostic du VIH. Les proportions ont été présentées en pourcentage et les médianes avec les intervalles interquartiles.

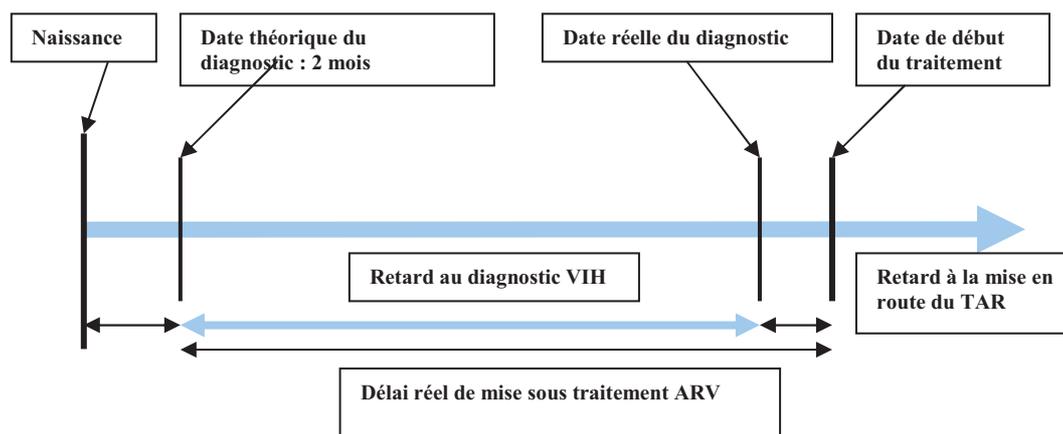


Figure 17 : Délai de mise en route du traitement antirétroviral chez l'enfant de 0 à 5 ans en Afrique de l'Ouest, Cohorte IeDEA pWADA , 2004-2009.

➤ Résultats

Caractéristiques des enfants inclus

Au total, 1035 enfants ont été inclus dans cette étude, dont 51,4 % à Abidjan et 48,6 % à Bamako. Parmi eux, 582 (56,3 %) étaient des garçons. L'âge médian des enfants à la mise en route du TAR était de 27 mois (intervalle inter-quartile [IIQ] : [17 mois – 41 mois]). Le pourcentage des CD4 était en médiane de 15,4 % (IIQ : [11,6 % -20,1 %]) pour les enfants de 0 à 11 mois, de 15,4 % (IIQ : [10,0 % -18,0 %]) pour les enfants de 12 à 36 mois et de 13,6 % (IIQ : [8,8 % -16,3 %]) pour les enfants de plus de 36 mois. Selon la classification de l'OMS de l'immunodépression pour l'âge chez l'enfant, 71,7 % avaient une immunodépression sévère à la mise en route du traitement antirétroviral. Près de 92 % de ces enfants avaient présenté un événement clinique de stade 3 ou 4 de l'OMS à la mise sous traitement antirétroviral.

Référence et identification des enfants infectés par le VIH.

Le réseau de santé constitue le principal levier du référencement des enfants infectés par le VIH vers les centres de prise en charge pédiatrique. En effet, parmi les enfants suivis dans

les centres leDEA, 440 (42,5 %) ont été référés par des services de pédiatrie, 243 (23,5 %) par des services de prise en charge VIH pour adultes, 70 (6,8 %) par des sites de PTME, 56 (5,4 %) par des cabinets privés, et 53 (5,1 %) par des laboratoires d'analyse. Les autres sources de référencement étaient les associations de personnes vivant avec le VIH pour 13 (1,2 %) enfants et les orphelinats pour 91 (8,8 %) enfants. La prise en charge a été initiée à la demande des parents pour 69 (6,7 %) enfants.

Les principaux motifs de consultation étaient le suivi postnatal après le dépistage de la mère chez 396 (38,2 %) enfants, la présomption d'une infection à VIH chez 371 (35,8 %) enfants, le suivi post-PTME chez 69 enfants et l'initiation de la prise en charge antirétrovirale chez 88 (8,5 %) enfants.

Délai d'accès au diagnostic du VIH pédiatrique

L'âge médian au diagnostic VIH de l'enfant était globalement de 23 mois (IIQ : [14 mois - 35 mois]). Chez les enfants ayant bénéficié d'une intervention de PTME (n=73), il était de 3 mois (IIQ : 1 mois - 9 mois). Ce délai était inférieur ou égal à 3 mois pour 59 enfants (5,7 %), entre 4 et 6 mois pour 47 (4,5 %) enfants et supérieur à 6 mois pour 929 enfants (89,8 %).

La méthode de diagnostic était basée sur la sérologie VIH pour 921 (89 %) enfants et la PCR pour 114 enfants (11 %). Parmi les 114 enfants ayant bénéficié d'une PCR, 54 (47,4 %) avaient bénéficié d'une intervention de PTME. Le VIH-1 représentait 99 % des cas d'infection.

Délai d'accès à la prophylaxie par le cotrimoxazole et au traitement antirétroviral pédiatrique

Au total, 836 (80,7 %) enfants étaient sous cotrimoxazole au moment du diagnostic VIH. L'âge médian à la mise en route de la prophylaxie par le cotrimoxazole était de 24,7 mois (IIQ : 15,6 mois - 39,0 mois). Chez les enfants ayant bénéficié d'une intervention de PTME, ce délai était de 7,7 mois (IIQ : 2,2 mois - 18,3 mois). Seulement 20 (1,9 %) enfants (dont 14 en post PTME) avaient débuté la prophylaxie par le cotrimoxazole avant l'âge de 2 mois.

Globalement, l'âge à la mise en route du traitement antirétroviral était en médiane de 27 mois (IIQ : 17 mois - 41 mois), alors que le délai médian entre le diagnostic du VIH et la mise en route du traitement antirétroviral était de 2 mois (IIQ : 0,8 mois - 6,5 mois). Sur la base qu'un diagnostic précoce devrait être réalisé à 8 semaines de vie, le retard au

diagnostic VIH chez l'enfant était responsable d'un retard à la mise en route du traitement antirétroviral de 21,3 mois (IIQ : [13,0 mois – 33, 7 mois] en médiane).

➤ **Commentaires**

Ces résultats montrent que les services de PTME et les laboratoires d'analyse participent très peu au référencement des enfants infectés par le VIH. Le retard à la mise en route traitement antirétroviral chez les enfants en Afrique de l'Ouest est essentiellement expliqué par le délai d'accès au diagnostic précoce qui est excessif. Ceci nous amène à porter notre réflexion sur la faisabilité et l'acceptabilité des stratégies de diagnostic précoce du VIH chez les enfants dans cette région.

4.3. Le Projet Peditest ANRS 12165

L'évaluation rigoureuse des stratégies de prise en charge précoce des enfants infectés par le VIH nécessite de préciser au préalable les éléments d'identification de la population cible optimale susceptible de bénéficier au mieux de cette intervention de santé publique, tout en restant acceptable sur le plan social.

L'OMS recommande de traiter systématiquement dès que le diagnostic est fait, tous les enfants infectés par le VIH de moins de 24 mois pour améliorer leurs chances de survie (5). Mais ce traitement précoce est conditionné sur le plan opérationnel par la qualité des liens entre les services de PTME et de prise en charge pédiatrique, l'accès au diagnostic précoce dès l'âge de six semaines, la disponibilité des antirétroviraux pédiatriques, mais aussi par la question de l'acceptabilité sociale du dépistage VIH pédiatrique en population générale qui demeure peu connue.

L'objectif principal du projet Peditest ANRS 12165 était d'évaluer l'acceptabilité sociale et familiale de la proposition systématique du dépistage familial du VIH à point d'entrée pédiatrique (chez les parents ou tuteur légal, et l'enfant), de la prise en charge thérapeutique spécifique dans deux types de populations d'enfants âgés de moins de 6 mois à Abidjan en Côte d'Ivoire lors des consultations postnatales : consultations vaccinales et pesée (enfants asymptomatiques) et consultations de pédiatrie générale (enfants symptomatiques).

Deux études ont été menées au cours de ce projet, sur les attitudes et pratiques des personnels soignants vis-à-vis du diagnostic pédiatrique précoce du VIH, et sur l'acceptabilité familiale de la proposition en routine du dépistage du VIH à point d'entrée pédiatrique.

Ce projet a été autorisé par le Comité National d'Ethique et de la Recherche de la République de Côte d'Ivoire en mars 2008. En référence à l'article du code civil n°70-453 du 3 Aout 1970 sur la minorité et l'autorité parentale en Côte d'Ivoire, le Comité National d'Ethique et de la recherche conditionne la participation d'un enfant mineur à une recherche biomédicale au consentement mutuel, éclairé et signé de ses deux parents (ou du tuteur responsable pour les orphelins).

4.3.1. Acceptabilité familiale et sociale du dépistage pédiatrique du VIH (Article 3)

➤ Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient de :

- Mesurer l'acceptabilité sociale du dépistage familial du VIH à point d'entrée pédiatrique (chez les parents ou tuteur légal, et l'enfant) dans la population d'enfants âgés de six à 26 semaines à Abidjan
- Mesurer la prévalence du VIH chez les enfants âgés de six à 26 semaines de vie inclus dans cette étude

➤ Population et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de mai à octobre 2008, dans trois centres de santé à Abidjan, Côte d'Ivoire : l'hôpital général de Bonoua, l'hôpital général de Koumassi et la Formation Sanitaire Urbaine Abobo Avocatier.

Cette étude ciblait tout enfant index âgé de six à 26 semaines de vie, venant pour une consultation postnatale de type vaccination, pesée ou une consultation de pédiatrie générale dans l'un des trois centres de l'étude, dont sa mère et son père ou tuteur légal avaient signé le consentement pour le dépistage de leur enfant. Les parents de ces enfants (mère, père ou tuteur légal) étaient également éligibles. Elle s'est déroulée à travers quatre contacts successifs (tableau 4) :

Au cours du premier contact, des conseillers formés proposaient systématiquement un dépistage VIH à la mère (ou l'accompagnant de l'enfant) pour elle-même et pour l'enfant, avec un conseil pré-test. Les procédures de dépistage, les rendez-vous de suivi au cours de l'étude, et les procédures de rendu des résultats des tests étaient expliqués à chaque mère ou accompagnant de l'enfant qui acceptait de participer à l'étude. Pour les mères qui ne pouvaient pas parler, lire ou écrire en français, les conseillers expliquaient la notice d'information de l'étude en langue locale. Si la mère ou l'accompagnant de l'enfant acceptait son propre test, il était réalisé immédiatement si elle le souhaitait. Chaque mère était encouragée à discuter du dépistage de l'enfant avec le père ou le tuteur légal de l'enfant avant de l'accepter. Une notice d'information et une fiche de consentement étaient remises à la mère pour qu'elle les présente au père ou au tuteur légal de l'enfant. Ce

dernier était invité également à prendre contact avec le centre de santé pour son propre dépistage.

Au cours du deuxième contact, et en cas de consentement des deux parents (mère et père ou tuteur légal), le dépistage de l'enfant et des parents (lorsqu'ils étaient présents) était réalisé. Pour les parents, deux tests rapides étaient réalisés selon l'algorithme suivant : Détermine® + Genie II®. Les résultats des parents étaient donnés immédiatement. Le traitement antirétroviral était proposé à ceux qui étaient identifiés comme infectés par le VIH et ils étaient orientés vers les services de prise en charge pour adulte. Seuls les enfants dont les parents avaient été identifiés comme infectés par le VIH ont bénéficié d'une PCR en temps réel sur DBS.

Au cours du troisième contact, l'annonce du statut VIH de l'enfant était faite aux parents qui avaient accepté le dépistage pédiatrique et qui étaient revenus prendre les résultats de leurs enfants. Pour les enfants dont le diagnostic VIH est confirmé, une proposition de prise en charge par les antirétroviraux était faite et si les parents acceptaient le traitement, le bilan prétraitement était réalisé.

Au quatrième contact prévu pour les enfants infectés par le VIH, l'enfant était inclus gratuitement dans le programme de prise en charge pédiatrique.

Tableau 4 : Déroulement de l'enquête Peditest

Temps	Age enfant (semaines)	Contenu
1 ^{ère} visite	S6-S26	Conseil pré-test collectif et individuel mère (et/ou père ou tuteur légal)
2 ^{ème} visite	S10-S26	Pratique du test VIH enfant + mère + père si présent (ou a signé le consentement au test) Si accepté, annonce immédiate aux parents + bilan prétraitement si infecté mais annonce différée à un mois pour l'enfant
3 ^{ème} visite	S14-S26	Annonce du statut VIH de l'enfant, et s'il est infecté : bilan prétraitement et proposition du principe de l'inclusion dans une recherche clinique
4 ^{ème} visite	S18-S26	Acceptation de la prise en charge spécifique VIH enfant + parents

○ *Taille de l'échantillon*

La taille minimale de l'échantillon était de 2400 couples mère-enfant au premier contact. **En effet**, l'inclusion des enfants éligibles et de leurs mères pendant trois semaines (15 jours ouvrables), à raison de 20 questionnaires d'inclusion par jour par huit enquêtrices, soit 2400 mères et leurs enfants index plus les éventuels pères, ou tuteurs était faisable (avec une prévalence maternelle du VIH estimée à 10% en 2008). Si l'acceptabilité du test de dépistage de l'enfant, de sa prise en charge et du principe de recrutement dans un essai variait de 20 % à 80 %, la taille de cet échantillon permettrait d'estimer les différents paramètres avec une précision toujours inférieure ou égale à 2 % chez les 2400 mères incluses.

○ *Collecte des données*

Des questionnaires standardisés, structurés et anonymes ont été utilisés au premier contact pour recueillir les informations sur l'acceptation du principe de dépistage VIH par les parents, pour eux-mêmes et pour leurs enfants. Au deuxième contact, un questionnaire explorait l'acceptation définitive du dépistage précoce VIH de l'enfant et un recueil des fiches de consentement signées était fait.

Les parents étaient interviewés sur leurs caractéristiques socio-démographiques et sur celles de l'enfant, leurs expériences antérieures sur le dépistage VIH en général et pédiatrique en particulier, leurs attitudes vis-à-vis du diagnostic VIH précoce, leurs raisons de refus ou d'acceptation du diagnostic VIH précoce et de la prise en charge pédiatrique du VIH.

○ *Analyse statistique*

Tous les enfants qui ont reçu la proposition de dépistage pédiatrique ont été inclus dans l'analyse. Dans un premier temps, nous avons décrit les caractéristiques socio-démographiques des parents et des enfants, puis six critères de jugement ont été mesurés :

- L'acceptabilité du principe de dépistage VIH précoce des enfants par les mères : proportion des mères qui donneraient leur accord de principe pour le dépistage VIH de leurs enfants,
- L'acceptabilité parentale du dépistage VIH précoce des enfants : proportion des enfants dont les deux parents ont autorisé le dépistage par un consentement mutuel exprès et signé,.

- Acceptabilité du dépistage VIH maternel : proportion des mères qui ont accepté leur propre dépistage par rapport à celles qui ont reçu la proposition de dépistage VIH.
- Acceptabilité du dépistage VIH paternel : proportion des pères qui ont accepté leur propre dépistage sur ceux qui se sont présentés au centre de santé.
- Acceptabilité de l'annonce des résultats du dépistage pédiatrique : proportion des parents qui retournent pour prendre le résultat du test de dépistage de leurs enfants)
- Prévalence du VIH chez les enfants au moment de l'étude : proportion des enfants infectés par le VIH sur ceux qui ont été prélevés au moment de l'étude.

De simples distributions ont été calculées à partir des réponses collectées dans les questionnaires. Les proportions ont été présentées en pourcentage avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %). Les associations entre les variables catégorielles ont été mesurées avec le test de chi² de Pearson. Une régression logistique a été réalisée pour le sous-échantillon des couples mère-enfant avec des données complètes, pour analyser les facteurs associés à l'acceptation du principe de dépistage précoce de l'enfant par la mère, puis à l'acceptation mutuelle du dépistage des enfants par les deux parents (ou de la mère et du tuteur). L'analyse a été réalisée avec le logiciel SAS 9.1 (TS1M3).

➤ Résultats

Caractéristiques socio-démographiques des enfants et des mères inclus (tableau 5)

De Mai à Octobre 2008, 7579 enfants de moins de 6 mois étaient éligibles pour l'étude, c'est-à-dire étaient venus en consultation de pédiatrie générale, de pesée ou de vaccination dans les centres de santé de l'étude. Le dépistage précoce du VIH a été proposé à 3013 enfants nés de 2986 mères, à travers un conseil pré-test (39,8 % de la population éligible). L'âge médian chez les enfants étaient de 3 mois (IIQ : [2 mois – 4 mois]), 33 (1,1 %) étaient des jumeaux et 1520 (50,44 %) étaient des garçons.

Le motif de consultation au premier contact de l'étude était la vaccination pour 2435 (80,8 %) enfants, la pesée pour 529 (17,6 %) et la consultation de pédiatrie générale pour 49 (1,6 %) enfants.

L'âge médian des mères était de 26 ans (IIQ : 22 ans -30 ans) ; 55,3 % étaient mariées ; 55,4 % savaient écrire ; 62,0 % étaient chrétiennes ; et 55 mères avaient rapporté être infectées par le VIH dès le premier contact.

Acceptabilité du dépistage VIH des parents

La proposition d'un test de dépistage VIH postnatal a été faite aux 2986 mères incluses dans l'étude. Parmi elles, 2370 (79,4 %) avaient déjà été testées pour le VIH dans la période prénatale (délai inférieur à 6 mois) et 1890 (63,3 % des 2986 mères) connaissaient leur statut VIH. Parmi les 55 mères qui avaient déclaré être infectées par le VIH, 36 (65,4 %) avaient bénéficié d'une intervention de PTME.

Au total, 1817 mères ont accepté leur propre dépistage (60,8 % ; IC_{95%} : 59,1 % - 62,6 %) et 81 parmi elles étaient infectées par le VIH (4,5 % ; IC_{95%} : 3,5 % - 5,4 %). Parmi ces 81 mères infectées, 27 (33,3 %) avaient déclaré être infectées et dépistées en prénatal, 15 (18,6 %) avaient déclaré être non infectées et 39 (48,1 %) ne connaissaient pas leur statut VIH prénatal.

Au total, 46 (1,4 %) pères ont pris contact avec le centre de santé pour accepter le dépistage de leur enfant. Parmi eux, 35 (76,1 % ; IC_{95%} : 63,8 % - 88,4 %) ont accepté leur propre dépistage dont 2 (5,7 % ; IC_{95%} : 0,0 % - 13,4 %) étaient infectés par le VIH.

Acceptabilité maternelle du dépistage pédiatrique précoce du VIH

Parmi les 2989 mères qui ont reçu la proposition de dépistage, 1731 (58 % : IC_{95%} [56,2% - 59,7 %]) ont donné leur accord de principe pour le dépistage du VIH de leurs enfants. Au total, 2506 (83,9 % : IC_{95%} [82,6 % - 97,1 %]) mères souhaitaient avoir le consentement de leurs conjoints avant d'accepter définitivement le dépistage de l'enfant. Parmi elles, 51,5 % pensaient que leurs conjoints accepteraient aisément le dépistage de l'enfant.

Parmi les 55 mères qui avaient rapporté être infectées par le VIH suite à un dépistage prénatal, 20 (36,4 %) avaient refusé le dépistage de leur enfant malgré la connaissance de leur statut VIH. Parmi les 55 enfants exposés au VIH selon leurs mères, 26 (47,2 %) avaient déjà été testés à l'âge de six semaines.

Le tableau 6 présente les facteurs associés à l'acceptabilité maternelle du dépistage pédiatrique précoce. En analyse univariée, le site de l'étude, la capacité de la mère à écrire, la religion chrétienne, le mode de vie monoparental, un antécédent de dépistage du VIH en prénatal, la connaissance du statut VIH en prénatal, le partage du statut VIH avec son partenaire régulier étaient associés à une meilleure acceptabilité maternelle du principe de dépistage pédiatrique précoce. En analyse multivariée, l'acceptabilité maternelle était significativement plus faible chez les mères musulmanes par rapport aux autres religions et chez les femmes de la formation sanitaire urbaine Abobo Avocatier par rapport aux autres

sites, alors qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives pour les autres facteurs.

Acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique précoce

On constate une baisse importante de l'acceptation du dépistage VIH des enfants par les deux parents au cours de l'étude (figure 18). Parmi les 2986 mères qui étaient présentes à la visite de premier contact, seulement 1160 (38,8 %) sont revenues au deuxième contact après une supposée discussion avec leur partenaire. Les mères qui sont revenues au deuxième contact différaient de celles qui ne sont pas revenues pour la religion et le statut VIH prénatal. En effet, 44 % des mères de confession chrétienne sont retournées au centre de santé contre seulement 28,4 % des mères musulmanes et 37,7 % des animistes ($p < 0001$). De même, 61,8 % des mères auto-déclarées infectées par le VIH sont revenues contre 37,4 % des non-infectées et 40,2 % des mères dont le statut VIH prénatal était inconnu ($p = 0,0006$).

Seulement 447 enfants ont eu une autorisation formelle de dépistage de leurs parents, parmi lesquelles 435 mères avaient présenté le consentement signé du père et 12 mères étaient célibataires ou veuves. Le taux d'acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique était finalement de 15 % ($IC_{95\%} : [13,7 \% - 16,2 \%]$) (figure 18).

Les facteurs associés à l'acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique sont présentés dans le tableau 7. En analyse univariée, l'acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique précoce n'était pas associée à la connaissance du statut VIH de la mère. Toutefois, les mères auto-déclarées infectées par le VIH (45,5%) présentaient plus souvent le consentement signé de leur partenaire par rapport aux mères non infectées (13,7 %) et à celles qui ne connaissaient pas leur statut VIH (15,4 %), ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, l'acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique précoce était fortement associée au statut VIH prénatal de la mère (aOR : 5,9 ; $IC_{95\%} : 3,3 - 10,6$). En revanche, être de confession musulmane et être enrôlée à l'hôpital général de Koumassi étaient des facteurs significativement associés à une plus faible acceptabilité parentale du dépistage.

Prévalence de l'infection à VIH chez l'enfant

Parmi les 81 enfants exposés au VIH, 42 (51,8 %) ont été effectivement dépistés. Parmi ces 42 enfants, 25 (59,5 %) mères sont retournées au centre de santé pour le résultat du test VIH de leur enfant ; 5 (11,9 % ; $IC_{95\%} [(2,1 \% - 21,7 \%)]$) enfants étaient infectés par le VIH et ont été inclus dans le programme de prise en charge pédiatrique du VIH.

Tableau 5 : Caractéristiques socio-démographiques des mères (n = 2986) et des enfants (n = 3013) à l'inclusion, Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

Caractéristiques des enfants	N = 3013 N (%)	Caractéristiques des mères	N = 2986 N (%)
Centres de santé		Centres de santé	
Abobo-Avocateur	947 (31,4)	Abobo-Avocateur	940 (31,5)
Bonoua	747 (24,8)	Bonoua	734 (24,6)
Koumassi	1319 (43,8)	Koumassi	1312 (43,9)
Sexe		Peut écrire	
Masculin	1520 (50,4)	Oui	1653 (55,4)
Féminin	1485 (49,3)	Non	1333 (44,6)
Données manquantes	8 (0,3)		
Allaitement au sein depuis la naissance		Mariées	
Oui	2978 (98,8)	Oui	1650 (55,3)
Non	34 (1,1)	Non	1336 (44,7)
Données manquantes	1 (0,1)		
Motif de consultation au premier contact		Antécédent de dépistage VIH prénatal selon les mères	
Vaccination	2435 (80,8)	Oui	2370 (79,4)
Pesée	529 (17,6)	Non	616 (20,6)
Consultation pédiatrique	49 (1,6)		
Enfant déjà dépisté pour le VIH selon la mère		Connaissance du statut VIH prénatal selon les mères	
Oui	26 (0,9)	Inconnu	1096 (36,7)
Non	2978 (98,8)	Connu	1890 (63,3)
Données manquantes	9 (0,3)	Religion	
		Chrétienne	1852 (62,0)
		Musulmane	964 (32,3)
		Animiste	170 (5,7)
		Mode de vie	
		Vit seule : monoparentale	65 (2,2)
		Vit avec son partenaire	2018 (67,6)
		Vit avec sa famille/ sa belle famille	903 (30,2)

Tableau 6 : Déterminants de l'acceptabilité maternelle (n=2962) du dépistage VIH pédiatrique (régression logistique), Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

Caractéristiques des mères	Refuse le dépistage (N=1238)			Accepte le dépistage (N=1724)			Analyse univariée			Analyse multivariée		
	N	%		N	%		RC	IC 95%	p	RCa	IC 95%	p
Centres de santé												
Abobo-Avocateur	540	57,8	42,1	393	42,1	1	1		<0,0001	1		<0,0001
Bonoua	309	42,4	57,6	420	57,6	1,9	1,9	[1,5-2,3]		1,7	[1,4-2,1]	
Koumassi	389	29,9	70,1	911	70,1	3,2	3,2	[2,7-3,8]		3,2	[2,6-3,8]	
Sait écrire												
Sait écrire	657	40,1	59,9	980	59,9	1,2	1,2	[1,0-1,3]	0,04	1,0	[0,8-1,2]	0,9
Religion												
Chrétienne	742	40,2	59,8	1104	59,8	1	1		0,04	1		0,006
Musulmane	433	45,0	55,0	529	55,0	0,8	0,8	[0,7-0,9]		0,7	[0,6-0,9]	
Aucune /animiste	63	40,9	59,1	91	59,1	0,9	0,9	[0,7-1,4]		1,1	[0,8-1,5]	
Mode de vie habituel												
Vit seule	22	33,8	66,2	43	66,2	1	1		<0,0001	1		0,15
Vit avec son partenaire	898	44,8	55,2	1105	55,2	0,6	0,6	[0,4-1,0]		0,7	[0,4-1,2]	
Vit avec sa famille/ belle famille	318	35,6	64,4	576	64,4	0,9	0,9	[0,5-1,5]		0,8	[0,5-1,4]	
Antécédent de dépistage VIH prénatal selon les mères												
Antécédent de dépistage VIH prénatal selon les mères	774	38,8	61,2	1222	61,2	1,5	1,5	[1,2-1,7]	<0,0001			
Statut VIH prénatal selon les mères												
Inconnu	514	47,2	52,8	576	52,8	1	1		<0,0001	1		0,54
Non infectée	704	38,7	61,3	1113	61,3	1,4	1,4	[1,2-1,6]		0,9	[0,6-1,2]	
Infectée	20	36,4	63,6	35	63,6	1,6	1,6	[0,9-2,7]		1,2	[0,6-2,2]	
Partage du statut VIH de la mère avec son partenaire												
Partage du statut VIH de la mère avec son partenaire	646	38,2	61,8	1043	61,8	1,4	1,4	[1,2-1,6]	<0,0001	1,2	[0,8-1,6]	0,22

RC : rapport de cotes ; RCa : rapport de cotes ajusté.

Tableau 7 : Déterminants de l'acceptabilité parentale (n=2962) du dépistage VIH pédiatrique (régression logistique), Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

Caractéristiques des mères	Refuse le dépistage (N=2521)		Accepte le dépistage (N=441)		Analyse univariée				Analyse multivariée			
	N	%	N	%	RC	IC 95%	P	RCa	IC 95%	P		
Centres de santé												
Abobo Avocatier	793	84,7	143	15,3	1		<0,0001	1		<0,0001		
Bonoua	544	75,2	179	24,8	1,8	[1,4-2,3]		1,5	[1,2-1,9]			
Koumassi	1184	90,9	119	9,1	0,5	[0,4-0,7]		0,6	[0,4-0,7]			
Sait écrire												
	1372	83,8	266	14,2	1,3	[1,0-1,5]	0,02	1,1	[0,9-1,4]	0,4		
Religion												
Chrétienne	1492	80,9	352	19,1	1		<0,0001	1		<0,0001		
Musulmane	895	93,0	67	7,0	0,3	[0,2-0,4]		0,4	[0,3-0,5]			
Aucune /animiste	134	85,9	22	14,1	0,7	[0,4-1,1]		0,6	[0,4-1,0]			
Mode de vie habituel												
Vit seule	52	80,0	13	20,0	1		0,50					
Vit avec son partenaire	1707	85,2	296	14,8	0,7	[0,4-1,3]						
Vit avec sa famille/ belle famille	762	85,2	132	14,8	0,7	[0,4-1,3]						
Connaissance du statut VIH prénatal de la mère												
Inconnu	924	84,6	168	15,4	1		0,56					
Connu	1597	85,4	273	14,6	0,9	[0,8-1,2]						
Statut VIH prénatal selon les mères												
Inconnu	924	84,6	168	15,4	1		<0,0001	1		<0,0001		
Non infectée	1567	86,3	248	13,7	0,9	[0,7-1,0]		0,9	[0,8-1,2]			
Infectée	30	54,5	25	45,5	4,6	[2,6-7,9]		5,9	[3,3-10,6]			
Partage du statut VIH de la mère avec son partenaire												
	1443	85,5	245	14,5	0,9	[0,8-1,1]	0,51					

RC : rapport de cotes ; RCa : rapport de cotes ajusté.

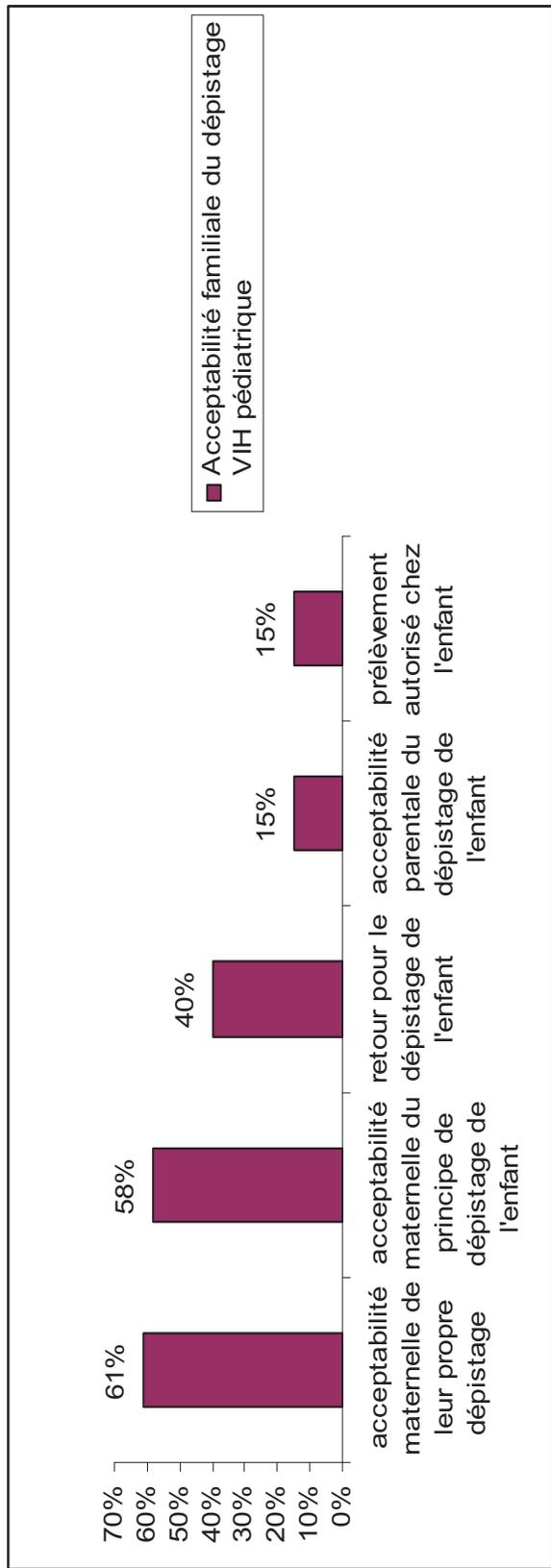


Figure 18 : Acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH proposé en routine (N = 3013). Projet PEDITEST ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

4.3.2. Attitudes et pratiques du personnel soignant vis-à-vis du diagnostic pédiatrique précoce du VIH (Article 2)

➤ Objectifs :

Le volet du projet Peditest orienté vers le personnel de santé avait pour objectif de :

- Décrire les attitudes et pratiques du personnel de santé vis-à-vis du dépistage VIH des enfants de moins de six mois dans les services de pesée, de vaccination et de consultations pédiatriques.
- Déterminer les facteurs influençant la capacité du personnel soignant à proposer un test de dépistage du VIH à un enfant de moins de six mois.

➤ Population et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale, menée en 2008 comme une étude de base lors de la mise en place du projet Peditest dans les centres de santé. Elle s'est déroulée dans 4 quatre formations sanitaires à Abidjan Côte d'Ivoire : la Formation Sanitaire Urbaine Communautaire d'Abobo Avocatier et les hôpitaux généraux de Bonoua, Koumassi et Port-Bouët.

Cette enquête a ciblé de façon exhaustive 120 personnels soignants des services de vaccinations, pesées, de consultation pédiatrique et de laboratoire de ces centres de santé.

○ *Collecte des données*

Un auto-questionnaire standardisé, structuré et anonyme a été utilisé pour recueillir les informations sur les caractéristiques socio-démographiques du personnel soignant, leurs expériences antérieures sur le dépistage pédiatrique, leurs attitudes vis-à-vis du diagnostic VIH précoce, leurs rôles dans les activités quotidiennes en rapport avec le diagnostic VIH et la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH, leurs perceptions par rapport aux difficultés rencontrées et leurs besoins en formation.

○ *Analyse statistique*

Tout le personnel soignant ayant accepté de répondre à l'auto-questionnaire a été inclus dans l'analyse. Nous avons comparé les attitudes et pratiques du personnel soignant vis-à-vis du dépistage pédiatrique par rapport à leur formation initiale et par rapport à leur service d'activités (service de vaccination versus service de consultation pédiatrique). Les

proportions ont été présentées en pourcentage. Les associations entre les variables catégorielles ont été mesurées avec le test de chi² de Pearson, avec un seuil de précision 5%. L'analyse a été réalisée avec le logiciel SAS 9.1 (TS1M3).

➤ Résultats

Caractéristiques socio-professionnelles des personnels soignants

De mars à avril 2008, 105 des 120 personnels soignants ciblés ont été interviewés, avec ainsi un taux de participation de 88 %. Parmi eux, 28 (26,7 %) étaient des médecins, 25 (23,8 %) des infirmiers/sages-femmes, 32 (30,5 %) des aides soignants ou assistants sociaux ou conseillers et 20 (19,1 %) représentaient les autres personnels (filles de salle, pharmaciens, laborantins). Leur âge médian était de 36 ans (variant entre 21 et 54 ans), et 65 % étaient des femmes. La durée moyenne de leur expérience professionnelle dans le centre de santé était de 5,8 ans et 47 % exerçaient leurs activités professionnelles depuis plus de cinq ans. Par rapport à la formation, 89 % des personnels avaient été formés sur le VIH/SIDA, et 82 % en particulier sur la PTME.

Attitudes et pratiques des personnels soignants

Près de 96 % des personnels soignants pensaient qu'il était important de proposer le diagnostic précoce aux enfants et 81 % des personnels ont déclaré n'avoir pas de difficulté à proposer le dépistage VIH. Toutefois, seulement 39 % des personnels soignants ont déclaré avoir déjà fait face au dépistage pédiatrique, parmi lesquels certains ont trouvé cela difficile : d'en parler (27 %) ; de le faire techniquement (40 %) ; de faire l'annonce aux parents si le résultat est positif (42,9 %) et de prendre en charge les enfants si le résultat est positif (22,9 %).

Environ 75 % des personnels soignants avaient suggéré que tout le personnel devrait offrir le dépistage pédiatrique précoce, mais 15 % pensaient que c'est uniquement l'affaire des médecins. Près de 80 % avaient déclaré qu'ils accepteraient le dépistage de leurs propres enfants. Face à un enfant suspecté d'être infecté par le VIH, seulement 61 % des personnels soignants offriraient un conseil et dépistage à toute la famille.

Près des deux tiers des répondants souhaiteraient être plus impliqués dans les activités de dépistage précoce du VIH chez les enfants et 71 % pensaient qu'ils auraient besoin d'une formation spécifique à ce sujet.

Dans les services de pédiatrie générale, 61 % des personnels soignant avaient une activité quotidienne en rapport avec le dépistage du VIH chez les enfants. Parmi eux, 79 %

faisaient un conseil pré-test et post-test, 34 % des prélèvements sanguins et 68 % l'annonce du résultat.

En les comparant selon leur service d'activité, 68 % des personnels des services de pédiatrie générale versus 82 % des personnels des services de vaccination pensaient que le dépistage systématique des enfants devrait être proposé par tous les personnels soignants ($p = 0,01$). Près de 50 % des personnels des services de pédiatrie générale versus 73 % des personnels des services de vaccination pensaient que dépistage VIH chez l'enfant devait être offert systématiquement dans les services de vaccination ($p = 0,003$). Dans leurs activités quotidiennes, seulement 22 % des personnels des services de vaccination contre 48% des services de pédiatrie générale avaient déjà réalisé un dépistage VIH chez un enfant de moins de six mois ($p = 0,01$).

Il n'y avait pas de différence d'attitudes entre les personnels soignants en fonction de leur formation initiale. Toutefois, 14 % des médecins face à une suspicion d'infection à VIH chez un enfant proposeraient le test de dépistage à l'enfant uniquement, contre 8 % des infirmiers, sages-femmes et conseillers. De même, 75 % des conseillers offrirait le test de dépistage à toute la famille contre seulement 46 % des médecins ($p = 0,01$). Enfin, plus de 10 % des médecins avaient réalisé un test de dépistage VIH à des patients sans leur consentement contre seulement 4 % des infirmiers ou sages-femmes et 3 % des conseillers.

4.4. Discussion sur l'accès au diagnostic précoce du VIH chez les enfants

Le défi majeur de tout programme de prise en charge est l'identification des cibles. Chez l'enfant infecté par le VIH, l'enjeu est d'autant plus important que le retard à la prise en charge par les antirétroviraux est associé à une mortalité précoce et élevée (3, 4). Par exemple, dans la cohorte IeDEA pWADA en Afrique de l'Ouest, nous avons montré que la principale cause du retard à la mise en route du traitement antirétroviral pédiatrique était expliquée par la difficulté d'accès au diagnostic précoce du VIH.

Le diagnostic pédiatrique précoce du VIH (idéalement à partir de 6 semaines de vie) permet non seulement d'identifier les enfants éligibles pour un traitement antirétroviral lorsqu'ils sont infectés, de rassurer les familles et le personnel soignant lorsqu'ils ne sont pas infectés, mais aussi de mesurer l'efficacité des interventions de PTME qui ont pu être proposées en amont (76, 96). Il permet aussi pour les enfants encore allaités au sein, de vite prendre une décision importante pour la survie de l'enfant. En effet pour les enfants infectés par le VIH, un sevrage trop précoce est délétère pour leur santé (72). Ainsi l'OMS recommande d'allaiter jusqu'à deux ans et plus les enfants infectés par le VIH pour réduire

l'incidence des diarrhées, des pneumonies et des décès observés avec l'alimentation de remplacement (174, 175). Lorsque l'enfant est non infecté, cela permet de maintenir l'objectif de sevrage à 12 mois et réduire le risque de transmission du virus par le lait maternel (72, 174, 176).

L'accès au diagnostic virologique du VIH est limité dans les pays pauvres et l'absence de tests virologiques, le personnel soignant essayant d'allier les signes cliniques aux tests sérologiques pour établir un diagnostic présomptif (177-179). Plusieurs études ont démontré que les algorithmes de diagnostic clinique sont peu sensibles et peu spécifiques chez le jeune enfant (180, 181). Bien que beaucoup d'effort soient faits dans l'extension du dépistage précoce de l'enfant, la plupart des études pilotes à ce sujet rapportent une forte déperdition à toutes les étapes du processus de dépistage précoce, notamment la présentation de l'enfant à la première consultation post-natale, l'offre de dépistage par le professionnel de santé, l'acceptation du dépistage par les parents, la collecte, le transport et le traitement des échantillons, le retour des résultats vers les centres de santé puis l'annonce aux parents, et finalement l'inclusion de l'enfant dans un programme de soins des enfants infectés (75, 166, 182, 183).

Beaucoup de programmes ciblent les enfants identifiés comme exposés au VIH, ce qui ne suffit pas pour atteindre la plupart des enfants infectés (184). En réalité, les mères infectées sont habituellement dépistées dans les services pour adultes et sont souvent réticentes à parler de leur statut VIH avec le personnel soignant des services de pédiatrie (183, 184). Plusieurs stratégies sont en cours d'évaluation pour améliorer les liens entre les services de PTME et de prise en charge pédiatrique, notamment l'utilisation des carnets de santé indiquant le statut VIH maternel (185) et la mise en place des programmes intégrés de PTME ou de santé materno-infantile (186, 187).

Afin d'améliorer le taux de dépistage chez les enfants, certains programmes ont ciblé les enfants symptomatiques, en particulier dans les services pédiatriques de consultation et d'hospitalisation (188, 189). Ces programmes ont démontré une très bonne acceptabilité par les parents et le personnel. Toutefois, ils offrent le dépistage alors que les enfants développent déjà la maladie, et donc trop tardivement en réduisant ainsi les bénéfices du traitement antirétroviral. Une stratégie innovante « d'accès universel au dépistage pédiatrique précoce » dans les services de vaccination et de consultation pour enfant a été jugée faisable, acceptable et efficace en Afrique du Sud et au Cameroun, pays où la prévalence du VIH est élevée (85, 107, 183).

La mise en œuvre du projet Peditest ANRS 12165 nous a permis de mieux comprendre les difficultés liées à l'acceptabilité du dépistage systématique et précoce du VIH, aussi bien pour le personnel soignant que pour les parents des enfants en Afrique de l'ouest. Notre étude a été réalisée à Abidjan en Côte d'Ivoire où la prévalence avait été estimée à 3,4 % en 2008 et où la couverture de la PTME était encore faible. Comme partout en Afrique, l'accès au traitement antirétroviral chez l'enfant est également tardif à Abidjan, avec une médiane d'âge à la mise en route du traitement de 63 mois (190).

Notre étude de l'acceptabilité du dépistage proposé en routine dans des consultations pédiatriques tout venant a montré que l'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH en population est faible à Abidjan. L'acceptabilité maternelle du dépistage systématique du VIH chez les enfants est modérée (58 % avait accepté le principe du dépistage). Moins de la moitié des mères (39 %) étaient revenues pour le deuxième contact après la proposition du dépistage pédiatrique. Cette baisse importante de l'acceptabilité maternelle pourrait s'expliquer par le fait que les mères ne se percevaient pas à risque d'une infection par le VIH à cause d'un test de dépistage négatif réalisé en période prénatale, ou étaient dans le déni de la maladie, ou avaient besoin de l'accord de leur conjoint ou avaient peur de se sentir coupable si l'enfant était infecté. En plus, la prise en charge de l'enfant apparemment sain n'est pas habituelle en Afrique de l'Ouest. Les prélèvements sur un enfant sain sont mal acceptés par les mères et souvent refusés (191, 192).

De plus, l'accord du père est un frein social important à l'acceptabilité parentale du dépistage pédiatrique en population générale. Le besoin du consentement du père avant d'accepter le dépistage de l'enfant avait été exprimé par 80 % des mères, et après une supposée discussion avec leur conjoint, seulement 15 % des parents avaient finalement mutuellement autorisé le dépistage de l'enfant. Cela montre le rôle central du père dans le processus de prise de décision familiale, valeur non controversable en Côte d'Ivoire. L'accord paternel reste l'élément central qui influence le retour des mères pour le dépistage de l'enfant ou pour prendre les résultats des tests de dépistage (193). Seulement 1,5 % des pères ont pris contact avec les centres de santé, mais dans ce cas, ils avaient démontré une forte adhésion, avec 76 % d'acceptation de leur propre dépistage. Il est ainsi difficile de distinguer les rôles entre le refus réel du père, l'auto-stigmatisation de la mère et les autres barrières de l'acceptabilité. La question du rôle du père dans la santé familiale en Afrique reste ouverte et ne saurait être résolue sans des programmes de communication spécifiques.

L'acceptabilité parentale était meilleure chez les mères qui avaient déclaré être infectées par le VIH, comparée à celle des mères qui étaient non infectées ou qui ne connaissaient pas leur statut VIH. Les femmes infectées par le VIH dépistées en période prénatale semblaient plus informées sur les interventions de PTME et étaient plus préparées à accepter le dépistage de leur(s) enfant(s). Cela montre l'importance et le rôle du conseil et dépistage prénatal dans les maternités, et la nécessité d'améliorer aussi bien la couverture en dépistage prénatal que les connaissances sur la prise en charge pédiatrique précoce du VIH dans la communauté, ce qui pourrait améliorer notablement la survie de l'enfant. Toutefois, l'impact social réel des liens entre les services de PTME et de prise en charge pédiatrique pourrait être exploré à travers des enquêtes sur les connaissances attitudes et pratiques des mères, pères, leaders communautaires et personnels soignants sur le VIH pédiatrique (184, 194, 195).

Notre étude comporte des limites et en particulier, elle n'a pas exploré le refus effectif des pères pour le dépistage de l'enfant. En effet, nous n'avons pas évalué la capacité des mères à avoir exposé à leur conjoint la notion du diagnostic précoce du VIH ou à avoir présenté la notice d'information de l'étude à leur conjoint. Dans notre étude, il fallait obtenir l'acceptabilité du dépistage du VIH de l'enfant par les deux parents parce qu'il s'agissait en réalité d'une étude de recherche, alors que ce n'est pas obligatoire dans le cas de la prise en charge programmatique des enfants. Cependant, cet accord préalable du père ne semble pas démesuré dans le cadre de la prise en charge d'une maladie chronique de l'enfant chez qui la mise en route du traitement antirétroviral n'est pas anodine et peut risquer de stigmatiser l'enfant si cela est fait à l'insu du père. Nous pensons que dans ce contexte de faible prévalence, l'accès universel au dépistage pédiatrique précoce sans le consentement du père, tel qu'il est réalisé dans les autres pays africains ne serait pas une option, car si l'enfant était identifié comme infecté, cela nécessiterait idéalement l'adhésion des deux parents et l'information du père pour qu'il accepte de faire traiter l'enfant. Par ailleurs, l'insuffisance d'information des parents, en particulier des pères sur la prise en charge pédiatrique du VIH serait également une barrière importante à l'accès au traitement des enfants. La principale difficulté consiste à convaincre les pères de venir dans les services de santé materno-infantile. De plus, il n'est pas aisé d'avoir l'accord simultané des deux parents lors d'une consultation ou d'un conseil de couple en routine (196). La principale question est de savoir comment approcher les pères sans entraîner la stigmatisation ou le rejet des mères ? Cela nécessite une très bonne connaissance et pratique du conseil orienté vers le couple par le personnel soignant ou les conseillers communautaires. C'est pourquoi

notre étude nous semble malgré tout, apporter une information intéressante sur la faisabilité de la prise en charge antirétrovirale précoce des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest.

De meilleures pratiques pour communiquer avec les pères et les inclure dans les programmes de santé materno-infantile demeurent tout de même nécessaires (192, 197). En Ouganda, pour améliorer l'identification des enfants infectés par le VIH, Baylor a mis en œuvre une campagne de dépistage menée dans les programmes de prise en charge pour adulte intitulée « Know your child HIV status ». Cette campagne a permis de tester 4 737 personnes, parmi lesquels 92 % étaient des enfants (198). Cela montre la possibilité d'améliorer les stratégies de dépistage précoce du VIH par l'implication des adultes, en particulier des pères.

Notre étude montre enfin une prévalence de 12 % chez les enfants exposés au VIH et dépistés dans notre étude. Cela indique la nécessité d'améliorer l'organisation du dépistage précoce pédiatrique en Côte d'Ivoire, pays de prévalence intermédiaire en ciblant les enfants nés de mères infectées au VIH et identifiées en prénatal pour optimiser l'efficacité des stratégies de dépistage précoce. Cela pourrait être possible à travers l'amélioration des liens entre cinq programmes parallèles mais complémentaires: la PTME, la prise en charge pédiatrique, la prise en charge des adultes, les laboratoires nationaux de référence et les programmes communautaires de communication pour le changement des comportements (en population et auprès de personnel de santé).

Aussi, la question du « coût-efficacité » du dépistage pédiatrique précoce et systématique du VIH dans les pays à faible et moyenne prévalence du VIH se pose, avec des stratégies d'approches probablement différentes selon le type de prévalence (199). L'identification des enfants exposés par les tests rapides avant de confirmer le diagnostic par la PCR, comme nous l'avons fait dans notre étude, a été démontré comme coût-efficace chez les enfants de trois mois et plus en Ouganda. Dans les algorithmes de dépistage des enfants de moins de 18 mois, l'utilisation des tests rapides pour identifier les enfants exposés pourrait se montrer bénéfique et réduire le coût des programmes (200).

Dans notre étude, le conseil et le dépistage pédiatrique du VIH n'était pas nouveau, aussi bien dans les services de pédiatrie générale que dans les services de vaccination en 2008. Le personnel soignant était en général favorable au dépistage précoce. Mais peu de personnels soignants avaient été formés à ce sujet. Bien que le personnel soignant perçoive l'importance du diagnostic précoce, plus des deux tiers pensaient qu'ils avaient besoin

d'une formation spécifique à ce sujet. Comme ailleurs en Afrique (201-203), l'insuffisance de formation des personnels soignants sur le dépistage pédiatrique précoce semble être l'un des obstacles majeurs dans la mise en œuvre de cette stratégie de santé publique.

Dans notre étude conduite en Côte d'Ivoire, pays de prévalence moyenne du VIH, nous concluons que la recherche d'une exposition au VIH des enfants doit être explorée en routine lors des consultations de routine de l'enfant à partir de l'âge de 6 semaines (vaccinations et pesée en particulier). Les enfants exposés doivent alors bénéficier d'un dépistage des anticorps et complétée par un dépistage virologique du VIH si besoin. Le renforcement des liens entre les services de dépistage prénatal et de prise en charge pédiatrique du VIH est également prioritaire pour améliorer l'accès au traitement précoce par ARV chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.

5. Quelle trithérapie antirétrovirale donner en première ligne chez les enfants infectés par le VIH ?

L'étude de la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement antirétroviral de première ligne dans la collaboration pédiatrique IeDEA West Africa:
L'Etude ART-PTME.

5.1. Contexte et justification

Bien qu'efficaces dans la réduction de la transmission mère-enfant du VIH, les interventions de PTME connaissent des interrogations sur le risque d'émergence de résistance virale aux antirétroviraux (204, 205). Dans une méta-analyse publiée par Arrivé et al, la prévalence des résistances aux antirétroviraux a été estimée à 52,6 % chez les enfants ayant reçu une dose unique de névirapine à la naissance et à 16,5 % lorsque la névirapine était combinée à d'autres antirétroviraux dans l'intervention de PTME (146). Cette crainte avait été suscitée dans l'essai Mashi, conduit en Afrique Australe, montrant une meilleure réponse virologique au traitement antirétroviral initial chez les enfants qui n'avaient pas été exposés à une intervention de PTME, par rapport aux enfants exposés (202). Mais, l'impact de l'exposition antérieure à une intervention de PTME (en particulier à une dose unique de névirapine) sur la réponse ultérieure des enfants à un traitement antirétroviral basé sur la névirapine a encore été peu décrite en routine en Afrique (161, 206-208).

Depuis 2004, plusieurs pays africains ont mis en place des programmes opérationnels de prise en charge des enfants infectés par le VIH, mais dans beaucoup de pays encore, dont plusieurs en Afrique de l'Ouest, la mesure de la charge virale n'est pas faite en routine et les indicateurs d'efficacité du traitement antirétroviral sont cliniques et immunologiques. Le suivi opérationnel de ces enfants ne permet pas de faire un diagnostic précis des échecs au traitement antirétroviral qui sont en général peu ou mal documentés. Peu de données sont disponibles sur la réponse à long terme des enfants au traitement antirétroviral après une intervention de prévention de la transmission mère enfant.

Ainsi, il s'avère nécessaire d'améliorer les connaissances sur les facteurs associés à la réponse au traitement antirétroviral des enfants selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME afin d'adapter leur traitement antirétroviral. Ce traitement antirétroviral étant un traitement à vie, la réponse au traitement à long terme de ces enfants devient une préoccupation majeure pour les cliniciens au vue des résistances observées pour certains antirétroviraux, en particulier ceux utilisés couramment pour la prévention de la transmission mère-enfant en Afrique.

Les présentes études rapportées dans ce travail ont été menées en Côte d'Ivoire et au Mali dans le cadre du partenariat scientifique des équipes VIH-Afrique de l'Inserm U 897 à Bordeaux et des équipes cliniques qui participent à la collaboration pWADA. Tous les

personnels des centres qui participent à la collaboration pWADA ont reçu une formation continue en éthique dans le cadre de la recherche biomédicale. Le Projet IeDEA a été autorisé par les comités nationaux d'éthique de tous les pays qui y participent.

5.2. Réponse clinique et immunologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique de l'Ouest selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME (article 4)

➤ Objectifs

- L'objectif général de cette étude était d'évaluer après 12 mois de traitement antirétroviral la réponse clinique et immunologique chez des enfants infectés par le VIH en fonction de leur exposition antérieure à une intervention de PTME en période périnatale en Afrique de l'Ouest.

Ses objectifs spécifiques sont de :

- Etudier les facteurs associés à une mauvaise réponse clinique et immunologique au traitement antirétroviral chez ces enfants.

➤ Population et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective d'enfants infectés par le VIH, suivis et traités par antirétroviraux dans les centres participant à la collaboration IeDEA à Abidjan et à Bamako. Cette étude s'est déroulée de février 2010 à mars 2011 dans les 5 centres de santé suivants : CEPREF, CIRBA, CHU Yopougon, FSU MTCT + Abobo Avocatier à Abidjan Côte d'Ivoire, et à l'hôpital Gabriel Touré à Bamako au Mali.

Ont été inclus dans cette étude, tous les enfants infectés par le VIH :

- traités par trithérapie antirétrovirale dans l'un des sites de collaboration pWADA participant à cette étude,
- âgés de 0 à 5 ans à la mise sous traitement antirétroviral,
- ayant débuté le traitement antirétroviral entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 juin 2009,
- vivants, décédés, transférés ou perdus de vue.

○ *Taille de l'échantillon*

L'échec au traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants a été peu décrit en Afrique de l'Ouest. En absence de données, nous avons émis l'hypothèse d'une prévalence de 50 %. Sur cette base et avec une précision de 5 %, la taille minimale de l'échantillon prévue était de 384 enfants.

○ *Déroulement de l'étude et collecte des données*

Dans le cadre de la prise en charge opérationnelle du VIH à Abidjan et à Bamako, les enfants sont vus en consultation tous les trois mois en absence de symptomatologie majeure, et autant que possible en cas de symptomatologie. Le monitoring des événements cliniques prend en compte tous les événements survenus après la mise en route du TAR, en particulier les événements classant stade 3 ou 4 de l'OMS. Les mesures des CD4 sont habituellement réalisées tous les six mois dans les laboratoires de référence à Abidjan et à Bamako par cytométrie de flux.

Dans cette étude, l'approche méthodologique a associé la revue des dossiers médicaux et des bases de données disponibles pour l'ensemble des enfants traités et éligibles dans les sites pWADA depuis leur mise sous traitement antirétroviral. Plusieurs sources de données ont été utilisées:

- 1- La base de données pWADA qui dispose d'informations sur le suivi clinique et immunologique des enfants en Afrique de l'Ouest depuis leur mise sous TAR.
- 2- Les dossiers patients : les données concernant les antécédents d'exposition à une prophylaxie de PTME (et le type d'intervention menée) ont été recherchées systématiquement à partir des dossiers médicaux archivés dans les sites. Ils ont servi à compléter la base de données pWADA.
- 3- Ces informations ont également été complétées à partir des carnets de santé des enfants lors des visites de suivi qui ont eu lieu pendant cette phase d'enquête.

Un attaché de recherche clinique a été recruté dans chaque site pour faire la collecte et la validation des données. Les données ont été recueillies de façon retrospective dans tous les sites à partir d'une fiche de dépouillement standardisée utilisée. Les informations suivantes ont été recueillies à l'initiation, à six mois et à 12 mois après la mise en route du TAR :

- La date de naissance

- L'exposition à une intervention de PTME en période périnatale et son type
 - Prophylaxie maternelle (molécule, dose et date de prise)
 - Prophylaxie enfant (molécule, dose et date de prise)
- La date de diagnostic du VIH et les méthodes,
- La date de mise sous cotrimoxazole,
- La date de 1ère mise sous TAR et le type de régime initial (basé sur les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou les inhibiteurs de protéases),
- La date de dernière nouvelle et leur devenir : décédés, perdus de vue, transférés, en cours de suivi.
- L'évolution clinique (stade 3 et 4 OMS, décès) et immunologique (CD4)
- Pour le recueil de la morbidité classant sida dans cette étude, les pathologies suivantes ont été recherchées : malnutrition (< - 3DS), tuberculose, diarrhée chronique, candidose oropharyngée, méningite, infection ORL, prurigo généralisé, sarcome de Kaposi, toxoplasmose, encéphalopathie, infection à herpes simplex, infection bactérienne sévère récurrente, pneumonie à pneumocystis.
 - ***Critères d'évaluation***

Le critère d'évaluation principal dans cette étude était la survie des enfants sans échec au traitement selon l'exposition à la PTME. Quatre événements ont permis d'étudier à 12 mois la réponse au traitement antirétroviral des enfants selon leur exposition ou non à une intervention de PTME : la survie globale, la survie sans échec clinique, la survie sans échec immunologique et la survie sans échec au traitement (échec clinique ou immunologique).

L'échec clinique a été défini comme la survenue ou la récurrence d'un événement classant sida stade 3 ou 4 de l'OMS, ou la survenue de tout décès au cours des 12 premiers mois du traitement antirétroviral.

L'échec immunologique a été défini comme le développement ou le retour à une immunodépression sévère pour l'âge, selon la classification pédiatrique de l'OMS de 2007 (209), au cours des 12 premiers mois du traitement antirétroviral.

○ *Analyse statistique*

Pour l'analyse descriptive des données à l'inclusion, les informations ont été présentées par des médianes avec leurs intervalles interquartiles pour les variables continues, et par des pourcentages avec les intervalles de confiance à 95 % pour les variables catégorielles. Le test de chi-2 a été utilisé pour comparer les variables catégorielles et le test de Kruskal Wallis pour la comparaison des médianes. Les Z-scores poids pour âge ont été calculé à partir du programme SAS du Centre for Disease Control (CDC) de 2000.

Pour les analyses de survie, la date d'origine a été définie comme la date de mise sous traitement antirétroviral, et la date de point le 30 juin 2010. Les critères de jugement définis ci-dessus ont été analysés à l'aide de probabilités cumulées de survie estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les courbes de survie des enfants exposés ou non à une intervention de PTME ont été faites par le test de Log-Rank.

Afin d'analyser les facteurs associés à l'échec au traitement à 12 mois après l'initiation, la variable explicative principale était l'exposition à une prophylaxie de PTME et les autres variables explicatives étaient le pays, le sexe, les stades cliniques 3 ou 4 à la mise sous traitement, l'immunodépression pour l'âge à la mise sous traitement, la prophylaxie par le cotrimoxazole et le régime antirétroviral initial basé sur les INNTI ou non. Les analyses univariées et multivariées ont été conduites à l'aide d'un modèle de Cox, avec une procédure pas-à-pas descendante. Les variables avec une p-value $\leq 0,20$ à l'analyse univariée n'ont pas été incluses dans l'analyse multivariée. Le seuil de signification retenu était 0,05. Ces données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS. 9.0.1

➤ Résultats

1. Diagramme de flux

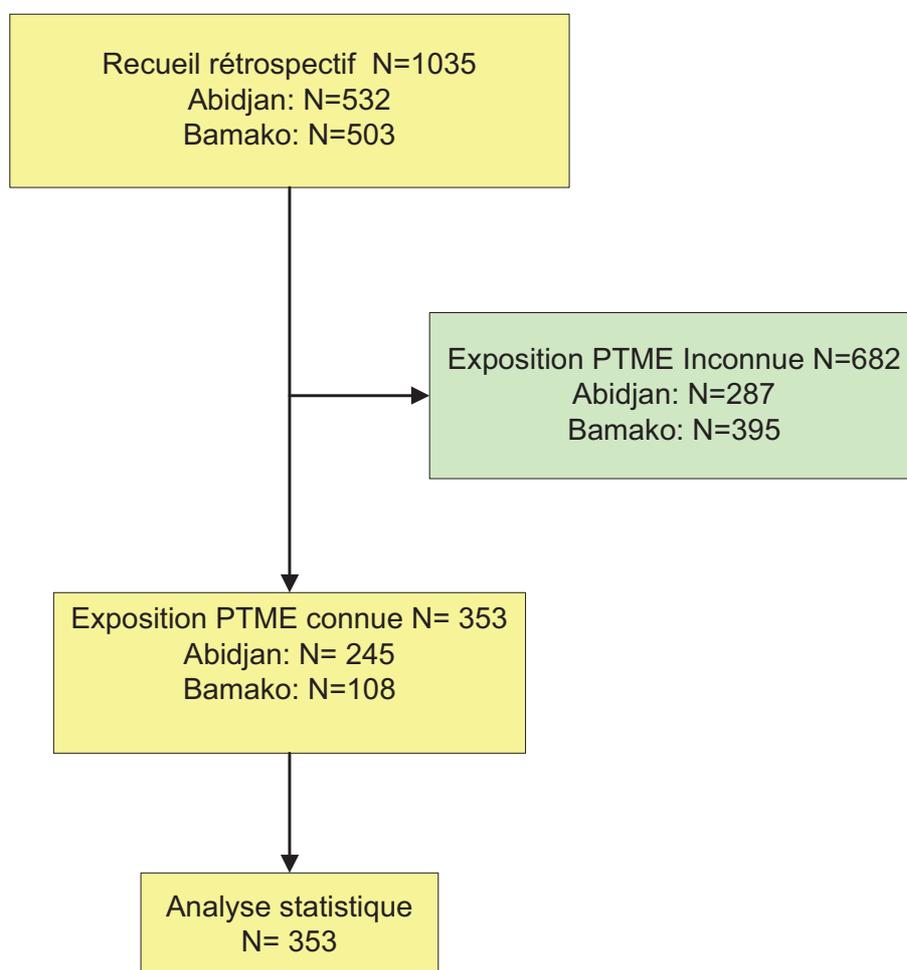


Figure 19 : Diagramme de flux de sélection des enfants inclus. IedEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009 (N=1035)

Au total, le recueil rétrospectif des données a été réalisé pour 1035 enfants (dont 48 % maliens), et l'exposition à une prophylaxie de PTME est restée inconnue pour 682 enfants (66 %). Ainsi l'analyse de la réponse au traitement selon l'exposition à une prophylaxie de PTME a été réalisée uniquement pour les enfants dont l'information sur l'exposition ou non à une intervention de PTME était disponible. Au total, 353 enfants (73 exposés et 280 non exposés) ont été inclus dans l'analyse, dont 245 de la Côte d'Ivoire et 108 du Mali. Les caractéristiques des enfants exclus étaient différentes de ceux inclus dans l'analyse, à l'exception du sexe (tableau 8).

2. Caractéristiques des enfants à la mise en route du traitement antirétroviral.

A l'initiation du traitement antirétroviral, l'âge médian des 353 enfants inclus dans l'analyse était globalement de 20 mois (IIQ : 9 mois - 33 mois). Parmi eux, 162 (45,9 %) étaient de sexe féminin. Leur pourcentage de CD4 médian était de 14,4 % (IIQ : [10,0 % - 25,8 %]) et 86,1 % parmi eux présentaient déjà un évènement classant sida (stade 3 ou 4) à la mise sous TAR.

Les enfants exposés à une intervention de PTME avaient débuté significativement le traitement antirétroviral plus tôt, avec un âge médian de 11 mois contre 27 mois pour les enfants non-exposés à une intervention ($p < 0,0001$). De plus, les enfants exposés présentaient moins d'évènements classant sida et étaient plus souvent traités par les inhibiteurs de protéase, 61,7 % contre 40,7 % chez les enfants non-exposés ($p < 0,003$).

3. Réponse clinique et immunologique après 12 mois de traitement antirétroviral selon l'exposition à une intervention de PTME (tableau 9)

Parmi les 353 enfants inclus dans l'analyse, 28 (7,9 %) sont décédés au cours des 12 premiers mois du traitement antirétroviral, dont 6 (8,2 %) dans le groupe des exposés et 22 (7,8 %) dans le groupe des non-exposés. Parmi eux, 20 (71,4 %) décès sont survenus au cours des six premiers mois de traitement antirétroviral. Il n'y avait de différence statistiquement significative dans la survenue des décès au cours du temps dans les deux groupes exposés et non-exposés à une intervention de PTME (91,6 % vs 91,5 % ; Log Rank test : $p = 0,91$).

Au total, 169 (47,9 %) enfants ont présenté au moins un évènement classant sida au cours des 12 premiers mois du traitement antirétroviral, dont 29 (39,7 %) dans le groupe des exposés et 140 (50,0 %) dans le groupe des non-exposés.

La probabilité à 12 mois de ne pas développer une progression clinique (survenue d'un évènement classant sida) est de 63,4 % dans le groupe des exposés contre 44,7 % dans le groupe des non-exposés (Log Rank test : $p = 0,01$). La survie sans échec clinique à 12 mois

est meilleure chez les enfants exposés comparés aux non-exposés (59 % vs 41,2 % ; Log Rank test : $p=0,02$).

Près de 125 (35,4 %) enfants ont expérimenté un échec immunologique au cours des 12 premiers mois du traitement, 23 (31,5 %) dans le groupe des exposés et 102 (36,4 %) dans le groupe des non-exposés. Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans échec immunologique dans les deux groupes (66,7 % vs 57,8 % ; Log Rank test : $p=0,19$).

Au total, 245 (69,4 %) enfants ont expérimenté un échec clinique ou immunologique au cours des 12 premiers mois du traitement antirétroviral, avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes. La survie sans échec au traitement à 12 mois était de 40,6 % dans le groupe des exposés contre 25,2 % dans le groupe des non exposés (Log Rank test : $p=0,02$).

4. Facteurs associés à l'échec au traitement antirétroviral 12 mois après l'initiation

En analyse univariée, les enfants exposés à une intervention de PTME avaient une réduction de 30 % du risque d'échec au traitement par rapport aux enfants non-exposés (RR=0,7 : IC_{95%} = [0,5 - 0,9] ; $p=0,04$), mais cette signification n'est pas observée en analyse ajustée (aRR = 0,8 : IC_{95%} = [0,6 - 1,2] ; $p=0,30$).

Dans l'analyse multivariée, les facteurs associés à l'échec au traitement à 12 mois étaient l'immunodépression sévère pour l'âge (aRR = 1,7 : IC_{95%} = [1,2 - 2,4] ; $p=0,001$) et l'existence des événements cliniques classant stade 3 ou 4 (aRR = 1,7 : IC_{95%} = [1,1 - 2,7] ; $p=0,001$) à la mise en route du traitement.

➤ Discussion

Cette étude de cohorte représente, à notre connaissance, la première description de la réponse au traitement antirétroviral de 1ère ligne chez les enfants infectés par le VIH en fonction de leur exposition à une prophylaxie de PTME dans le contexte opérationnel d'Afrique de l'Ouest. Notre étude montre que dans les contextes où seul le suivi clinique et immunologique est disponible, l'échec au traitement antirétroviral est assez fréquent en général, mais n'est pas associé à l'exposition à une intervention de PTME. Les principaux facteurs associés à l'échec au traitement demeurent le stade clinique avancé et l'immunodépression sévère à la mise en route du traitement, soit les déterminants habituels de la réponse au traitement antirétroviral, ce qui souligne une fois de plus la nécessité de promouvoir un traitement antirétroviral plus précoce chez les enfants.

La plupart des études antérieures menées sur cette question avaient comme critère de jugement l'échec virologique. En Uganda (206), à 48 semaines après le début du traitement, 76 % des enfants exposés à la névirapine et 80 % des enfants non-exposés avaient une charge virale < 400 copies/ml ($p = 0,74$). Au Botswana (208), l'essai clinique MASHI a montré qu'après six mois de traitement antirétroviral, 76,9 % des enfants exposés à la névirapine étaient en échec virologique par rapport à 9,1 % des enfants ayant reçu un placebo pour la PTME ($p < 0,001$). Dans l'essai IMPAACT P1060, les enfants exposés à la névirapine à la naissance, traités par la suite avec du lopinavir avaient une meilleure réponse virologique à six mois par rapport aux enfants traités par la suite avec un traitement basé sur la névirapine (207).

Dans notre étude, la différence observée dans la survenue de l'échec clinique et immunologique dans les deux groupes pourrait s'expliquer par le fait que les enfants exposés à la PTME étaient plus jeunes, débutaient le traitement plus tôt avec moins d'évènements cliniques classant sida de stade 3 ou 4 de l'OMS, et étaient plus souvent traités par des inhibiteurs de la protéase.

Cette étude confirme donc l'importance de débiter plus tôt le traitement antirétroviral chez les enfants en Afrique. Le taux élevé d'échec au traitement dans cette cohorte remet en question la sensibilité et la spécificité des critères OMS de 2010, sur l'échec au traitement antirétroviral chez l'enfant dans les pays à ressources limités, où la charge virale n'est en général pas disponible. Une méta-analyse sur données individuelles de la réponse au traitement des enfants dans les pays à ressources limitées permettra certainement de mieux estimer la réponse réelle au traitement dans les conditions opérationnelles.

Cette étude montre également la difficulté de collecter rétrospectivement les informations sur l'exposition à la PTME des enfants. Malgré les questions qui se posent sur les résistances virales chez les enfants exposés aux interventions de PTME, peu de données sont collectées en routine à ce sujet sur le dossier médical de l'enfant. Dans plusieurs pays, le nombre de femmes et des enfants qui ont bénéficié d'une intervention de PTME est encore inconnu (27, 210).

Dans cette étude, 66 % des enfants éligibles ont été exclus de l'analyse à cause du nombre important de données manquantes sur l'exposition à la PTME, Ceci pourrait introduire un biais de sélection dans notre étude et cette perte d'information pourrait en diminuer la puissance statistique. L'absence d'information sur la PTME pourrait s'expliquer par le retard au premier contact avec le pédiatre, qui en général est au delà de six mois. Aussi,

l'information sur l'exposition à la PTME est souvent transcrite sur le dossier médical de la mère, qui n'est pas souvent un dossier électronique. Dans cette étude, nous n'avons pas analysé les dossiers maternels à cause de la pluralité des sources de références des enfants suivis (orphelinats, laboratoires, associations, hôpitaux périphériques, participation aux essais cliniques randomisés en double aveugle sur la PTME). Une fois encore, il n'y avait pas de liens entre les dossiers médicaux des mères et ceux des enfants.

Enfin, notons également que notre analyse n'a pas pris en compte ces déterminants institutionnels, ce qui pourrait introduire un biais d'information dans cette étude.

Tableau 8: Caractéristiques des enfants à l'inclusion en fonction de leur exposition à une intervention de PTME, IedEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009 (N=1035)

Caractéristique des enfants	Exposé PTME N=73	Non exposé PTME N=280	p-value Exposé / Non exposé	Exposition PTME documentée N=353	Exposition PTME non documentée N=682	p-value (exposition documentée / non documentée)
Pays	N (%)		0,007			< 0,0001
Côte d'Ivoire	60 (82,2)	185 (66,1)		245 (69,4)	287 (42,1)	
Mali	13 (17,8)	95(33,9)		108 (30,6)	395 (57,9)	
Sexe	N (%)		0,14			0,32
Garçon	34 (46,6)	157 (56,1)		191 (54,1)	391 (57,3)	
Fille	39 (53,4)	123 (43,9)		162 (45,9)	291 (42,7)	
Age médian en mois	N [IQR]	27 [18 - 39]	<0,0001	24 [14 - 36]	29 [19 - 44]	< 0,0001
Classe d'âge en mois	N (%)		<0,0001			0,0001
< 12	38 (52,0)	31 (11,1)		69 (19,6)	72 (10,6)	
[12-36[28 (38,4)	162 (57,8)		190 (53,8)	359 (52,6)	
[36-60]	7 (9,6)	87 (31,1)		96 (26,6)	251 (36,8)	
Immunodépression sévère*	N (%)		0,41			0,02
Non	20 (27,4)	64 (22,8)		84 (23,8)	209 (30,7)	
Oui	53 (72,6)	216 (77,2)		269 (76,2)	473 (69,3)	
Poids pour âge (z-score)	N (%)		0,62			0,002
≥ - 3	43 (58,9)	156 (55,7)		199 (56,4)	317 (46,5)	
< - 3	30 (41,1)	124 (44,3)		154 (43,6)	365 (53,5)	
Stade clinique OMS (3/4)	N (%)		0,0002			< 0,0001
Non	20 (27,4)	29 (10,4)		49 (13,9)	35 (5,1)	
Oui	53 (72,6)	251 (89,6)		304 (86,1)	647 (94,9)	
Prophylaxie Cotrimoxazole	N (%)		0,41			0,01
Non	10 (13,7)	29 (10,4)		39 (11,1)	45 (6,6)	
Oui	63 (86,3)	251 (89,6)		314 (88,9)	637 (93,4)	
Régime thérapeutique initial	N (%)		<0,003			0,0005
Basé sur INNNTI	25 (34,2)	157 (56,1)		182 (51,6)	435 (63,8)	
Basé sur IP	45 (61,7)	114 (40,7)		159 (45,0)	224 (32,8)	
Basé sur 3 INTI	3 (4,1)	9 (3,2)		12 (3,4)	23 (3,4)	

PTME: prévention de la transmission mère enfant du VIH; IP: inhibiteur de protéase; INNNTI: inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse; * Immunodépression sévère définie selon les recommandations de l'OMS de 2006: CD4 < 25 % ou CD4 < 1500 cellules/mm³ pour les enfants de moins de 12 mois; CD4 < 20 % ou CD4 < 750 cellules/mm³ pour les enfants de moins de 35 mois; CD4 < 15 % ou CD4 < 350 cellules/mm³ les enfants de plus de 35 mois

Tableau 9 : Probabilités de survie (Kaplan-Meier) sans événement clinique et immunologique chez les enfants infectés par le VIH après 12 mois de traitement antirétroviral en fonction de l'exposition à une prophylaxie de PTME, leDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Côte d'Ivoire et Bamako Mali (N=353)

Evénements cliniques et immunologiques	Exposés			Non-exposés			p-value (log-Rank)
	N	Survie (%)	IC95%	N	Survie (%)	IC95%	
Décès	6			22			0,91
6 mois		93,0	[84,1-97,1]		93,6	[89,9-95,9]	
12 mois		91,6	[82,2-96,1]		91,5	[87,4-94,3]	
Perte de programme	8			49			0,17
6 mois		93,0	[84,1-97,1]		87,0	[82,5-90,5]	
12 mois		88,8	[78,9-94,2]		82,2	[77,1-86,2]	
Evènement classant sida (stade 3 ou 4 OMS)	29			140			0,01
6 mois		75,8	[63,5-84,4]		58,4	[51,9-64,3]	
12 mois		63,4	[50,5-73,8]		44,7	[38,3-50,9]	
Echec clinique	35			159			0,02
6 mois		70,5	[58,4-79,7]		54,9	[48,6-60,7]	
12 mois		59,0	[46,6-69,4]		41,2	[35,1-47,2]	
Echec immunologique	23			102			0,19
6 mois		72,9	[60,5-82,0]		67,4	[61,1-72,9]	
12 mois		66,7	[53,9-76,6]		57,8	[51,2-63,8]	
Echec au traitement	47			198			0,02
6 mois		52,2	[40,1-63,0]		38,2	[32,2-44,1]	
12 mois		40,6	[29,1-51,8]		25,2	[20,0-30,7]	

Tableau 10 : Facteurs associés à la survenue de l'échec clinique ou immunologique chez les enfants infectés par le VIH après 12 mois de traitement antirétroviral en fonction de l'exposition à une prophylaxie de PTME, leDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Côte d'Ivoire et Bamako Mali (N=353)

Caractéristiques à l'inclusion	N=353	Analyse univariée RR [CI _{95%}]	p-value	Analyse multivariée aRR [CI _{95%}]	p-value
Pays			0,03		0,14
Côte d'Ivoire	245	1		1	
Mali	108	1,3 [1,0 - 1,7]		1,2 [0,9 - 1,6]	
Sexe			0,72		
Garçon	191	1			
Fille	162	0,9 [0,7 - 1,2]			
Exposition à la PTME			0,04		0,34
Non exposé	280	1		1	
Exposé	73	0,7 [0,5 - 0,9]		0,8 [0,6 - 1,2]	
Immunodépression sévère			0,0005		0,001
Non	84	1		1	
Oui	269	1,7 [1,3 - 2,5]		1,7 [1,2 - 2,4]	
Stade clinique OMS (3/4)			0,0003		0,001
Non	49	1			
Oui	304	2,2 [1,4 - 3,3]		1,7 [1,1 - 2,7]	
Prophylaxie Cotrimoxazole			0,04		0,10
Non	39	1			
Oui	314	1,6 [1,0 - 2,4]		1,4 [0,9 - 2,2]	
Régime thérapeutique initial basé sur INNTI			0,8		
Non	171	1			
Oui	182	1,0 [0,8 - 1,3]			

RR: Risque relatif; aRR: risque relative ajusté; PTME : prévention de la transmission mère enfant du VIH

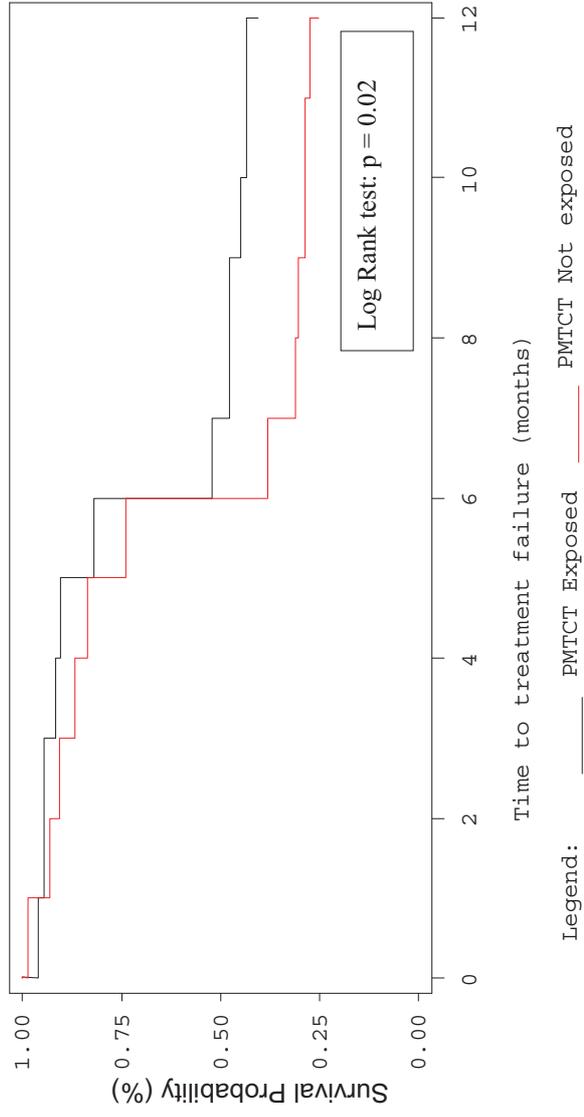


Figure 20 : Survie sans échec au traitement (clinique ou immunologique) après 12 mois de traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH traités par les antirétroviraux avant l'âge de 5 ans en Afrique de l'Ouest en fonction de leur exposition à une intervention de PTME, IedEA pédiatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009. (N=353)

5.3. Réponse virologique au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Côte d'Ivoire.

➤ Objectifs

- L'objectif général de cette étude est d'évaluer la réponse virologique à long terme des enfants infectés par le VIH ayant débuté leur traitement antirétroviral avant l'âge de 5 ans, entre 2004 et 2009 dans les centres de prise en charge ACONDA à Abidjan en Côte d'Ivoire.

Ses objectifs spécifiques sont :

- Mesurer à la date de point, la prévalence des échecs virologiques (charge virale \geq 400 copies/ml) chez ces enfants
- Estimer la survie sans échec virologique (charge virale \geq 400 copies/ml) chez ces enfants à la date de point
- Etudier les facteurs associés à une mauvaise réponse virologique chez ces enfants.

➤ Population et méthodes

Cette étude s'est déroulée à Abidjan en Côte d'Ivoire, dans les centres de santé du CePReF-enfants à Yopougon et MTCT-Plus à Abobo. Il s'agit d'une étude transversale descriptive nichée dans une cohorte prospective, qui s'est déroulée pendant 3 mois, de juillet à septembre 2011.

○ *Critères d'inclusion*

Ont été inclus tous les enfants infectés par le VIH :

- vivants et encore en cours de suivi dans la file active ACONDA pendant la période de l'étude,
- dont l'exposition à la PTME avait été documentée au cours de la première phase de l'étude ART-PTME, présentée précédemment,
- traités par trithérapie antirétrovirale dans l'un des sites de prise en charge ACONDA à Abidjan (CePReF-enfants, MTCT-Plus),
- âgés de 0 à 5 ans à l'initiation du traitement antirétroviral,

- dont le traitement antirétroviral a débuté entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 juin 2009.

- o ***Taille de l'échantillon***

Sous l'hypothèse d'un taux d'échec virologique de 20 % après au moins une année de traitement antirétroviral et avec une précision de 5 %, nous avons prévu de réaliser cette étude auprès de 250 enfants de la file active ACONDA.

- o ***Déroulement de l'étude et collecte des données***

Les examens virologiques de l'enfant ne sont pas réalisés en routine dans les programmes pédiatriques de prise en charge VIH à Abidjan. Cette étude qui était planifiée pour fin 2010, n'a pas pu être conduite dans les temps en raison de la crise postélectorale survenue en fin 2010 à Abidjan. Elle a donc été conduite après pour le sous-échantillon des enfants encore suivis dans les sites ACONDA. A cette étape, cette étude a pris uniquement en compte la mesure de la charge virale plasmatique et sera complétée ultérieurement par l'analyse des mutations de résistance.

Les prélèvements sanguins des enfants dont les parents ont donné leur accord ont été réalisés dans les centres de santé lorsqu'ils se sont présentés en consultation au cours de la période de collecte des données (3 mois).

En pratique, un seul prélèvement de sang total de 10 ml a été réalisé chez l'enfant et a été divisé en 3 tubes :

- un tube EDTA violet (mesure de la charge virale)
- un tube EDTA violet (mesure des CD4)
- un tube sec rouge (réalisation d'une sérothèque)

Ces prélèvements ont été envoyés dans le laboratoire du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDReS) où une mesure de la charge virale plasmatique (PCR en temps réel sur kits biocentric) a été réalisée, avec un seuil de détection fixé à 400 copies par ml. Les analyses virologiques ont toutes été centralisées au CeDReS pour standardiser le recueil et l'analyse des données virologiques. Une plasmathèque et une sérothèque ont été constituées au CeDReS pour permettre l'analyse des mutations de résistance chez les enfants qui avaient une charge virale ≥ 400 copies par ml.

Les variables suivantes ont été recueillies dans les dossiers médicaux à partir d'une fiche standardisée :

- Date de naissance,
- Exposition à une intervention de PTME en périnatal,
- Date d'initiation du traitement antirétroviral et le type de régime initial,
- Dates de changement de traitement antirétroviral et les molécules concernées,
- Date de dernières nouvelles et devenir : décédés, perdus de vue, transférés, en cours de suivi,
- Charge virale plasmatique à la date du prélèvement,
- Nombre et pourcentage des CD4 à la date du prélèvement

- *Critère d'évaluation*

Le critère d'évaluation principal est la survie des enfants sans échec virologique après au moins 12 mois de traitement antirétroviral. L'échec virologique est défini dans cette étude comme la détection d'une charge virale ≥ 400 copies par ml. Le seuil de détection de la charge virale est fixé à 400 copies au CeDRoS.

- *Analyse statistique*

Nous avons comparé les enfants en fonction de leur exposition ou non à une intervention de PTME pour la prévalence d'un échec virologique à la date de point à l'aide d'un chi-2 d'indépendance.

Pour les analyses de survie, la date d'origine était la date de mise sous traitement antirétroviral, et la date de point la date du prélèvement réalisé dans l'étude. Le critère de jugement défini ci-dessus a été analysé à l'aide de probabilités cumulées de survie estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les courbes de survie des enfants exposés ou non à une intervention de PTME ont été faites par le test de Log Rank.

Pour analyser les facteurs associés à l'échec virologique, les variables explicatives étaient l'exposition à une prophylaxie de PTME, le sexe, le stade clinique 3 ou 4 à la mise sous traitement, l'immunodépression pour l'âge à la mise sous traitement, la prophylaxie par le cotrimoxazole et le régime antirétroviral initial basé sur les INNTI ou non. Les analyses univariées et multivariées ont été conduites à l'aide de modèle de Cox. Le seuil de signification retenu était 0,05. Ces données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS. 9.0.1

- *Considérations éthiques*

Cette étude, bien qu'opérationnelle, a nécessité des mesures biologiques. Une notice d'information a été rédigée à l'endroit des parents ou tuteurs, et des enfants âgés de plus de 9 ans à la date de la proposition du prélèvement.

Le consentement éclairé des parents ou tuteurs a été requis sur une fiche de consentement. Une fiche d'assentiment a été requise pour les enfants âgés de plus de 9 ans informés de leur statut VIH à la date de la proposition du prélèvement. L'anonymat des parents et des enfants a été respecté. Cette étude a été approuvée par le comité national d'éthique et de la recherche de la Côte d'Ivoire en juillet 2011.

➤ Résultats

1. Caractéristiques des enfants inclus

Au total, 120 enfants ont été inclus dans cette étude en 2011 dont 66 (55,0 %) étaient des garçons. Parmi eux, 27 (22,5 %) avaient été exposés à une intervention de PTME à la naissance ; 109 (90,8 %) étaient traités par cotrimoxazole ; 39 (32,5 %) présentaient une malnutrition sévère (z-score poids pour âge < - 3) et 107 (89,2 %) un évènement clinique classant stade 3 ou 4 de l'OMS à l'initiation du traitement antirétroviral. Le pourcentage médian des CD4 était de 13,8 % (IIQ : 10,8 % -17,4 %) et 99 (82,5 %) enfants présentaient une immunodépression sévère à l'initiation du traitement antirétroviral. Le régime thérapeutique initial était basé sur les INNRT pour 52 (43,3 %) enfants. L'âge médian à l'initiation du traitement était de 31 mois [21 mois – 46 mois] chez les enfants non exposés et de 12 mois [7 mois -27 mois] chez les enfants exposés ($p < 0,001$)

Tous les enfants avaient bénéficié d'au moins 36 mois de traitement antirétroviral au moment de l'étude. La durée médiane de traitement antirétroviral de ces enfants à la date du prélèvement était de 5,9 ans (IIQ : 5,0 ans – 6,5 ans). Au moment du prélèvement pour la mesure de la charge virale, l'âge médian de ces enfants était de 8,3 ans (IIQ : 6,9 ans – 9,3 ans) et 10 (8,3 %) enfants présentaient une anémie sévère ($Hb < 8$ mg/dl). Le pourcentage médian des CD4 était de 30,2 % (IIQ : 22,9 % - 36,9 %) et leur nombre médian était de 685 (IIQ : 403 – 997) cellules par mm^3 . Seulement 4 (3,3 %) enfants avaient changé de régime thérapeutique pour des raisons d'intolérance.

2. Fréquence de l'échec virologique à la date de point

Au total, 57 des 120 enfants (47,5 %) avaient une charge virale détectable (≥ 400 copies par ml) dont 50 (41,7 %) avaient une charge virale ≥ 1000 copies par ml à la date de point mesurée à 71 mois [60,5 mois – 78 mois] en médiane. Le taux d'échec virologique était de 55,6 % chez les enfants exposés à la PTME contre 45,2 % chez les enfants non exposés ($p = 0,3$). Selon la durée du traitement, il était de 45,8 % chez les enfants qui avaient une durée de traitement inférieure à la médiane, et de 49,2 % chez les enfants qui avaient une durée de traitement supérieure ou égale à la médiane ($p = 0,7$).

• Survie sans échec virologique

La survie sans échec virologique était globalement stable jusqu'à 36 mois après la mise en route du traitement antirétroviral, avec une probabilité de 98 %. Cette probabilité chute à partir de 60 mois où elle était de 85 %, et à 72 mois ; 84 mois et 96 mois, elle était de 71,8 % ; 42 % et de 17,4 % respectivement (figure 21).

Selon l'exposition à une intervention de PTME, la probabilité de survie sans échec virologique était chez les enfants exposés versus non exposés, de 84,2 % versus 88,6 % et 70,9 % versus 74,6 % respectivement à 60 mois et 72 mois après la mise sous traitement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survenue de l'échec virologique entre les deux groupes (logrank test : $p = 0,16$).

• Facteurs associés à la survenue de l'échec virologique

Dans l'analyse univariée, le facteur associé à l'échec virologique chez les enfants traités en médiane pendant 71 mois était le régime thérapeutique initial basé sur les INNRT (RR= 4,8 : IC_{95%} = [2,5 -9,0] ; $p < 0,0001$).

En analyse multivariée, ajusté sur les autres variables (sexe, l'exposition à la PTME, l'immunodépression sévère et l'existence d'un évènement classant sida à l'initiation du traitement antirétroviral), le régime thérapeutique initial basé sur les INNTI et la prophylaxie au cotrimoxazole étaient significativement associés à survenue d'un échec virologique. En effet, les enfants sous prophylaxie au cotrimoxazole présentaient trois fois plus d'échec virologique que ceux qui ne l'étaient pas (aRR = 3,5 : IC_{95%} = [1,1 -11,6] ; $p = 0,03$), et les enfants traités initialement par les INNTI présentaient cinq fois plus d'échec virologique (aRR = 5,2 : IC_{95%} = [2,6 -10,3] ; $p < 0,0001$) que les autres. L'exposition à une prophylaxie de PTME n'était pas significativement associée à la survenue de l'échec virologique (aRR = 0,9 : IC_{95%} = [0,4 - 2,2] ; $p=0,9$).

Tableau 11 : Facteurs associés à la survenue de l'échec virologique chez les enfants infectés par le VIH traités par les antirétroviraux, IeDEA West Africa 2004-2010, Abidjan Cote d'Ivoire (N=120)

Caractéristiques des enfants à l'inclusion	N=120	Analyse univariée RR [IC _{95%}]	p-value	Analyse multivariée aRR [IC _{95%}]	p-value
Sexe			0,19		0,2
Fille	54	1		1	
Garçon	66	1,4 [0,8 – 2,5]		1,4 [0,8 – 2,6]	
Exposition à la PTME			0,17		0,9
Non exposé	93	1		1	
Exposé	27	0,6 [0,3 – 1,2]		0,9 [0,4 – 2,2]	
Immunodépression pour âge			0,33		0,6
Non	21	1		1	
Oui	99	1,4 [0,7 – 2,8]		1,2 [0,6- 2,5]	
Z-score poids pour âge (WAZ)			0,8		
WAZ > -3	81	1			
WAZ ≤-3	39	1,1 [0,6 -1,9]			
Evènement classant sida (Stade 3 ou 4 OMS)			0,6		0,7
Non	13	1		1	
Oui	107	1,2 [0,6 -2,5]		0,8 [0,3 – 2,2]	
Prophylaxie Cotrimoxazole			0,09		0,03
Non	11	1		1	
Oui	109	2,7 [0,8 -8,6]		3,5 [1,1 –11,6]	
Traitement initial basé sur INNRT			<0,0001		<0,0001
Non	68	1		1	
Oui	52	4,8 [2,5 – 9,0]		5,2 [2,6 –10,3]	

RR: Risque relatif; aRR: Risque relative ajusté; PTME: Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ; NNRTI: Inhibiteur non-nucleosidique de la reverse transcriptase

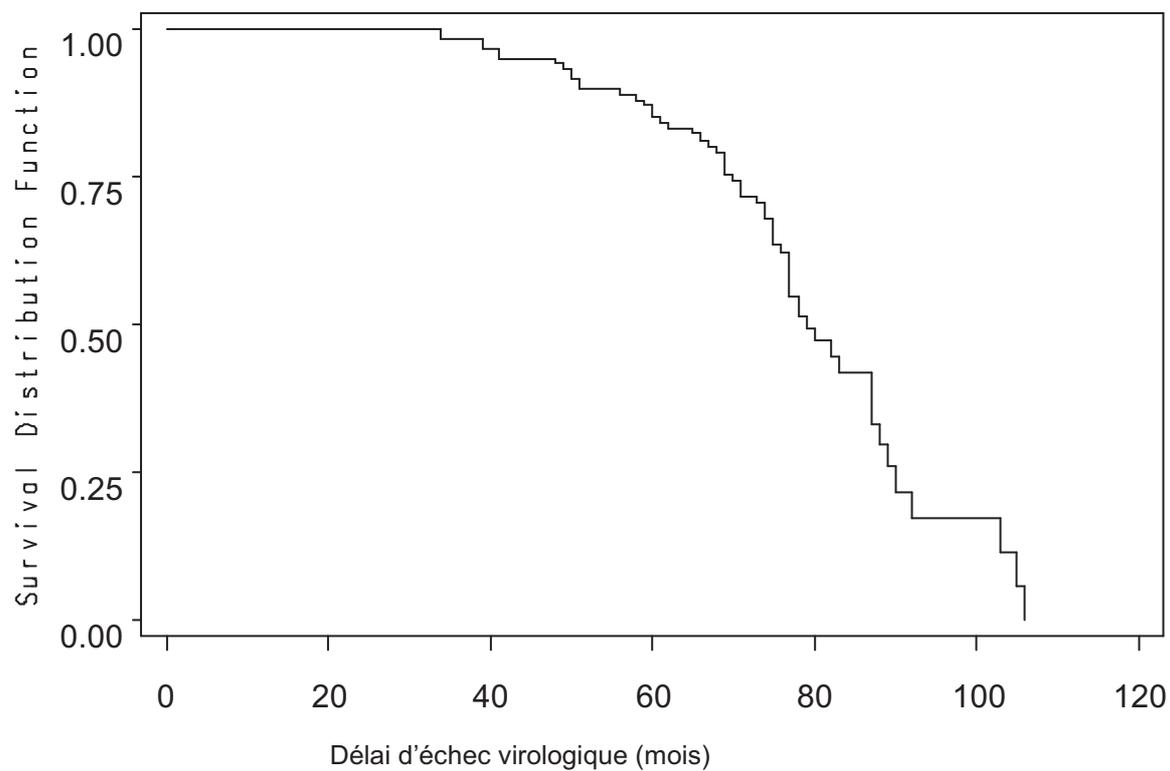


Figure 21 : Survie sans échec virologique chez les enfants traités par les antirétroviraux à Abidjan Cote d'Ivoire 2004-2011.

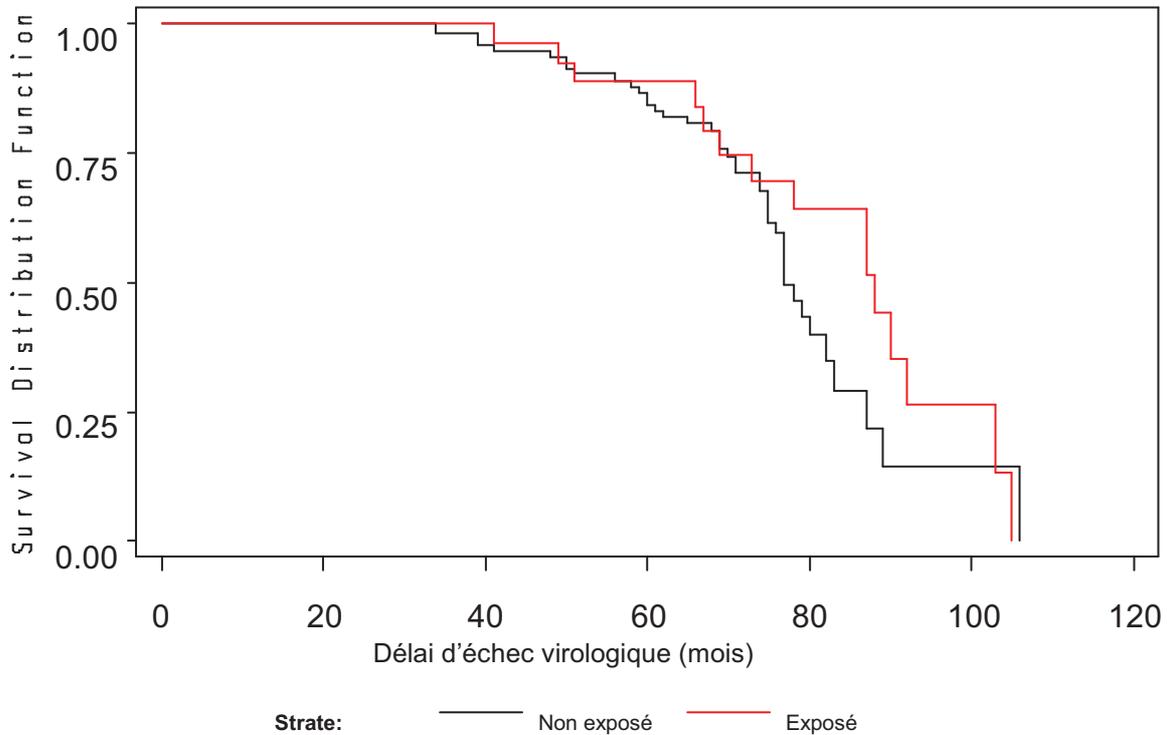


Figure 22 : Survie sans échec virologique chez les enfants traités par les antirétroviraux selon leur exposition antérieure à une intervention de PTME à Abidjan Cote d’Ivoire 2004-2011.

➤ Discussion

Cette étude transversale nichée sur une cohorte prospective dont les résultats sont encore préliminaires représente l’une des premières études opérationnelles sur la réponse virologique à long terme (au delà de cinq ans de traitement) des enfants traités par les antirétroviraux en Afrique de l’Ouest. Elle montre d’ores et déjà que dans les conditions opérationnelles de prise en charge, après un suivi médian de 5,9 ans de TAR, près de la moitié des enfants étaient en échec virologique. La distribution de ces échecs semble similaire en fonction de l’exposition à une intervention de PTME. Toutefois, l’échec virologique n’est pas précoce dans cette cohorte à Abidjan et survient au-delà de 36 mois de traitement antirétroviral. Les principaux facteurs associés à l’échec virologique après 5,9 ans de traitement en médiane étaient le régime thérapeutique initial basé sur les INNRT et la prophylaxie au cotrimoxazole à la mise sous traitement antirétroviral.

Malgré ce taux important d'échec virologique, on a paradoxalement observé une bonne reconstitution immunitaire chez ces enfants, avec un pourcentage médian des CD4 passant de 13,8 % à la mise sous traitement à 30 %, soit un delta de +16,2 % en médiane après une durée médiane de 5,9 ans de traitement.

Nos résultats sont compatibles avec deux observés dans d'autres contextes rapportés dans les pays du Nord ou du Sud. Ils confirment ceux de l'étude ANRS 1244/1278 (139) qui montrait que chez les enfants ayant débuté le traitement antirétroviral entre 2000 et 2004 à Abidjan en Côte d'Ivoire, il était possible d'obtenir une réponse virologique durable au traitement antirétroviral de première ligne. En effet, cette étude avait montré qu'indépendamment du régime thérapeutique initial, 45,5 % des enfants avaient une charge virale indétectable après 42 mois de traitement, et également une bonne reconstitution immunitaire, avec un pourcentage médian des CD4 augmentant de 7,5 % à la mise sous traitement à 24,8 % à 42 mois.

En Afrique du Sud (211), après en médiane 31 mois du traitement antirétroviral de première ligne traitement, 38,8 % des enfants étaient en échec virologique. Parmi eux, 52 % avaient présenté une mutation de résistance aux INNRT. Dans une autre étude conduite en Afrique du Sud, un taux important d'échec virologique a également été rapporté avec une probabilité d'échec virologique de 19,3 % après trois ans de traitement. L'utilisation de la névirapine ou du ritonavir seul dans le régime initial (par rapport à l'efavirenz) et l'exposition à des interventions de PTME étaient indépendamment associés à l'échec (212). En République Centrafricaine (213), après 18 mois de traitement antirétroviral de première ligne selon l'OMS, 40 % des enfants étaient en échec virologique, parmi lesquels 85 % présentaient une mutation de résistance aux INTI ou aux INNTI. Chez les enfants traités initialement par un régime de deuxième ligne selon l'OMS, l'échec virologique était survenu chez 47 % des enfants et était associé à au moins une mutation majeure aux INTI ou aux INNTI.

En Europe, dans une étude prenant en compte neuf cohortes de 13 pays (214), sur 437 enfants traités par les antirétroviraux en médiane pendant 5,9 ans, 53 % des enfants étaient en succès virologique après 12 mois de traitement, 65 % n'avaient pas changé de traitement après 5 ans de suivi. Une autre étude méta-analyse européenne (215) montre que chez 1007 enfants traités en médiane pendant 4,7 ans, l'incidence de l'échec virologique augmentait avec la durée du traitement antirétroviral avec un risque d'échec de 12 % après cinq ans de traitement. Enfin, dans une méta-analyse de la réponse immunologique et

virologique, l'estimation poolée de la suppression virologique était de 53% (IC 95 % : 50%-55 %) et le delta d'augmentation des CD4 de + 8.5 après 12 mois de traitement (IC 95 % : 5,5 %-11,4 %) (216). Ces résultats montrent que la réponse virologique est comparable dans les pays du Nord et du Sud.

Notre étude, bien qu'à cette étape n'analyse pas les profils de résistance chez les enfants en échec virologique, montre que la durabilité de la réponse virologique au traitement chez les enfants en Afrique était possible, avec une bonne réponse jusqu'à cinq ans après le début du traitement. Toutefois les autres études réalisées en Afrique montrent aussi une prévalence élevée des mutations de résistance chez ces enfants, quelle que soit la stratégie recommandée par l'OMS utilisée (212).

En attendant les résultats de profil de résistance dans notre étude, une revue systématique de 30 études conduites dans les pays du Sud (Afrique, Amérique Latine, Asie) a montré que parmi 3241 enfants éligibles en cours de traitement antirétroviral, 90 % (IC: 88 % -93 %) étaient porteurs de virus résistants en cas d'échec virologique (217). Les résistances portaient sur les INRTs dans 80 % des cas, INNRTs dans 88 % des cas et les IPs dans 54 % des cas. Il est également montré que le risque de virus résistant augmente avec la durée de l'échec virologique, mettant alors en péril la réponse au traitement et les options thérapeutiques alternatives dans un contexte où les traitements de deuxième ligne sont rares.

Il est donc urgent de mettre en place des stratégies thérapeutiques, de monitorer la réponse au traitement, d'identifier précocement les enfants en échec virologique et de renforcer dans le temps l'observance au traitement antirétroviral pour préserver la réponse au traitement dans le long terme.

6. Quelle est l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique de l'Ouest ?

Observance au traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans en Afrique : mesure et facteurs associés.
Essai MONOD ANRS 12206

6.1. Contexte et justification

Si la disponibilité des médicaments antirétroviraux pédiatriques a été considérablement améliorée au cours de ces dernières décennies, le traitement des enfants infectés par le VIH reste lié à des contraintes, notamment certaines formulations des médicaments antirétroviraux (présentation, goût, conservation), les horaires de prise, les effets indésirables et surtout l'adhésion des parents ou tuteurs. La non-observance, et en particulier les interruptions de traitement a souvent été incriminée comme cause majeure de l'apparition des résistances virales et des infections opportunistes.

La plupart des études estiment l'observance aux antirétroviraux chez l'enfant à plus de 75 % (218). A Abidjan en 2004, une étude réalisée sur l'observance chez des enfants traités par antirétroviraux d'un âge moyen de 13 ans, a montré que 33 % des enfants avaient eu une mauvaise observance durant le premier mois du traitement (219). Cette période initiale du traitement est pourtant capitale pour réduire le risque de résistances virales dans un contexte où les options thérapeutiques sont rares.

Chez l'enfant, le problème est d'autant plus complexe car en général, les enfants dépendent de leurs parents (en particulier la mère) en ce qui concerne leur prise en charge. Ainsi, les parents ou tuteurs avec des degrés de responsabilité variés sont directement impliqués dans l'observance du traitement, le report des doses et dans l'environnement psychosocial et économique dans lequel l'enfant vit. La réussite du traitement de l'enfant dépend alors en grande partie de l'adhésion des parents ou tuteurs au processus de prise en charge.

Peu d'études ont été menées sur l'observance du traitement antirétroviral précoce chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique (152). Face à l'augmentation du nombre d'enfants infectés par le VIH traités par les antirétroviraux et suite aux recommandations de l'OMS de 2010 qui invitent à traiter systématiquement les enfants de moins de deux ans infectés par le VIH dès que le diagnostic est posé, il est nécessaire de tenir compte des déterminants de l'observance au traitement antirétroviral précoce chez le jeune enfant pour améliorer les stratégies de prise en charge au long cours.

6.2. Problématique de l'observance

➤ Définition de l'observance

L'observance se définit comme le degré de concordance entre les recommandations du médecin concernant la prise et le suivi d'un traitement d'une part, et les comportements

des malades d'autre part. Le terme d'adhésion thérapeutique désigne le degré d'acceptation qui reflète la position d'un sujet vis à vis de l'exécution d'une thérapeutique, c'est-à-dire une conduite intentionnelle appuyée sur une prise de position (220). Cette notion ne concerne pas seulement la prise des médicaments, mais elle s'applique aussi aux comportements de prévention, aux comportements alimentaires, à l'exercice physique et à tous les comportements qui augmenteraient l'efficacité thérapeutique (221).

L'observance est un phénomène complexe lié à des situations diversifiées de vie, évoluant dans le temps. Des études longitudinales ont démontré le caractère dynamique de l'observance (222-224). Il est important de tenir compte des temps et des moments dans les trajectoires de soins car il existe des temps forts de vulnérabilité et de crise dans tout parcours de soins (220).

➤ **Mesure de l'observance**

Les méthodes de mesure de l'observance des antirétroviraux sont très diverses et varient en fonction des objectifs recherchés (225). L'observance peut être opérationnalisée comme une grandeur dont on peut repérer les variations, ce n'est pas une catégorie que l'on peut réduire à une variable dichotomique oui-non (220). Il n'existe pas d'instrument de mesure idéal permettant d'évaluer à coup sûr l'observance réelle des patients et servant de mesure-étalon aux autres outils disponibles. Pour pallier un tel manque, il est préconisé de croiser les différents types d'outils entre eux (objectifs et subjectifs) pour obtenir une approximation plus juste de l'observance. Notamment, il peut être particulièrement important d'utiliser deux méthodes différentes dont l'une devrait toujours reposer sur des éléments fournis par le patient portant sur un passé récent, inférieur à 7 jours pour limiter les biais de mémorisation (225). Les différentes méthodes de mesures sont présentées dans les tableaux 12 et 13. La seule validation possible, chez des sujets recevant leur premier traitement antirétroviral et donc a priori susceptibles de répondre, est de montrer qu'il existe une bonne corrélation entre la mesure de l'observance et la réponse virologique au traitement mesurée par la charge virale mais n'est pas suffisamment sensible pour détecter des problèmes d'observance (225).

Tableau 12 : Les différentes méthodes de mesure de l'observance

Méthode	Avantage	Inconvénient
Dosage du/des médicaments	Vérification de l'utilisation récente	Limité à l'utilisation récente Variation de la cinétique intra- et inter-patients
Marqueur biologique	Vérification de l'utilisation récente	Limité à l'utilisation récente Variation de la cinétique intra- et inter-patients
Observation directe du patient	Vérification de l'utilisation	Impraticable en ambulatoire
Entretien	Facile à utiliser, peu coûteux	Influencé par la façon de poser les questions et l'habileté de l'intervieweur
Carnet	Seules données dont la source est le patient apportant des informations sur le rythme des prises	Risque de surestimation Le patient doit penser à remplir et ramener son carnet
Auto-questionnaire	Facile à utiliser, validé, peut permettre d'expliquer le comportement du patient	Pas de données quantitatives La précision dépend de l'outil
Dénombrement	Facile à utiliser, peu coûteux	Pas de données sur le rythme des prises, le patient peut oublier ou modifier les médicaments restants
Registre de délivrance manuel	Non invasif	Limité par les possibilités locales
Registre de délivrance électronique	Non invasif, données à long terme, échantillon de grande taille	Connaissance de la base de données indispensable, pertinence des variables enregistrées
Pilulier électronique	Données précises sur le rythme des prises	Coûteux, abondance de données, intrusif

Source : (225) Costagliola D. Barberousse C. Comment mesurer l'observance ? Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Collection sciences sociales et sida ANRS 2001. p 33-42.

Tableau 13 : Caractéristiques des différentes méthodes de mesure de l'observance

Caractéristique	Auto-questionnaire ou entretien	Carnet	Dénom-brement	Marqueur	Dosage	Pilulier électronique ¹
Type : moyenne	+++	+++	+++	++	+	+++
Type : variance	++	+++	non	non	non	+++
Échelle temporelle						
court (jours)	+++	+++	non	Non	+ ²	+++
moyen (semaine)	++ ²	+++	+	+++	+ ²	+++
long (mois)	+ ²	+++	++	++	+ ²	+++
Coût	+++	++	++	++	+	+
Facilité d'emploi	+++	++	+++	+	++	?
Absence de biais	- ?	+	- ?	+++ ?	+	+++ ?

¹ Sous l'hypothèse que l'ouverture signifie prise correcte de médicament.

² Sous l'hypothèse que le comportement à court terme prédit le comportement à long terme.

Source : Costagliola D. Barberousse C. Comment mesurer l'observance ? Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Collection sciences sociales et sida ANRS 2001. p 33-42.

➤ Déterminants de l'observance

De nombreux déterminants peuvent influencer sur la variation de l'observance (220). Tout d'abord la complexité du traitement, sa longueur et sa production d'effets indésirables peuvent favoriser l'inobservance, mais la complexité en soi n'est pas le facteur clé explicatif de la non-observance.

Ensuite, existent de nombreux facteurs liés au patient. En ce qui concerne les facteurs socio-économiques, il est démontré que les caractéristiques socio-économiques de la personne ne permettent pas de prédire le niveau de l'observance individuelle (223).

Cependant, on constate que l'inobservance est plus fréquente chez les plus jeunes et les plus vieux et qu'elle est associée à un niveau élevé de consommation d'alcool et au statut socio-économique faible (précarité, absence de travail, difficulté de logement). Le genre, la race et l'origine ethnique peuvent être parfois associés, mais il s'agit le plus souvent d'un lien avec le statut socio-économique. Au niveau psychologique, la dépression et l'anxiété favorisent la non-observance de même qu'un isolement social ou une absence de soutien social perçue (226).

Enfin, il existe des facteurs liés au médecin et à l'équipe médicale. La communication médecin-malade est très importante pour promouvoir l'observance : si le patient n'est pas satisfait des explications, ne comprend pas, ne mémorise pas, manque de confiance, il peut fixer des barrières à l'exécution du traitement. Les croyances et attitudes thérapeutiques de l'équipe médicale ne sont pas négligeables. L'adhésion des médecins et des soignants au traitement qu'ils proposent est une condition importante. Un doute, un désaccord, une réticence ou une méconnaissance du prescripteur peut provoquer un retard au traitement, ou un suivi inapproprié et pas suffisamment vigilant. Enfin, des anticipations stéréotypées sur l'observance des patients peuvent intervenir dans les décisions médicales : avoir été usager de drogue ou afro-américain introduit un pronostic de non observance a priori chez le prescripteur qui risque de ne pas être aussi disponible face à un tel patient que face à un autre qu'il anticipera comme observant (220).

➤ **L'observance dans les pays en développement (227)**

Les facteurs évoqués plus haut sont issus d'études réalisées dans les pays industrialisés. Peut-on par analogie les transférer aux pays en développement ? Des responsables de programmes africains d'accès aux antirétroviraux évoquent les spécificités culturelles suivantes pouvant contribuer à faire varier l'observance dans un sens ou dans l'autre. Des difficultés de compréhension des schémas thérapeutiques pressenties chez des patients dont un grand nombre, à cause du contexte social, est illettré, peuvent compromettre une bonne observance (ceci est souvent un préjugé de la part des soignants qui ont tendance à considérer qu'un illettré ne comprendra pas). Au contraire, la dimension culturelle peut la favoriser. En effet, le traitement de l'infection à VIH bénéficie localement de représentations très positives et son efficacité est surestimée par la population car les patients traités au stade symptomatique voient rapidement des améliorations. Mais un excès de confiance peut conduire le patient à se soigner uniquement jusqu'à la disparition des symptômes (ex : antibiotiques) ou à se passer de consultation médicale et acheter sur le marché informel (problème de l'automédication). En outre, la rareté des antirétroviraux en Afrique fait que les patients traités sont considérés comme privilégiés. Enfin, les antirétroviraux sont parfois représentés par les médias comme des « objets politiques » au centre de rapports de pouvoir et d'enjeux économiques.

Mais l'observance semble aussi aléatoire pour deux motifs : d'une part, les pratiques possibles de partage des traitements (des femmes à leur conjoint ou enfants) ou la revente des médicaments et d'autre part la difficulté d'intégration des prises médicamenteuses dans

des « styles de vie » distincts de ceux du Nord, et largement influencés par le fait culturel de vivre en permanence sous le regard des autres. Enfin, l'observance peut aussi s'avérer faible dans les pays en voie de développement du fait d'une possible faible adhésion des populations à la biomédecine, de la faible confiance dans les systèmes de soins, du recours aux soins traditionnels et de la méfiance envers les antirétroviraux inspirés par les réticences des patients des pays du Nord ou des associations de personnes vivant avec le VIH dans les pays du Sud. Parfois, le coût du traitement et les absences du patient pour cause de déplacements indépendants des soins médicaux sont souvent incriminés. En Ouganda, où près de 90% des patients déclarent prendre leur traitement comme il leur a été prescrit, les principales causes d'inobservance sont le coût et les effets indésirables (228).

➤ **L'observance chez les enfants**

Concernant les enfants, l'observance nécessite un effort considérable, à la fois de la part de l'enfant lui-même (s'il prend seul son traitement) mais aussi de la part de sa famille, le traitement antirétroviral étant souvent lourd et complexe. Les facteurs influençant l'observance chez l'enfant sont multiples (figure 23) En effet, un enfant traité par une trithérapie devra prendre plusieurs comprimés ou gélules ou doses de sirop par jour dont certains de goût désagréable, imposant parfois des contraintes diététiques (prises à jeun, boissons abondantes) gênantes dans la vie de tous les jours. En outre, des effets secondaires fréquents aggravent l'inconfort de ce type de traitement. Celui-ci sera d'autant plus difficile à accepter s'il est débuté à un stade asymptomatique : l'absence de morbidité ou de perception du risque à court terme rendra parfois insupportable le poids ressenti d'une telle contrainte.

Le traitement de l'enfant peut être aussi pour l'adulte le rappel de sa propre infection qu'il préférerait oublier. L'adulte peut ne pas être lui-même toujours observant vis-à-vis de son traitement, en relation avec les facteurs évoqués plus haut. Par ailleurs, l'infection de l'enfant n'est parfois connue que d'une ou deux personnes adultes au sein de la famille. En l'absence de ces derniers, les autres personnes ayant en charge le traitement de l'enfant sans en connaître la cause peuvent être moins vigilantes sur la bonne prise des traitements. L'enfant lui-même n'est pas toujours informé de son infection et de l'importance de son traitement ce qui peut entraîner des refus ou des oublis des médicaments. Enfin, la plupart des enfants étant infectés par la transmission mère-enfant, au moins un des parents est aussi infecté. Or la maladie ou la perte d'un ou des deux parents représente pour les enfants

une vulnérabilité sociale mais aussi médicale (229), pouvant avoir des répercussions sur l'observance.

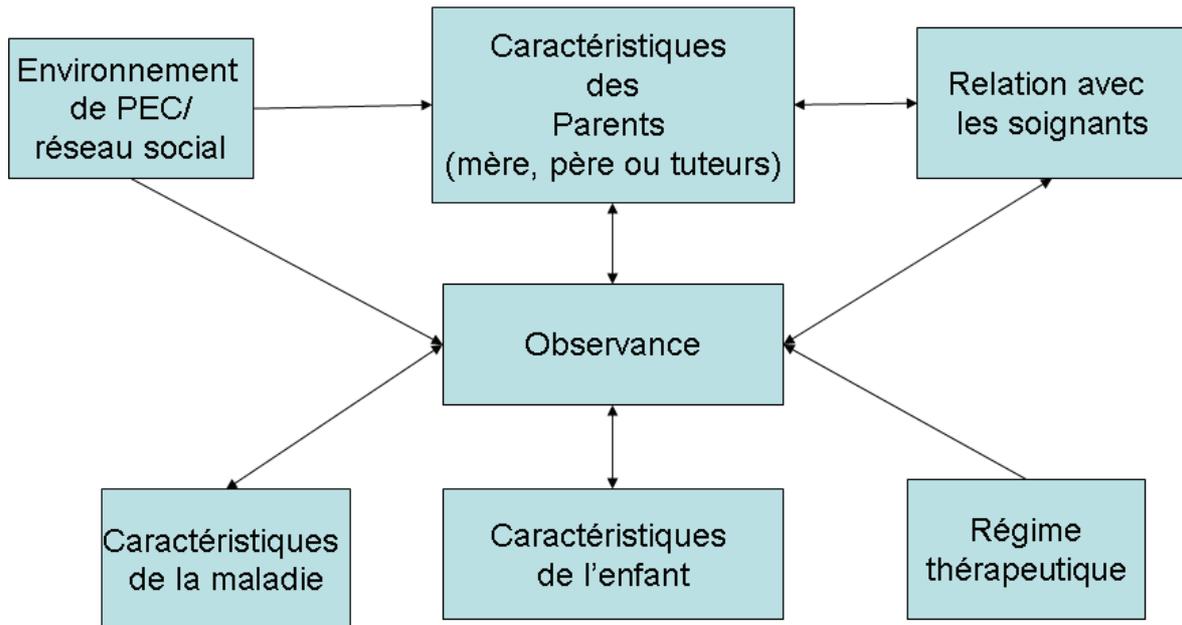


Figure 23 : Facteurs influençant l'observance chez l'enfant

6.3. Objectifs de l'étude

Nous avons conduit une étude de base menée dans le cadre du démarrage des activités du projet Monod ANRS 12206, qui avait pour objectifs de mesurer l'observance au traitement antirétroviral chez des enfants âgés de 0 à 5 ans, suivis dans les centres de prise en charge de l'essai Monod à Abidjan, Côte d'Ivoire et à Ouagadougou, Burkina Faso et de déterminer les facteurs associés (sociologiques, médicaux et économiques) à l'observance du traitement antirétroviral précoce chez le jeune enfant.

6.4. Population et méthodes

○ Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale quantitative qui a eu lieu dans les sites de l'essai Monod à Abidjan (centre CePreF, Abobo-Avocatier) et à Ouagadougou (CHU Yagaldo Ouedraogo et CHU Charles de Gaulle).

Tous les enfants âgés de 0 à 5 ans, traités par les antirétroviraux depuis au moins trois mois dans les sites d'étude Monod, et dont les parents ont consenti à participer à cette étude ont été inclus. En l'absence des parents, les accompagnateurs en charge du traitement de l'enfant ont été inclus.

Cette étude ciblait 200 couples parents-enfants initialement, 100 couples parents-enfants par pays. Mais en raison de la crise post-électorale survenue à Abidjan en 2011, la taille de l'échantillon a été réduite et le recueil a été arrêté au 31 août 2011.

○ Déroulement de la collecte des données

La collecte des données s'est faite sur la base des entretiens réalisés auprès des parents. Deux questionnaires à l'attention des parents (mères, pères ou tuteurs) ont été utilisés pour recueillir les informations sur l'observance du traitement antirétroviral de l'enfant des 4 derniers jours avant l'entretien, puis sur les déterminants de l'observance. Afin de comparer les déclarations des parents sur la posologie du traitement de l'enfant par rapport à la prescription médicale, une grille d'analyse de conformité a été utilisée.

Deux enquêteurs par centre (stagiaires de second cycle en sociologie et en psychologie clinique) ont conduit les interviews, sous la coordination des responsables du projet Monod dans les sites.

Les informations recueillies portaient sur les caractéristiques socio-démographiques de l'enfant et de la mère/accompagnateur, le niveau de connaissance des parents sur le VIH/sida chez l'enfant, la connaissance des parents sur les antirétroviraux administrés à l'enfant (posologie, voie d'administration, effets secondaires, horaires de prises), l'observance du TAR, l'existence d'au moins une interruption de TAR au cours du suivi, le partage de l'information sur le statut de l'enfant dans la famille, l'existence d'un soutien social ou financier, le statut vital des parents, le statut VIH des parents, l'existence d'un TAR pour les parents eux-mêmes, les causes de non observance chez l'enfant selon les

parents, les difficultés et obstacles à l'observance chez l'enfant selon les parents et les suggestions pour améliorer l'observance au traitement chez ces enfants selon les parents.

○ *Analyse statistique*

De simples distributions de fréquences ont été calculées à partir des réponses collectées dans les questionnaires. Les proportions ont été présentées en pourcentage avec leurs intervalles de confiance.

L'observance des 4 derniers jours a été définie comme le pourcentage des doses déclarées données à l'enfant par rapport aux doses théoriques prescrites dans les 4 jours précédant l'entretien. Il s'agit du rapport entre le nombre cumulé des comprimés/cuillères/seringues déclarés donnés à l'enfant pendant les quatre derniers jours précédant l'entretien sur le nombre cumulatif de comprimés/cuillères/seringues prescrits pendant ces mêmes quatre derniers jours. Le traitement et les doses déclarés étaient vérifiés par l'examen du dossier clinique et des ordonnances médicales. Trois niveaux d'observance ont été définis : très observant: > 95 % ; moyennement observant: 80 % - 95 % ; non observant < 80 %.

Afin d'analyser les facteurs associés à l'observance (très bonne observance : > 95 %) chez le jeune enfant, une régression logistique a été réalisée. Les associations entre les variables catégorielles ont été mesurées avec le test de chi² de Pearson. L'analyse a été réalisée avec le logiciel SAS 9.1 (TS1M3).

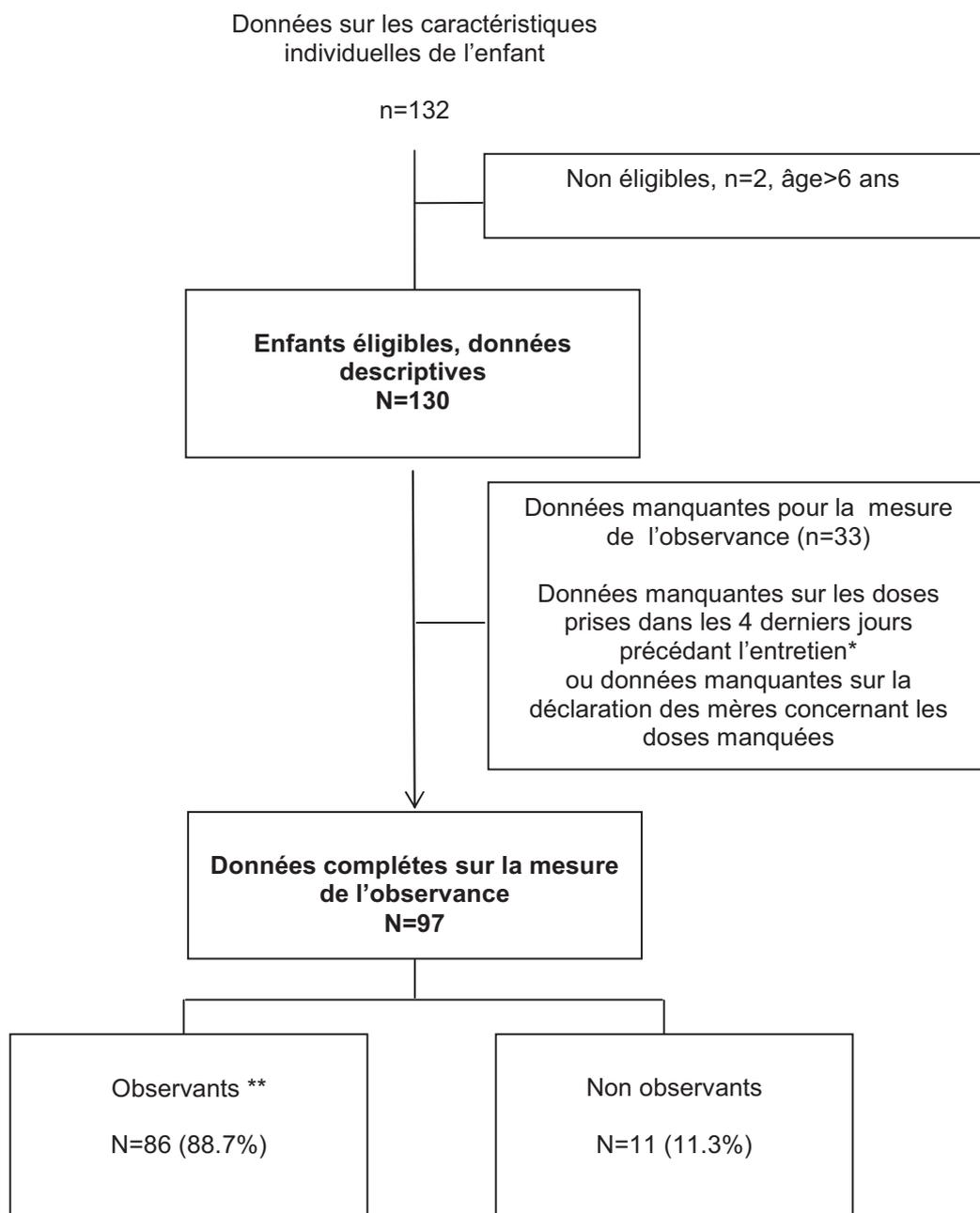
○ *Considérations éthiques*

L'autorisation des Comités Ethiques de la Côte d'Ivoire et du Burkina Faso a été obtenue respectivement en juin 2010 et en septembre 2010 pour conduire l'essai Monod. Cette étude s'inscrit dans l'analyse de la situation de la prise en charge pédiatrique du VIH dans les sites Monod avant le démarrage des inclusions dans l'essai. L'anonymat des informations fournies et leur libre consentement ont été respectés.

6.5. Résultats

1. Diagramme de flux

Au total, 130 couples parents-enfants de moins de 5 ans étaient éligibles et seulement 97 (74,6 %) ont été inclus dans l'étude, avec des données permettant la mesure de l'observance (69 à Ouagadougou, 28 à Abidjan), tel que présenté dans la figure 24.



* vérifiées par examen du dossier clinique et des ordonnances médicales

** >95% des doses prises dans les 4 jours précédant l'entretien

Figure 24 : Diagramme de flux de sélection des patients : étude observance, 2011, projet MONOD ANRS 12206.

2. Caractéristiques des enfants et des mères/accompagnateurs

L'âge médian des enfants inclus était de 3,6 ans IIQ [2,3 ans - 4,7 ans] et seulement 18 (13,8 %) avaient bénéficié d'une intervention de PTME en période périnatale. Près de 90 % des accompagnateurs de ces enfants étaient des femmes, avec un âge médian de 32 ans, IIQ [28 ans – 36 ans] et la plupart (87,7 %) vivaient au sein de leurs familles ou de leurs belles familles (tableau 14).

Le dépistage VIH était fréquent dans les familles avec 90 % des mères et 38 % des pères infectés, déjà dépistés. Dans 44 familles, au moins un enfant autre que l'enfant index avait déjà été dépisté pour le VIH. Parmi ces 44 familles, 16 avaient fait dépister plus de deux enfants autres que l'enfant index. Pour 76,8 % des familles, au moins deux personnes autres que l'enfant index prenaient un traitement antirétroviral.

Tableau 14 : Caractéristiques des enfants et des mères/accompagnateurs, Etude observance, 2011

Caractéristiques des enfants et des mères/accompagnateurs	N=130
Caractéristiques des enfants	
Filles	65 (50%)
Age	3,6 ans, IIQ : 2,3 ans - 4,7 ans]
Exposition à une PTME	18 (13,8%)
Caractéristiques des mères/accompagnateurs	
Femme	115 (88,5%)
Age	32 ans, [IIQ : 28 ans - 36 ans]
Sait écrire	51 (39,2%)
confession chrétienne	62 (47,7%)
Situation matrimoniale marié ou union libre	90 (69,2%)
Type d'habitat encours commune	66 (50,8%)
Vit en famille	114 (87,7%)
Statut vital des parents	
Mère décédée	9 (6,9%)
Père décédé	10 (7,7%)
Dépistage VIH des membres de la famille	
Mère infectée	117 (90%)
Père infecté	50 (38,5%)
Autres enfants dépistés pour le VIH (≥ 1)	44 (33,8%)
Traitement ARV des membres de la famille	
Mère sous ARV	91 (70%)
Père sous ARV	39 (30,0%)
Au moins deux autres personnes sous ARV	96 (73,8%)

* IIQ : intervalle interquartile

3. Connaissances et pratiques du traitement de l'enfant par les parents ou tuteurs

Parmi les 130 enfants éligibles, 95 (73,1 %) avaient une prophylaxie par le cotrimoxazole; 4 (3,1 %) recevaient un traitement antipaludéen et 6 (4,6 %) des antibiotiques. Aucun des enfants n'était traité par des antituberculeux.

La personne en charge du TAR de l'enfant était par ordre décroissant : sa mère (n = 100 ; 76,9 %), la tante (n = 8 ; 6,2 %), les deux parents (n = 6 ; 4,6 %), la grande mère (n = 6 ; 4,6 %), la fratrie (n=6 ; 4,6 %) ou le père seul (n = 4 ; 3,1 %). Si la personne habituellement en charge du traitement antirétroviral de l'enfant est absente, la relève est assurée pour 91 (70,0 %) enfants par un autre membre de la famille. Il s'agit du père de l'enfant dans 44 % des cas.

Des effets secondaires des antirétroviraux ont été signalés par les parents pour 4 (3,1 %) enfants. Il s'agissait de deux cas d'éruption cutanée, un cas de douleur abdominale et un cas d'anorexie. Parmi les parents, 83 (63,8 %) avaient déjà discuté au moins une fois des effets secondaires des antirétroviraux avec le médecin de l'enfant. Les principaux effets secondaires cités par les parents étaient par ordre décroissant : les vomissements (n = 39 ; 47 %), la diarrhée (n = 37 ; 44,6 %), les éruptions cutanées (n = 38 ; 45,8 %), les vertiges (n = 17 ; 20,5 %) les céphalées (n = 13 ; 15,7 %), l'anémie (n = 9 ; 10,8 %), et les troubles du sommeil (n = 4 ; 3,1 %).

Selon les parents, la conduite à tenir devant un effet secondaire est de consulter très rapidement un médecin pour 115 (88,5 %) des parents, d'arrêter provisoirement le traitement antirétroviral pour 4 (3,1 %) parents, ou de remplacer le médicament mal supporté par un autre pour 3 (2,3 %).

4. Attitudes et perceptions des parents vis-à-vis du traitement antirétroviral de l'enfant

Représentation de la mise en route du traitement antirétroviral

La mise en route du TAR représenterait un espoir pour retarder la maladie de l'enfant pour 92 (70,8 %) parents, un rappel de culpabilité pour 29 (22,3 %) parents, et son entrée dans le stade Sida (c'est-à-dire un stade avancé de la maladie) pour 9 (6,9 %) parents. La plupart des parents (98,7 %) pensent qu'il est important de donner régulièrement le TAR à l'enfant.

A la question « Que pensez-vous du TAR de votre enfant? », les parents ont répondu :

- Je crois que ce traitement va aider mon enfant à être en meilleure santé: 125 (96,2 %)
- Je donne ce traitement car il le faut mais il ne me plaît pas: 45 (34,6 %)
- Dans ma communauté, on ne donne pas de traitement aux enfants quand ils ne sont pas malades: 83 (63,8 %)
- J'ai peur de ce que j'ai entendu dire des antirétroviraux : 23 (17,7 %)
- Cela m'embête de donner ce traitement à mon enfant : 16 (12,3 %)

Sentiment de compétence parentale pour le suivi du traitement antirétroviral de l'enfant

Par rapport au sentiment de compétence parentale pour le suivi du TAR de l'enfant, 123 (94,6 %) parents pensent qu'ils réussiraient à suivre les rythmes de prise de traitement de leurs enfants tant qu'ils en auront la charge, et 84 (64,6 %) se sentiraient mal à l'idée d'oublier une prise dans le traitement de l'enfant.

En cas de difficultés dans la mise en œuvre du TAR, 107 (82,3 %) parents demanderaient des conseils et de l'aide à un personnel soignant, mais seulement 76 (58,5 %) parents accepteraient de discuter avec d'autres familles pour un partage d'expériences.

Les parents se sentiraient aidés si les enfants participaient à la prise de leurs traitements dans 83 (63,8 %) cas, et si le partenaire ou un autre membre de la famille les soutenaient dans la mise en œuvre du traitement dans 87 (66,9 %) cas.

Contraintes liées au traitement antirétroviral de l'enfant

Plus des deux tiers des parents (73,1 %) pensent que les médicaments antirétroviraux sont faciles à donner à l'enfant. De même, les moments de prise par rapport au repas, les intervalles entre les prises, le nombre de prises par jour, la conservation des médicaments, le goût des médicaments, la quantité des prises, les effets secondaires, la formulation du traitement n'ont pas été jugés contraignant par plus de 70 % des parents. Pour 83 % des parents, les horaires de prise des médicaments de l'enfant conviendraient à leurs activités professionnelles. Les principales contraintes selon les parents sont la « durée à vie » du traitement (52,3 %), le respect des horaires de prise (30,8 %), et le fait de se cacher pour donner des médicaments à l'enfant (39,2 %).

Perceptions de l'efficacité du traitement antirétroviral et des risques d'un traitement mal conduit

L'évolution de l'état de santé de l'enfant traité a été jugé favorable par 116 (89,2 %) parents, stagnante par 8 (6,2 %) parents et défavorable par 6 (4,6 %) parents. Toutefois, 10 (7,7 %) parents pensent que le traitement antirétroviral pourrait être dangereux pour leurs enfants.

Selon les parents, les principaux risques d'un traitement antirétroviral mal conduit sont :

- Le risque de rechute ou de développer des infections opportunistes : 118 (90,8 %)
- Le risque de décès : 38 (29,2 %)
- Le risque d'échec au traitement : 33 (25,4 %)
- Le risque de résistance antivirale au traitement : 22 (16,9 %)

5. Pratiques en rapport avec le traitement antirétroviral de l'enfant

Préparation du traitement antirétroviral

Les parents rangent habituellement les médicaments hors de la portée des enfants (84,6 %) et dans un lieu sec et frais (67,7 %). La plupart des parents (73,1 %) pour ne pas confondre les médicaments se réfèrent à la couleur des boîtes de médicaments ou des bouchons des bouteilles de sirop. Pour donner la même dose de médicaments aux enfants, les parents utilisent la même cuillère ou le même doseur (n=107 ; 82,3 %), ou comptent les comprimés à prendre à l'avance. La principale difficulté à la préparation du traitement de l'enfant est liée à la fluctuation des différentes formes galéniques des médicaments (parfois sirop, parfois comprimés), selon la disponibilité des médicaments au centre de santé.

Afin de se rappeler les différentes prises de l'enfant, la plupart des parents utilisent le réveil de leurs téléphones portables (63,8 %). Pour assurer la continuité du traitement de l'enfant en cas de voyage, 29,2 % des parents indiquent à un autre membre de la famille ce qu'il faut faire, 13,8 % préparent les médicaments de l'enfant à l'avance mais la majorité, 57,0 % des parents ne délèguent pas cette tâche et emmènent l'enfant avec eux en voyage.

Administration du traitement antirétroviral

A la question « Comment se déroule l'administration des médicaments antirétroviraux ? », 105 (80,8 %) parents ont répondu « aisée ». Selon les parents, le goût du médicament (47,7 %) et la lassitude due au traitement au long cours (19,3 %) seraient les principales causes de refus de traitement par un enfant.

Afin de faciliter la prise des comprimés par l'enfant, la plupart des parents font dissoudre le comprimé dans de l'eau (79,2 %) ou de la bouillie (27,7 %). En cas de rejet du médicament, 86 (66,2 %) parents redonnent une dose immédiatement et 26 (20,0 %) parents donnent la prochaine dose. En cas de refus du médicament, les parents ont recours à la flatterie (n = 64 ; 49,2 %) ; au gavage (n = 35 ; 26,7 %) ; à l'explication du traitement (n = 17 ; 13,1 %) ou mélangent le médicament avec le repas/bouillie (n = 6 ; 4,6 %).

6. Facteurs sociaux environnementaux

Réseau de soutien social

Selon les accompagnateurs, le père de l'enfant était informé de son statut VIH et de son traitement antirétroviral pour 100 (76,9 %) enfants. L'annonce de la maladie de l'enfant avait créé une situation de crise dans 22 (16,9 %) couples et parmi eux, 13 ont retrouvé la cohésion à ce jour. Il existe des confidents informés de la maladie de l'enfant pour 91 (70,0 %) parents. Les autres membres de la famille informés du statut VIH de l'enfant sont les grands parents (n = 39 ; 30,0 %) et les oncles/ tantes (n = 58 ; 44,6 %). En cas de besoins, 74 (56,9 %) parents demandent de l'aide de l'entourage, en particulier de l'aide financière (64,9 %), de l'écoute (24,3 %), des conseils (52,7 %), la garde de l'enfant (33,8 %). Seulement 50 (38,5 %) parents fréquentent un réseau de soutien social ; 10 (7,7 %) parents pensent qu'ils sont rejetés eux-mêmes par l'entourage et 7 (5,5 %) parents pensent que leurs enfants sont rejetés par la famille ou l'entourage.

Relation avec le personnel soignant

Les conseils sur le traitement de l'enfant étaient habituellement donnés par le médecin (n = 49 ; 37,7 %) ; le conseiller (n = 30 ; 23,1 %) ; l'auxiliaire de pharmacie (n = 31 ; 23,8 %) et l'infirmière (n = 8 ; 6,2 %). Selon les parents, 96,2 % avaient compris les explications, 95,4 % étaient satisfaits de leurs conseils et 94,6 % appliquaient ces conseils.

7. Mesure de l'observance des 4 derniers jours

La mesure de l'observance du traitement antirétroviral a été faisable pour 97 enfants. La durée médiane de traitement chez les enfants inclus était de 15 mois (IIQ : 6,2 mois - 25,9 mois).

Les parents ont déclaré une très bonne observance (> 95 %) pour 86 (88,7 % ; IC_{95%} : [82,4 % - 95,0 %]) enfants, une observance moyenne [80 %-95 %] pour 4 (4,1 % ; IC_{95%} : [0,2 % - 8,0 %]) enfants et une non-observance (<80 %) pour 7 (7,2 % ; IC_{95%} : [2,0 % - 10,0 %]) enfants.

Les déclarations des parents ont été conformes à la posologie de l'ordonnance médicale pour 77 (79,4 % ; IC_{95%} : [68,7 % - 85,3 %]) enfants, sous estimées pour 15 (15,5 % ; IC_{95%} : [8,3 % - 22,7 %]) enfants et surestimées pour 5 (5,1 % ; IC_{95%} : [0,7 % - 9,5 %]) enfants. La principale cause de non-observance était l'oubli (10,3 %).

Les modifications ou arrêts de traitement au cours des 3 derniers mois sont survenus chez 17 (17,5 %) enfants. Les principales causes étaient la rupture de stock pour cinq cas, le déplacement de la mère et l'enfant pour cinq cas, l'intolérance pour quatre cas et le retrait de la molécule pour trois cas.

8. Facteurs associés à l'observance (> 95 % des doses prises sur les 4 derniers jours)

En analyse univariée, les antécédents de PTME (mère et enfant) étaient significativement associés à la non-observance, inférieure à 95 % des doses prescrites (tableau 15). Ajustée sur les autres variables, ces variables deviennent non significatives et seule l'aisance dans le déroulement de l'administration des antirétroviraux chez l'enfant est significativement associée à la très bonne observance.

Tableau 15 : Facteurs associés à l'observance (> 95 % des doses prises sur les 4 derniers jours), étude MONOD , 2011, régression logistique, n=97

	Univariée			Modèle ajustée		
	RC	IC (95%)	P	RC	IC (95%)	P
La mère a reçu les ARV au cours de la grossesse	0,2	[0,1 - 1,0]	0,05	0,8	[0,1 - 11,3]	0,91
PTME chez l'enfant	0,2	[0,05 - 0,8]	0,03	0,1	[0,01 - 2,0]	0,14
L'accompagnateur sait écrire	2,4	[0,6 - 9,8]	0,21	4,0	[0,8 - 19,4]	0,08
Convenance des horaires de prise du médicament	3,5	[0,9 - 13,9]	0,07	3,7	[0,8 - 17,0]	0,09
Aisance dans le déroulement de l'administration des médicaments ARV	2,7	[0,7 - 10,4]	0,15	5,1	[1,1 - 25,1]	0,04

RC : rapport de cotes.

6.6. Discussion sur l'observance chez le jeune enfant en Afrique de l'Ouest.

Notre étude réalisée dans le cadre de la mise en place de l'essai Monod ANRS 12206 en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso, est l'une des premières études réalisées sur les connaissances, attitudes, et pratiques familiales du traitement antirétroviral de l'enfant et l'observance de ce traitement chez des enfants de moins de 5 ans en Afrique de l'Ouest. La plupart des études menées en Afrique prenaient en compte des enfants plus âgés (219, 230-233).

Cette étude montre que dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique de l'Ouest, l'observance du TAR pédiatrique avant l'âge de 5 ans est excellente. L'aisance dans l'administration du TAR à l'enfant reste très déterminante. Mais en cas de refus de l'enfant, des pratiques à risques comme le gavage sont fréquentes dans la communauté. Par ailleurs, on constate aussi une méconnaissance des effets secondaires des antirétroviraux par les parents,

en particulier les plus fréquents comme l'anémie. Le risque de résistance virale en cas d'un traitement mal conduit est également méconnu. Bien que le fait de traiter un enfant en bonne santé apparente ne soit pas dans les mœurs, le traitement antirétroviral de l'enfant représente pour les parents une source d'espérance pour améliorer leur survie et retarder l'apparition du stade sida. Malgré, une adaptation globale des familles aux contraintes du traitement, le respect des horaires de prise et la « durée à vie » du traitement restent les contraintes les plus difficiles à surmonter.

Notre étude ciblait initialement 200 couples parents-enfants mais n'a pas pu être abouti en raison de la crise post-électorale en Côte d'Ivoire, avec en conséquence un manque de puissance statistique dans l'étude des déterminants de l'observance. Néanmoins, elle apporte beaucoup d'informations originales et utiles sur les connaissances, attitudes et pratiques de parents ou tuteurs dans la conduite du traitement antirétroviral de l'enfant. Cette étude a été menée chez des enfants dont les parents étaient en majorité eux-mêmes sous traitement antirétroviral (70 % des mères). Cette caractéristique peut expliquer le fait que les parents traités sont mieux informés sur les antirétroviraux que ceux qui ne le sont pas.

La méthode de mesure de l'observance que nous avons utilisée pour cette étude est l'évaluation par questionnaire de l'observance des 4 derniers jours. Cette analyse déclarative peut être potentiellement soumise à un biais de mémorisation. Afin d'évaluer ce biais, nous avons mesuré l'écart entre l'observance tenant compte du rapport entre des doses déclarées données à l'enfant par les parents et celle basée sur les doses prescrites sur l'ordonnance ou dans le dossier médical de l'enfant. Ceci nous a permis de constater une assez bonne conformité des déclarations des parents (79,4 %) par rapport à la prescription médicale.

La principale difficulté dans la mesure de l'observance est qu'il n'y a pas de gold standard. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour rapporter l'observance aux antirétroviraux chez les enfants, notamment l'échelle visuelle analogique, le comptage des comprimés, le retour des restes de médicaments, les mesures de pharmacocinétique, la mesure de la charge virale, et les questionnaires (152, 155, 156). Ces méthodes sont parfois utilisées seules, parfois en comparaison avec une ou deux autres dans la même étude. Même au sein de la même méthode, des différences subsistent. C'est ainsi que des études rapportent une mesure sur les questionnaires de périodes différentes (3 jours, 4 jours, 7 jours, 1 mois, 1 trimestre, 1 an)(142, 231, 233, 234). Nous n'avons pas pu dans notre étude faire ce type de croisement, mais notre information représente néanmoins une donnée de base utile, que l'on pourra répéter dans le temps et croiser avec les résultats des enfants suivis dans l'essai MONOD ultérieurement.

Dans l'ensemble, malgré ces différences de mesure, les niveaux d'observance rapportés par la plupart des études réalisés chez l'enfant sont satisfaisants (142, 152, 156, 231, 234). Mais en Afrique de l'Ouest, les études rapportent une faible observance (155, 219, 232, 233). En effet, dans l'étude Burkiname ANRS 12103, la mesure de l'observance au cours des 4 dernières visites trimestrielles par la méthode de pill count a montré que 48 % des enfants avaient une observance ≥ 95 % (155). Au Togo, 42 % des enfants avaient une observance des 4 derniers jours ≥ 95 % (233). En Côte d'Ivoire, 33 % des enfants étaient non-observant (219).

Le seul facteur associé à l'observance des 4 derniers jours ≥ 95 % dans notre étude était l'aisance dans l'administration des antirétroviraux selon les parents. En Uganda (142), les facteurs associés à la bonne observance étaient l'antécédent d'au moins deux hospitalisations avant le début du traitement antirétroviral ($p=0.02$, OR 0.44, 95% CI 0.20-0.92). En Ethiopie (231), on retrouvait le fait que l'enfant était sous prophylaxie cotrimoxazole, qu'il ne connaissait pas son statut VIH et qu'il était non informé des problèmes de santé de ses parents. Les parents qui avaient un téléphone portable ou un réveil et qui participaient aux consultations d'éducation thérapeutique étaient plus observant (235). En Afrique du Sud (152), c'était le niveau d'instruction des parents supérieur au secondaire et l'accès à l'eau potable et à l'électricité.

Plusieurs études ont également rapporté les facteurs liés à la non-observance chez l'enfant. Ce sont les facteurs liés aux parents tels que : l'absence de partage du statut de l'enfant avec les autres membres de la famille (142, 233, 236), la difficulté à administrer le traitement antirétroviral (152, 233, 235), la peur de la stigmatisation (235), le cout du transport (235), la pauvreté (235, 237), la non compréhension du traitement antirétroviral (235, 237), la croyance à la guérison spirituelle (238), la dépression (239-241), le fait de vivre dans une maison individuelle (233), l'absence de groupe de discussion (233) et le changement de résidence(156).

A cela s'ajoutent les facteurs liés au choix de molécules, (233), à la palatabilité des drogues en particulier pour le lopinavir et le ritonavir (151, 152), au nombre élevé de prises du traitement par jour (233-235) et à l'absence de support nutritionnel (235, 242) dans le programme.

De plus, le sexe féminin (233, 234), le statut d'orphelin (233, 234), la scolarisation de l'enfant (156) ont été également identifiés comme des facteurs liés à l'enfant associés à la non-observance. Les crises politiques (243) ont été également rapportées comme facteurs de non-observance par réduction de la fréquentation des enfants aux centre de santé pour des raisons de sécurité. Cela favorise ainsi les ruptures de stock d'antirétroviraux.

En conclusion, dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique de l'Ouest, l'observance du TAR pédiatrique avant l'âge de 5 ans est excellente. La facilité d'administration du TAR à l'enfant reste déterminante.

Notre étude a des implications pratiques pour promouvoir une bonne observance au traitement antirétroviral pédiatriques dans les familles. L'éducation thérapeutique doit renforcer les messages initiaux pour améliorer les connaissances des parents sur les effets secondaires des ARV les plus courants (anémie), les risques d'un traitement mal conduit, et les risques liés à la pratique du gavage.

Enfin, dans la perspective d'un traitement antirétroviral à vie, difficile à appréhender pour les familles selon notre étude, il semblera particulièrement judicieux de maintenir des séances d'éducation thérapeutique dans le long terme pour préserver l'observance au long cours.

7. Synthèse et discussion générale

Au cours de ce travail de thèse réalisé en Afrique de l'Ouest, nous avons exploré trois axes de recherche sur la prise en charge antirétrovirale de l'enfant infecté par le VIH avant l'âge de cinq ans, notamment :

1. La question de l'accès à la prise en charge précoce des enfants infectés recommandée avant l'âge de 24 mois ;
2. La question de l'efficacité du traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne en routine en fonction de l'exposition à une intervention préalable en période périnatale de PTME ;
3. La question de l'observance au traitement antirétroviral, en tant que déterminant important de l'efficacité thérapeutique et de l'efficience du traitement au long cours sur le terrain.

L'utilisation des plateformes de trois projets différents (Etude transversale Peditest ANRS 12165, cohorte pédiatrique IeDEA West Africa, et le projet MONOD ANRS 12206) nous a permis d'atteindre nos objectifs. Dans ce chapitre, nous synthétiserons les résultats de nos travaux et discuterons de leur méthodologie, leurs implications pour la prise en charge clinique et la santé publique, et des perspectives pour la recherche.

7.1. Synthèse des résultats

Les résultats de ces travaux nous ont permis de faire une analyse de la situation de la prise en charge précoce de l'enfant infecté par le VIH en Afrique de l'Ouest et d'en identifier des goulots d'étranglement.

1. On constate que les services de PTME et les laboratoires nationaux de référence participent très peu au référencement des enfants infectés par le VIH vers les centres de prise en charge pédiatrique. De plus, le retard au traitement antirétroviral chez les enfants en Afrique de l'Ouest est essentiellement lié au délai d'accès au diagnostic précoce qui est long, et excède souvent deux ans, en particulier à cause des outils de diagnostic virologique encore insuffisamment disponibles.
2. L'acceptabilité des interventions de dépistage pédiatrique précoce du VIH par les usagers de soins et les professionnels de santé est un des déterminants importants de l'accès à la prise en charge pédiatrique précoce du VIH en Afrique.

Notre travail d'analyse de l'enquête transversale Peditest ANRS 12165, a montré que l'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique précoce du VIH en population est faible à Abidjan. Si le dépistage est plus accepté par les mères, l'accord du père est un frein social important avec seulement 15 % d'acceptation. L'acceptabilité du principe du dépistage pédiatrique précoce par les professionnels de santé est plutôt bonne mais 20 % ne sont pas prêts à s'investir.

3. L'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique de première ligne sur le terrain, en particulier en fonction de l'exposition à une intervention périnatale de PTME est une question pertinente. En effet, l'émergence de résistances virales suite à une exposition périnatale pourrait mettre en jeu la réponse du traitement antirétroviral ultérieur de l'enfant.

Notre étude de cohorte rétrospective nichée dans les programmes opérationnels de prise en charge pédiatrique nous a permis d'étudier la réponse (clinique, immunologique, et virologique) au traitement antirétroviral dans un contexte où seule la surveillance clinique et immunologique est disponible en routine.

- Les enfants traités ont débuté tardivement leur traitement, à un âge médian de 27 mois, et à un stade avancé de la maladie avec une malnutrition et une immunodépression sévère.
- on observe qu'après 12 mois de traitement antirétroviral, plus de la moitié des enfants ont expérimenté un échec clinique ou immunologique. Après six mois de TAR, près de cinquante pour cent des enfants exposés et de deux tiers des enfants non-exposés à une intervention préalable de PTME étaient déjà en échec de traitement (clinique ou immunologique) sans différence significative entre les deux groupes. L'exposition à une intervention de PTME ne semble pas associée à l'échec clinique ou immunologique des enfants en Afrique de l'Ouest. L'échec du traitement après 12 mois était très significativement associé à une immunosuppression sévère et au stade clinique avancé à l'initiation du traitement.
- Par ailleurs, la fréquence de l'échec virologique mesurée après un suivi médian de 5,9 ans de traitement est élevée, atteignant près de la moitié des enfants mais survient assez tardivement au-delà de trois ans de suivi. Les causes de ces échecs doivent encore être expliquées. L'étude des résistances virales doit encore être complétée pour explorer notre question.

- Nous pouvons tout de même conclure que nous n'avons pas pu montrer de différence significative de réponse en fonction de l'exposition à une intervention de PTME dans notre étude de cohorte, mais le fait d'avoir été préalablement exposé à une intervention de PTME semble être un élément vraisemblablement déterminant d'un meilleur accès à une prise en charge plus précoce qu'en l'absence d'exposition, pouvant alors expliquer une meilleure réponse au traitement de première ligne. En pratique, la précocité de la prise en charge antirétrovirale est le déterminant majeur de la réponse au traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne.
4. Enfin, dans une enquête transversale, préalable à la mise en œuvre d'un essai clinique sur les stratégies de traitement précoce, nous avons décrit chez les parents, les connaissances, attitudes et pratiques du traitement antirétroviral de l'enfant et, mesuré l'observance des quatre derniers jours et les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral chez les enfants âgés de 0 à 5 ans suivis dans des centres de prise en charge pédiatrique à Abidjan, Côte d'Ivoire et à Ouagadougou, Burkina Faso.
- Dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique de l'Ouest, les connaissances du traitement par les familles sont globalement appropriées mais peuvent être renforcées pour la connaissance des effets secondaires. L'observance du TAR pédiatrique avant l'âge de 5 ans rapportée par les familles en charge des soins de l'enfant est excellente, avec 97 % des enfants prenant > 95% des doses planifiées. La facilité d'administration du TAR à l'enfant reste très déterminante. Toutefois, pour les grands enfants (> 5 ans), elle pourrait être moins bonne et expliquer la survenue de l'échec virologique tardif que nous avons observé dans notre étude précédente. En effet, chez le jeune enfant, la problématique de l'observance est centrée sur la mère ou la personne à charge de l'enfant. L'observance du grand enfant nécessite souvent sa coopération réelle dans la mise en œuvre du traitement et l'annonce du statut VIH à l'enfant.

Ainsi, nos résultats obtenus dans une population de jeunes enfants (0-5 ans) apportent des résultats originaux dans un contexte où habituellement la prise en charge est tardive, en médiane à partir de l'âge de cinq ans. Ils permettent ainsi d'améliorer la connaissance et d'optimiser la prise en charge précoce des enfants infectés dans le contexte spécifique de l'Afrique de l'Ouest de façon à améliorer leur couverture antirétrovirale.

7.2. Considérations méthodologiques

Dans cette section, nous discuterons uniquement de la validité interne générale de nos études, la validité externe étant prise en compte pour chaque étude dans leurs sections respectives.

Au cours de cette thèse, nous avons menés des études transversales et de cohorte rétrospective. Bien qu'ayant un faible niveau de preuve, ces études visaient à répondre à des questions précises, à un moment donné dans le contexte particulier de la prise en charge opérationnelle des enfants en Afrique de l'Ouest.

En effet, les études transversales menées dans le projet Peditest visaient à mesurer l'acceptabilité du dépistage pédiatrique du VIH aussi bien chez les parents que le personnel soignant. La méthodologie utilisée pour ces études était adaptée pour répondre à leurs objectifs.

Dans le cadre du projet IeDEA, l'étude de cohorte était adaptée pour étudier la réponse clinique et immunologique au traitement des enfants de moins de cinq ans. Toutefois, son caractère rétrospectif a rendu difficile le recueil des données. En effet, l'absence d'information sur l'exposition à la PTME chez 66 % des enfants a entraîné une sélection de l'échantillon et une diminution de la puissance de l'étude. Aussi, cette proportion importante des données manquantes remettait en cause la possibilité de faire une analyse avec des données imputées. Les critères d'évaluation utilisés pour la réponse clinique au traitement antirétroviral étaient ceux recommandés par l'OMS en 2010. Mais pour la mesure de l'échec immunologique, nous avons été confrontés à l'absence de recommandation à ce sujet pour les enfants âgés de 0 à 24 mois. Nous avons donc choisis pour cette étude d'utiliser la définition de l'immunodépression sévère pour l'âge proposé par l'OMS en 2006.

La deuxième étude menée dans le cadre du projet IeDEA mesurait la réponse virologique chez des enfants ayant débuté leur traitement antirétroviral avant l'âge de 5 ans dans les centres de prise en charge ACONDA. La méthodologie utilisée pour cette étude était adaptée pour répondre à ses objectifs. Toutefois, les résultats présentés dans cette thèse sont encore préliminaires et ne prennent pas encore en compte l'analyse des profils de résistance virale chez les enfants qui avaient une charge virale ≥ 400 copies par ml.

Aussi, cette étude a été conduite en période de post-crise électorale en Côte d'Ivoire, avec une baisse de la fréquentation des centres de santé. Elle aurait ainsi sélectionné les enfants

toujours suivis pendant la période du recueil, donc les survivants. La taille de l'échantillon prévue n'a pu être atteinte, réduisant la puissance de l'étude.

On constate dans cette étude que le cotrimoxazole et les INNTI sont associés à l'échec virologique chez ces enfants. Peu d'étude ont analysé les effets concomitants du cotrimoxazole et des antirétroviraux sur la survie ou la réponse au traitement chez les enfants infectés par le VIH. De même, les interactions médicamenteuses chez l'enfant sont très peu décrites. Ceci nous interpelle pour approfondir cette question dans des études avec des échantillons plus grands.

L'analyse n'a pas également pris en compte la mesure de l'observance qui est un des facteurs explicatifs de la réponse virologique. En effet, chez ces enfants âgés en médiane de 8 ans au moment de l'étude, cette mauvaise réponse virologique pourrait aussi s'expliquer par les difficultés d'observance possible à cet âge qui correspond parfois à l'annonce de sa séropositivité ou au début de son implication effective dans la mise en œuvre de son traitement.

L'étude sur l'observance dans le cadre de la mise en place du projet Monod a été également menée en période de post-crise politique aussi bien à Abidjan qu'à Ouagadougou. Cette étude ciblait 200 couples parents-enfants, mais seulement 65 % des cibles ont été atteints. A côté des difficultés socio-politiques observées pendant cette période dans les pays, le recrutement des enfants infectés par le VIH dans les sites est globalement difficile, à cause d'une part de l'efficacité des interventions de PTME, mais d'autre part aussi de la grande déperdition observée dans les programmes de prise en charge. Les analyses réalisées dans cette étude ont été surtout descriptives. L'analyse multivariée a été limitée à cause de la faiblesse des échantillons.

Enfin, notons que les études que nous avons menées n'ont pas pris en compte les déterminants institutionnels relatifs à la prise en charge pédiatrique du VIH. Une analyse plus globale serait nécessaire, avec des méthodes appropriées d'évaluation.

7.3. Implications de nos résultats pour la prise en charge clinique et pour la santé publique

Afin d'améliorer la prise en charge précoce des enfants dans le contexte particulier de l'Afrique de l'Ouest, il est important d'aborder cette problématique selon une approche globale. Les principaux goulots d'étranglement que nous avons identifiés nécessiteraient des actions d'amélioration avec les implications suivantes :

7.3.1. Implications pour la prise en charge clinique des enfants infectés par le VIH :

Nos résultats montrent que la précocité de la prise en charge antirétrovirale est le déterminant majeur de la réponse au traitement antirétroviral de 1ère ligne et est donc capital à promouvoir.

Il est important au-delà, pour améliorer l'efficacité du traitement antirétroviral des enfants, de promouvoir :

- La recherche systématique d'une exposition à une intervention de PTME chez l'enfant, afin d'orienter la prise en charge thérapeutique selon les recommandations en vigueur. Actuellement, en Côte d'Ivoire, la mise en place d'un nouveau carnet de santé avec un codage spécifique permettra aux médecins de recueillir plus facilement cette information.
- L'extension et le renforcement de la prophylaxie par cotrimoxazole ;
- Le renforcement de la prise en charge nutritionnelle, psychosociale et vaccinale ;
- La prise en charge précoce des comorbidités ;
- L'identification précoce des enfants en échec au traitement antirétroviral de première ligne (virologique, immunologique ou clinique) ;
- La mise en place des interventions d'éducation thérapeutique à l'initiation du traitement antirétroviral puis lors du suivi auprès des enfants et de leurs parents. Ceci est capital pour préserver les options thérapeutiques dans un contexte où les alternatives sont rares.
- La mise en place des interventions spécifiques pour l'annonce du statut VIH à l'enfant

7.3.2. Implications pour la santé publique

Dans les situations de prévalence intermédiaire de l'infection par le VIH comme en Afrique de l'Ouest, le dépistage universel dans les consultations pédiatriques tout venant n'est peut-être pas la stratégie la plus efficace pour identifier précocement les enfants infectés. En revanche, afin d'améliorer l'accès au diagnostic précoce et au traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH, nous pouvons formuler les actions suivantes :

- L'extension et le renforcement des activités de conseil et dépistage volontaire du VIH et des programmes de PTME dans les maternités ;

- Le renforcement des mécanismes de référence et de contre-référence des enfants dans leur parcours de prise en charge, en améliorant les liens entre les services de dépistage prénatal, de PTME, de prise en charge pédiatrique, de prise en charge des adultes et les laboratoires nationaux de référence ; ceci est prioritaire pour améliorer l'accès au traitement précoce par ARV chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.
- L'intégration des tests rapides dans les algorithmes de dépistage des enfants de moins de 18 mois afin d'identifier plus tôt les enfants exposés au VIH;
- La mise à disposition en routine des outils de DBS pour faciliter le diagnostic des enfants exposés ;
- L'amélioration des systèmes d'approvisionnement des matériels, médicaments et intrants nécessaires au diagnostic et à la prise en charge ;
- La mise en place des systèmes agréés de transport des matériels biologiques (y compris les prélèvements) ;
- Le renforcement du plateau technique pour le dépistage et le suivi (charge virale, CD4) des enfants afin d'assurer une offre de soins pérenne ;
- La mise en place d'un système d'information pour monitorer le suivi des enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviraux.
- La mise en place des référentiels d'évaluation de la prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique;
- Une meilleure information et formation du personnel soignant sur le dépistage et la prise en charge pédiatrique du VIH est indispensable pour améliorer l'accès au traitement antirétroviral des enfants en Afrique. Il serait également important de mettre en place des systèmes d'émulation pour le personnel soignant, d'organiser des évaluations des pratiques professionnelles et des revues de morbidité et de mortalité afin d'améliorer la prise en charge.
- La mise en place et le renforcement des projets communautaires permettant d'améliorer la rétention dans les programmes.
- La mise en place d'un programme de communication permettant d'améliorer les connaissances des parents sur le VIH pédiatrique, de renforcer l'implication communautaire en particulier celle des pères, de diminuer la stigmatisation et ainsi

d'améliorer l'acceptabilité parentale du dépistage et du traitement antirétroviral pédiatrique ;

- La mise en place des mécanismes de financement pour pérenniser la prise en charge pédiatrique.

7.4. Perspectives pour la recherche

Nos travaux ont des implications pour la recherche opérationnelle, clinique et en sciences sociales :

1. En recherche opérationnelle :

- L'analyse des processus organisationnels permettra de mieux appréhender la problématique du référencement des enfants et des liens entre les services de prise en charge pédiatrique, de PTME et les laboratoires nationaux de référence.
- Le suivi et l'évaluation en routine de l'accès et de l'acceptabilité du dépistage pédiatrique précoce du VIH doit permettre d'identifier les goulots d'étranglement et d'apporter les mesures correctives adaptées aux contextes de prise en charge. Par exemple l'organisation du dépistage pédiatrique en population générale pourrait tenir compte du contexte national de prévalence du VIH.
- La mise en œuvre des recommandations de l'OMS de 2010 nécessite la mise en place d'une cohorte multicentrique prospective pour mieux appréhender la réponse au traitement des enfants dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique et dans les pays à ressources limitées. Il serait important d'approfondir les questions sur la sensibilité et la spécificité des critères d'échec au traitement chez les enfants définis par l'OMS en 2010 et d'identifier les facteurs prédictifs de la réponse au traitement dans les conditions réelles de prise en charge.
- Aussi, des études sur les comorbidités, la pertinence des hospitalisations et l'analyse des événements indésirables graves permettront d'apporter plus de réponses sur la problématique de la réponse au traitement antirétroviral chez les enfants dans les conditions opérationnelles de prise en charge.
- Il est important de monitorer la réponse au traitement dans le temps et d'identifier précocement les enfants en échec thérapeutique. Cette question

souligne la nécessité de déterminer les événements à monitorer dans le temps, de définir les stratégies de monitoring adaptées, de développer les outils de monitoring, et de définir clairement les indicateurs (clinique, immunologique et virologique) de mesure.

- La question de la rétention des enfants dans les programmes de prise en charge antirétrovirale reste capitale et nécessite des études pour identifier les meilleures pratiques pour maintenir les enfants dans le suivi.

2. En recherche clinique :

- La problématique de la prise en charge antirétrovirale précoce soulève la question du traitement antirétroviral au long court et de sa simplification. La simplification des stratégies thérapeutiques est prise en compte par l'essai Monod ANRS 12206, qui est réalisé par notre équipe en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et au Rwanda.
- Il est important de promouvoir la recherche et le développement des nouvelles molécules antirétrovirales adaptées à l'enfant, efficaces, bien tolérées, faciles d'administration et d'un coût abordable.

3. En sciences sociales,

- les études sur le poids psychosocial de la prise en charge pédiatrique et sur les connaissances attitudes et pratiques des parents sur cette prise en charge sont en cours de réalisation par notre équipe.
- A cela, pourront s'ajouter des études sur l'intégration sociale des enfants infectés en périnatal, sur la qualité de vie et sur les difficultés de l'annonce du statut VIH à l'enfant, des transitions enfance/ adolescence, et adolescence/adulte pour ces enfants.

Conclusion

Ce travail de thèse réalisé à Abidjan en Côte d'Ivoire, à Ouagadougou au Burkina Faso et à Bamako au Mali met en exergue les difficultés de la prise en charge du jeune enfant dans les conditions réelles en Afrique de l'Ouest, région où l'accès au diagnostic précoce et à la prise en charge pédiatrique du VIH est le plus faible dans le monde. Nous avons exploré l'accès, l'efficacité et les déterminants de cette prise en charge.

Nos études mettent en relief les difficultés de la mise en œuvre dans les conditions réelles, des stratégies de santé publique issues des essais thérapeutiques et des recommandations internationales. En effet, malgré les protocoles thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité par les essais cliniques et recommandés par l’OMS, l’échec au traitement est fréquent. Les problèmes semblent donc se trouver ailleurs et l’analyse de cette problématique dans une approche globale est nécessaire.

Les goulots d’étranglement identifiés dans nos travaux ont pour la plupart un bon potentiel d’amélioration. Toutefois, des éléments centraux comme le déficit en ressources humaines formées, l’insuffisance des plateaux techniques pour le diagnostic précoce et le suivi des patients et l’absence des programmes de communication communautaire pourront, en absence d’une volonté politique ferme et des actions rapides en faveur, mettre en danger tout le processus de prise en charge des enfants infectés par le VIH, et par conséquent mettre en péril leur survie.

Un accent particulier doit être mis sur l’accès au diagnostic et à la prise en charge du VIH chez les enfants et sur l’amélioration de cette prise en charge, seuls garants de la survie de l’enfant et de sa qualité de vie. Ceci reste un défi majeur à relever par les systèmes de santé africains pour atteindre les objectifs du millénaire pour le développement.

Beaucoup reste à faire pour la prise charge de cette affection chronique chez les enfants, qui dépendent souvent des parents eux-mêmes malades pour la plupart. Les parents ont donc besoin de recevoir une information juste, éclairée et cohérente avec leur contexte de vie, et une prise en charge adaptée à la mesure du problème.

Enfin, rappelons que malgré l’effort dans l’amélioration de l’accès universel au diagnostic précoce de l’enfant et au traitement par les antirétroviraux dans les pays à faibles revenus, l’épidémie pédiatrique du VIH continue de croître en Afrique, à cause d’une insuffisance de couverture des interventions de PTME. La PTME reste capitale pour la maîtrise de l’épidémie pédiatrique.

Aujourd’hui, la plupart des pays africains ont affirmé leur volonté politique de mettre en place des programmes pour éliminer l’épidémie pédiatrique du VIH et améliorer la survie des enfants, à travers la mise en place des programmes de PTME, de prise en charge pédiatrique, des recommandations de prise en charge, la gratuité des soins et la mise à disposition des intrants, matériels et médicaments nécessaires pour la mise en œuvre.

Mais cet effort ne se traduit pas aussi dans la participation financière des états africains dans la lutte contre le VIH/SIDA, en particulier dans la prise en charge pédiatrique. De même, dans la répartition des lignes budgétaires, un très faible financement est accordé à la PTME et à la prise en charge pédiatrique. Par exemple en 2008, en Cote d'Ivoire (210), sur les 62,011 millions de dollars US dépensés pour la lutte contre le VIH, l'apport de l'état était de 8,4%. Sur les 19,417 millions de dollars US accordés à la prévention, le budget alloué à la PTME était de 0,239 millions contre 4,966 millions pour le marketing social et la promotion du préservatif et 2,011 millions pour les programmes de prévention chez les professionnels de sexe.

Aussi, la gratuité dans la plupart des pays n'est pas complète, et il reste un coût indirect de la prise en charge qui reste à la charge des familles, et qui a un rôle primordial. Par exemple, une mère qui n'a pas d'argent de transport pour amener l'enfant aux soins, malgré sa bonne volonté ne sera pas assidue au suivi de l'enfant. Même si l'enfant est en bonne santé apparente et que le besoin en soins n'est pas exprimé, dans le cas de la prise en charge pédiatrique, la première conséquence sera une baisse de l'observance au traitement (possible rupture de stock) et de ce fait, un risque plus élevé de progression de la maladie et d'échec au traitement, et ainsi une augmentation des besoins en médicaments essentiels pour les infections opportunistes et des besoins en antirétroviraux de deuxième ligne.

Les états et les familles rentrent ainsi dans une spirale de dépenses sans retour sur investissement et d'augmentation des dépenses de soins, par conséquent d'enlisement dans la pauvreté.

Le traitement des enfants infectés par le VIH est un traitement à vie. Afin d'assurer la pérennité des programmes de prise en charge dans un contexte économique aujourd'hui précaire, la mise en place de mécanismes nationaux équitables et durables de financement de la santé semble nécessaire, notamment des stratégies efficaces de protection sociale, privilégiant la mutualisation des risques et les systèmes de prépaiement, et non la rétribution directe des prestataires de soins par le patient.

Références

1. WHO, UNAIDS, UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report, September 2009. Geneva: WHO; 2009.
2. WHO, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS Response. Epidemic Update and Health sector Progress Towards Universal Access: Progress Report 2011. Geneva: WHO; 2011.
3. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004 Oct 2-8;364(9441):1236-43.
4. 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*. 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
5. WHO. Antiretroviral Drugs for HIV Infection in Infants and Children. Recommendations for a public health approach. 2010 Version. Geneva: WHO; 2010.
6. UNICEF, UNAIDS, UNESCO, UNFPA, ILO, WHO, et al. Opportunity in crisis: preventing HIV from early adolescence to young adulthood. New York: UNICEF; 2011.
7. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Jama*. 2000 Mar 1;283(9):1175-82.
8. WHO, UNAIDS. New Data on the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV and their Policy Implications - Conclusions and recommendations WHO Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child. WHO; 2000 [updated October, 11-13 2000; cited 2000 Geneva, 25 October.]; 2000; Available from: <http://www.who.int/reproductive-health/RTIs/MTCT/mtct_consultation_october_2000/consultation_documents/new_data_on_mtct_conclusions/table_of_contents_en.html>.
9. Nduati RW, John GC, Kreiss J. Postnatal transmission of HIV-1 through pooled breast milk. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1432.
10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
11. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):786-92.
12. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Sakarovitch C, Becquet R, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*. 2005;19(3):309-18.

13. Chigwedere P, Seage GR, Lee TH, Essex M. Efficacy of antiretroviral drugs in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa: a meta-analysis of published clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Jun;24(6):827-37.
14. Paintsil E, Andiman WA. Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Feb;21(1):94-101.
15. Boeke CE, Jackson JB. Estimate of infant HIV-free survival at 6 to 8 weeks of age due to maternal antiretroviral prophylaxis in Sub-Saharan Africa, 2004-2005. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill : 2002)*. 2008 May-Jun;7(3):133-40.
16. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999 Sep 4;354(9181):795-802.
17. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):781-5.
18. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of HIV. Use of Nevirapine among women of unknown serostatus. Geneva: WHO; 2001 [cited 2001 August 10]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/isbn9241562129.pdf>
19. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 [cited 2006 09 October 2009]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>.
20. WHO. Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. Guidelines on Care, Treatment and Support for Women Living with HIV/AIDS and their Children in Resource-Constrained Settings. The 3 by 5 Initiative. Geneva: WHO; 2004:59.
21. WHO. Rapid Advice: Use of Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. Geneva: WHO; 2009.
22. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. 2010 version. Geneva: WHO; 2010.
23. WHO. *Statistiques Sanitaires Mondiales 2011*. Geneva: WHO; 2011.
24. Ciaranello AL, Perez F, Maruva M, Chu J, Engelsmann B, Keatinge J, et al. WHO 2010 guidelines for prevention of mother-to-child HIV transmission in Zimbabwe: modeling clinical outcomes in infants and mothers. *PLoS One*. 2011;6(6):e20224.
25. UNAIDS. *Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive* Geneva: UNAIDS; 2011.
26. UNAIDS. *We can Prevent Mothers from Dying and Babies from Becoming infected with HIV* Geneva 2010; 15]. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101031_JC1965_PMTC.en.pdf.
27. UNICEF. *Children and AIDS; Fifth Stocktaking Report, 2010*. New York: UNICEF; 2010.

28. Nkonki LL, Doherty TM, Hill Z, Chopra M, Schaay N, Kendall C. Missed opportunities for participation in prevention of mother to child transmission programmes: simplicity of nevirapine does not necessarily lead to optimal uptake, a qualitative study. *AIDS Res Ther.* 2007;4:27.
29. Barker PM, Mphatswe W, Rollins N. Antiretroviral drugs in the cupboard are not enough: the impact of health systems' performance on mother-to-child transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Feb;56(2):e45-8.
30. Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid NA. Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Aids.* 2007 Jul;21 Suppl 4:S65-71.
31. Stringer EM, Ekouevi DK, Coetzee D, Tih PM, Creek TL, Stinson K, et al. Coverage of Nevirapine-Based Services to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission in 4 African Countries. *JAMA-J Am Med Assoc.* 2011 Jul 21;304(3):293-302.
32. Shumbusho F, van Griensven J, Lowrance D, Turate I, Weaver MA, Price J, et al. Task shifting for scale-up of HIV care: evaluation of nurse-centered antiretroviral treatment at rural health centers in Rwanda. *PLoS Med.* 2009 Oct;6(10):e1000163.
33. Morris MB, Chapula BT, Chi BH, Mwangi A, Chi HF, Mwanza J, et al. Use of task-shifting to rapidly scale-up HIV treatment services: experiences from Lusaka, Zambia. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:5.
34. Zwarenstein M, Fairall LR, Lombard C, Mayers P, Bheekie A, English RG, et al. Outreach education for integration of HIV/AIDS care, antiretroviral treatment, and tuberculosis care in primary care clinics in South Africa: PALS PLUS pragmatic cluster randomised trial. *BMJ.* 2011;342:d2022.
35. Price J, Binagwaho A. From medical rationing to rationalizing the use of human resources for AIDS care and treatment in Africa: a case for task shifting. *Dev World Bioeth.* 2010 Aug;10(2):99-103.
36. Callaghan M, Ford N, Schneider H. A systematic review of task-shifting for HIV treatment and care in Africa. *Hum Resour Health.* 2010;8:8.
37. Assefa Y, Kiflie A, Tekle B, Mariam DH, Laga M, Van Damme W. Effectiveness and acceptability of delivery of antiretroviral treatment in health centres by health officers and nurses in Ethiopia. *J Health Serv Res Policy.* 2012 Nov 17.
38. Babigumira JB, Castelnovo B, Lamorde M, Kambugu A, Stergachis A, Easterbrook P, et al. Potential impact of task-shifting on costs of antiretroviral therapy and physician supply in Uganda. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:192.
39. Bemelmans M, Van Den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health.* 2011 Dec;15(12):1413-20.
40. Maddison AR, Schlech WF. Will universal access to antiretroviral therapy ever be possible? The health care worker challenge. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010 Spring;21(1):e64-9.
41. Assefa Y, Van Damme W, Hermann K. Human resource aspects of antiretroviral treatment delivery models: current practices and recommendations. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Jan;5(1):78-82.

42. Janse van Rensburg-Bonthuyzen E, Engelbrecht M, Steyn F, Jacobs N, Schneider H, van Rensburg D. Resources and infrastructure for the delivery of antiretroviral therapy at primary health care facilities in the Free State Province, South Africa. *SAHARA J.* 2008 Sep;5(3):106-12.
43. Loubiere S, Boyer S, Protopopescu C, Bonono CR, Abega SC, Spire B, et al. Decentralization of HIV care in Cameroon: increased access to antiretroviral treatment and associated persistent barriers. *Health Policy.* 2009 Oct;92(2-3):165-73.
44. Boyer S, Clerc I, Bonono CR, Marcellin F, Bile PC, Ventelou B. Non-adherence to antiretroviral treatment and unplanned treatment interruption among people living with HIV/AIDS in Cameroon: Individual and healthcare supply-related factors. *Soc Sci Med.* 2011 Apr;72(8):1383-92.
45. Palombi L, Germano P, Liotta G, Perno C, Narciso P, da Cruz Gomez A, editors. HAART in pregnancy : safety, effectiveness and protection from viral resistance : results from the DREAM cohort (abstract 67) 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; 2005 February 22-25; Boston, USA.
46. Union Africaine. Sommet Extraordinaire de l'Union Africaine sur le VIH/SIDA, la Tuberculose et le Paludisme. 2 - 4 mai 2006, Abudja Nigeria. 2006; Available from: www.africa-union.org/root/au/.../fr_Sp_Assembly_ATM5I.doc.
47. Sidibe M. Lettre aux partenaires| 2011. Geneva: UNAIDS; 2011; Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110218_JC2076_Letter-to-Partners_fr.pdf.
48. UNICEF. Les enfants et le VIH/SIDA: offrir un traitement pédiatrique2010: Available from: http://www.unicef.org/french/aids/index_preventionMTCT.html.
49. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010 Jun 5;375(9730):1969-87.
50. Shapiro RL, Lockman S. Mortality among HIV-Exposed Infants: The First and Final Frontier. *Clin Infect Dis.* [Editorial Material]. 2010 Feb;50(3):445-7.
51. Dabis F , Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS.* 2001;15:771-9.
52. Lepage P, Hitimana DG. Natural history and clinical presentation of HIV-1 infection in children. *AIDS.* 1991;5 Suppl 1:S117-25.
53. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child.* 1990 Nov;144(11):1210-5.
54. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van de Pierre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. *Pediatrics.* 1999;104:p.e56.
55. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jun;23(6):536-43.

56. Marinda E, Humphrey JH, Iliff PJ, Mutasa K, Nathoo KJ, Piwoz EG, et al. Child mortality according to maternal and infant HIV status in Zimbabwe. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):519-26.
57. Bakaki P, Kayita J, Moura Machado JE, Coulter JB, Tindyebwa D, Ndugwa CM, et al. Epidemiologic and clinical features of HIV-infected and HIV-uninfected Ugandan children younger than 18 months. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Sep 1;28(1):35-42.
58. Chintu C, Luo C, Bhat G, DuPont HL, Mwansa-Salamu P, Kabika M, et al. Impact of the human immunodeficiency virus type-1 on common pediatric illnesses in Zambia. *J Trop Pediatr*. 1995 Dec;41(6):348-53.
59. Jeena PM, Reichert K, Adhikari M, Popat M, Carlin JB, Weber MW, et al. Clinical manifestations and outcome in HIV-infected young infants presenting with acute illness in Durban, South Africa. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(1):15-26.
60. Laufer MK, Joep J, van Oosterhout G, Arantza Perez M, Kanyanganlika Jea. Observational Cohort Study of HIV-Infected African Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:623-7.
61. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):97-105.
62. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003 Nov 15;362(9396):1605-11.
63. Rouet F, Sakarovitch C, Msellati P, Elenga N, Montcho C, Viho I, et al. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):e289.
64. Amuron B, Levin J, Birunghi J, Namara G, Coutinho A, Grosskurth H, et al. Mortality in an antiretroviral therapy programme in Jinja, south-east Uganda: a prospective study. *AIDS Res Ther*. 2011 Oct 22;8(1):39.
65. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole SR, Adimora A, Behets F, et al. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *Aids*. [Article]. 2010 Jun;24(9):1341-9.
66. Walenda C, Kouakoussui A, Rouet F, Wemin L, Anaky MF, Msellati P. Morbidity in HIV-1-Infected children treated or not treated with highly active antiretroviral therapy (HAART), Abidjan, Cote d'Ivoire, 2000-04. *J Trop Pediatr*. 2009 Jun;55(3):170-6.
67. Bong CN, Yu JK, Chiang HC, Huang WL, Hsieh TC, Schouten EJ, et al. Risk factors for early mortality in children on adult fixed-dose combination antiretroviral treatment in a central hospital in Malawi. *AIDS*. 2007 Aug 20;21(13):1805-10.
68. Becher H, Kynast-Wolf G, Sie A, Ndugwa R, Ramroth H, Kouyate B, et al. Patterns of malaria: cause-specific and all-cause mortality in a malaria-endemic area of west Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Jan;78(1):106-13.
69. Berkley JA, Bejon P, Mwangi T, Gwer S, Maitland K, Williams TN, et al. HIV infection, malnutrition, and invasive bacterial infection among children with severe malaria. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 1;49(3):336-43.
70. Desmonde S, Coffié PA, Aka EA, Amani Bosse C, Messou E, Dabis F, et al. Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2004-2009. *BMC Infect Dis*. 2011 (11):182.

71. Harambat J, Fassinou P, Becquet R, Toure P, Rouet F, Dabis F, et al. 18-month occurrence of severe events among early diagnosed HIV-infected children before antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire: a cohort study. *BMC Public Health*. 2008;8:169.
72. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Mwiya M, et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359(2):130-41.
73. Nielsen K, Bryson YJ. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47 (1)(Feb):39-63
74. Aledort JE, Ronald A, Le Blancq SM, Ridzon R, Landay A, Rafael ME, et al. Reducing the burden of HIV/AIDS in infants: the contribution of improved diagnostics. *Nature*. 2006 Nov 23;444 Suppl 1:19-28.
75. Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med*. 2011 May 20;9(1):59.
76. Creek TL, Sherman GG, Nkengasong J, Lu L, Finkbeiner T, Fowler MG, et al. Infant human immunodeficiency virus diagnosis in resource-limited settings: issues, technologies, and country experiences. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3 Suppl):S64-71.
77. Read JS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):e1547-62.
78. Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, Moya J, Jr., Fowler MG, Meyer WA, 3rd, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Dec 15;34(5):512-9.
79. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanparapar N, Mock PA, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Aug 15;24(5):401-7.
80. WHO, UNICEF. Scale up of HIV-related prevention, diagnosis, care and treatment for infants and children. A programming framework. Geneva: 2008; 80]. Available from: http://www.unicef.org/lac/OMS_PAEDS_Programming_Frameworks_WEB.pdf.
81. Tindyebwa D, Marum L. [Children and HIV. Diagnosis of HIV]. *Action Contre SIDA*. 1995 Oct(26):4-5.
82. WHO. Early detection of HIV infection in infants and children: guidance note on the selection of technology for the early diagnosis of HIV in infants and children. Geneva: WHO; 2007.
83. Penazzato M, Crowley S. What is available for early infant diagnosis? Results from WHO survey 2008. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Abstract no WEPEB269. Cape Town: International AIDS Society; 2009.
84. van Griensven J, De Naeyer L, Uwera J, Asiimwe A, Gazille C, Reid T. Success with antiretroviral treatment for children in Kigali, Rwanda: experience with health center/nurse-based care. *BMC Pediatr*. 2008;8:39.

85. Tejiokem MC, Faye A, Penda IC, Guemkam G, Ateba Ndong F, Chewa G, et al. Feasibility of early infant diagnosis of HIV in resource-limited settings: the ANRS 12140-PEDIACAM study in Cameroon. *PLoS One*. 2011;6(7):e21840.
86. Sherman GG, Matsebula TC, Jones SA. Is early HIV testing of infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programmes unaffordable? *Trop Med Int Health*. 2005 Nov;10(11):1108-13.
87. Oga MA, Ndongdoki C, Brou H, Salmon A, Bosse-Amani C, Timite-Konan M, et al. Attitudes and Practices of Health Care Workers Toward Routine HIV Testing of Infants in Côte d'Ivoire: The PEDI-TEST ANRS 12165 Project. *JAIDS*. 2011;57(Suppl 1):S16-21.
88. Hentgen V, Jaureguiberry S, Ramiliarisoa A, Andrianantoandro V, Belec M. [Knowledge, attitude and practices of health personnel with regard to HIV/AIDS in Tamatave (Madagascar)]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2002 Jun;95(2):103-8.
89. Ferrand RA, Trigg C, Bandason T, Ndhlovu CE, Mungofa S, Nathoo K, et al. Perception of Risk of Vertically Acquired HIV Infection and Acceptability of Provider-Initiated Testing and Counseling Among Adolescents in Zimbabwe. *Am J Public Health*. 2011 Oct 20.
90. Braun M, Kabue M, Chirwa M, Aetker L, Chitowe P, Eliya M, et al. Challenges in pediatric HIV referral: evidence for PMTCT, infant diagnosis, and pediatric HIV clinic integration in Lilongwe, Malawi 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Abstract no WEPEB218. Cape Town: International AIDS Society; 2009.
91. McCollum ED, Preidis GA, Kabue MM, Singogo EB, Mwansambo C, Kazembe PN, et al. Task shifting routine inpatient pediatric HIV testing improves program outcomes in urban Malawi: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(3):e9626.
92. Cook RE, Ciampa PJ, Sidat M, Blevins M, Burlison J, Davidson MA, et al. Predictors of successful early infant diagnosis of HIV in a rural district hospital in Zambezia, Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Apr;56(4):e104-9.
93. Penazzato M, Crowley S. Early infant diagnosis in resource limited settings: determining the optimum timing in a breastfeeding population. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Abstract no WEPEB270. 2009.
94. Vreeman RC, Nyandiko WM, Braitstein P, Were MC, Ayaya SO, Ndege SK, et al. Acceptance of HIV Testing for Children Ages 18 Months to 13 Years Identified Through Voluntary, Home-Based HIV Counseling and Testing in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug 13.
95. Nuwagaba-Biribonwoha H, Werq-Semo B, Abdallah A, Cunningham A, Gamaliel JG, Mtunga S, et al. Introducing a multi-site program for early diagnosis of HIV infection among HIV-exposed infants in Tanzania. *BMC Pediatr*. 2010;10:44.
96. Varga CA, Sherman GG, Maphosa J, Jones SA. Psychosocial consequences of early diagnosis of HIV status in vertically exposed infants in Johannesburg, South Africa. *Health Care Women Int*. 2005 May;26(5):387-97.
97. Ngo-Giang-Huong N, Khamduang W, Leurent B, Collins I, Nantasen I, Leechanachai P, et al. Early HIV-1 diagnosis using in-house real-time PCR amplification on dried blood spots for infants in remote and resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Dec 15;49(5):465-71.

98. Lilian RR, Bhowan K, Sherman GG. Early diagnosis of human immunodeficiency virus-1 infection in infants with the NucliSens EasyQ assay on dried blood spots. *J Clin Virol.* 2010 May;48(1):40-3.
99. Lofgren SM, Morrissey AB, Chevallier CC, Malabeja AI, Edmonds S, Amos B, et al. Evaluation of a dried blood spot HIV-1 RNA program for early infant diagnosis and viral load monitoring at rural and remote healthcare facilities. *AIDS.* 2009 Sep 8.
100. Stevens W, Erasmus L, Moloi M, Taleng T, Sarang S. Performance of a novel human immunodeficiency virus (HIV) type 1 total nucleic acid-based real-time PCR assay using whole blood and dried blood spots for diagnosis of HIV in infants. *J Clin Microbiol.* 2008 Dec;46(12):3941-5.
101. Viljoen J, Gampini S, Danaviah S, Valea D, Pillay S, Kania D, et al. Dried blood spot HIV-1 RNA quantification using open real-time systems in South Africa and Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Nov 1;55(3):290-8.
102. Anitha D, Jacob SM, Ganesan A, Sushu KM. Diagnosis of HIV-1 infection in infants using dried blood spots in Tamil Nadu, South India. *Indian journal of sexually transmitted diseases.* 2011 Jul;32(2):99-102.
103. Walter J, Kuhn L, Semrau K, Decker DW, Sinkala M, Kankasa C, et al. Detection of low levels of human immunodeficiency virus (HIV) may be critical for early diagnosis of pediatric HIV infection by use of dried blood spots. *J Clin Microbiol.* 2009 Sep;47(9):2989-91.
104. Mitchell C, Kraft K, Peterson D, Frenkel L. Cross-contamination during processing of dried blood spots used for rapid diagnosis of HIV-1 infection of infants is rare and avoidable. *Journal of Virological Methods.* [Article]. 2010 Feb;163(2):489-91.
105. Therrell BL, Hannon WH, Pass KA, Lorey F, Brokopp C, Eckman J, et al. Guidelines for the retention, storage, and use of residual dried blood spot samples after newborn screening analysis: statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Biochem Mol Med.* 1996 Apr;57(2):116-24.
106. Nkenfou CN, Elong EL, Ouwe-Missi-Oukem-Boyer O, Sosso SM, Dambaya B, Gwom LC, et al. Implementation of HIV Early Infant Diagnosis and HIV-1 RNA viral load determination on Dried Blood Spots in Cameroon: challenges and propositions. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Jun 17.
107. Rollins N, Little K, Mzolo S, Horwood C, Newell ML. Surveillance of mother-to-child transmission prevention programmes at immunization clinics: the case for universal screening. *AIDS2007 Jun 19;21(10):1341-7.*
108. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, et al. Cotrimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov 20-26;364(9448):1865-71.
109. Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F, et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS.* 2007 Jan 2;21(1):77-84.
110. Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C, et al. The impact of daily cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis.* 2007 May 15;44(10):1361-7.

111. Zar HJ, Workman L, le Roux SM, Jennings T, Jele N, Schaaf HS, et al. A randomized controlled trial of intermittent compared with daily cotrimoxazole preventive therapy in HIV-infected children. *Aids*. 2010;24(14):2225-32.
112. Thera MA, Sehdev PS, Coulibaly D, Traore K, Garba MN, Cissoko Y, et al. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on falciparum malaria infection and disease. *J Infect Dis*. 2005 Nov 15;192(10):1823-9.
113. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a257.
114. Madhi SA, Zar HJ, Saloojee H, Gray GE. Co-trimoxazole prophylaxis in African children with HIV-1. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):749-50; author reply 50-1.
115. Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, et al. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 15;42(5):637-45.
116. WHO. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2006.
117. WHO, UNICEF. Cotrimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected children: Practical approaches to implementation and scale up. Geneva: WHO; 2009 [June 20, 2011]; Available from: http://www.unicef.org/aids/files/CotrimoxazoleGuide_2009.pdf.
118. Ryan M, Griffin S, Chitah B, Walker AS, Mulenga V, Kalolo D, et al. The cost-effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected children in Zambia. *AIDS*. 2008 Mar 30;22(6):749-57.
119. Zachariah R, Harries AD, Luo C, Bachman G, Graham SM. Scaling-up co-trimoxazole prophylaxis in HIV-exposed and HIV-infected children in high HIV-prevalence countries. *Lancet Infect Dis*. 2007 Oct;7(10):686-93.
120. Wamalwa DC, Farquhar C, Obimbo EM, Selig S, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, et al. Early response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected Kenyan children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1;45(3):311-7.
121. 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*. 2007 Oct 24;298(16):1888-99.
122. Eley B, Davies MA, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M, et al. Antiretroviral treatment for children. *S Afr Med J*. 2006 Sep;96(9 Pt 2):988-93.
123. Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, Geddes R, France KH, Dorsey GL, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatr*. 2007;7:13.
124. Arrivé E, Marquis B, Tumwesigye N, Brinkhof MW, Fassinou P, Cotton M, et al. Low Risk of Death, but Substantial Program Attrition, in Pediatric HIV Treatment Cohorts in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Original Article]. 2008 49(5):523-31.

125. van Kooten Niekerk NK, Knies MM, Howard J, Rabie H, Zeier M, van Rensburg A, et al. The first 5 years of the family clinic for HIV at Tygerberg Hospital: family demographics, survival of children and early impact of antiretroviral therapy. *J Trop Pediatr*. 2006 Feb;52(1):3-11.
126. 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*. 2008 Aug;8(8):477-89.
127. Mofenson L. Challenges in Pediatric and Adolescent HIV Care. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,; february 3-6; Boston, USA 2008. p. abstract 65,.
128. Kiboneka A, Wangisi J, Nabiryo C, Tembe J, Kusemererwa S, Olupot-Olupot P, et al. Clinical and immunological outcomes of a national paediatric cohort receiving combination antiretroviral therapy in Uganda. *AIDS*. 2008 Nov 30;22(18):2493-9.
129. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;Jan 25(1):53-8.
130. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, Meyers T, Hu CC, Reitz C, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1097-107.
131. O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P. In resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006 Oct 3;20(15):1955-60.
132. Wamalwa D, Obimbo E, Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Inwani I, Wangui A, et al. Predictors of mortality in HIV-1 infected children on antiretroviral therapy in Kenya 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no MOPEB086 2009.
133. Fatti G, P. Bock, A. Grimwood1, S. Wampold1, Eley3 B. Antiretroviral therapy outcomes in rural and urban children attending public health facilities in South Africa 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no MOPEB0772009.
134. Bock P, Boulle A, White C, Osler M, Eley B. Provision of antiretroviral therapy to children within the public sector of South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Sep;102(9):905-11.
135. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 2004 Sep 24;18(14):1905-13.
136. Jaspan HB, Berrisford AE, Boulle AM. Two-year outcomes of children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor regimens in a South African pediatric antiretroviral program. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):993-8.
137. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Buonomo E, Guidotti G, Palombi L. Pediatric highly active antiretroviral therapy in Mozambique: an integrated model of care. *Minerva Pediatr*. 2006 Oct;58(5):483-90.
138. 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*. 2009 Dec 15;49(12):1915-27.

139. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky MF, 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*. 2006 Nov 28;20(18):2315-9.
140. Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Kambugu A, Bakeera-Kitaka S, Semitala F, Mwebaze-Songa P, et al. Predictors of long-term viral failure among ugandan children and adults treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Oct 1;46(2):187-93.
141. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrème Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases*. 2006 Feb 15;193(4):482-7.
142. Nabukeera-Barungi N, Kalyesubula I, Kekitiinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr*. 2007 Jun;27(2):123-31.
143. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 2002 Apr;109(4):e61.
144. Towler WI, Barlow-Mosha L, Church JD, Bagenda D, Ajuna P, Mubiru M, et al. Analysis of Drug Resistance in Children Receiving Antiretroviral Therapy for Treatment of HIV-1 Infection in Uganda. *Aids Research and Human Retroviruses*. [Article]. 2010 May;26(5):563-8.
145. Adje-Toure C, Hanson DL, Talla-Nzussouo N, Borget MY, Kouadio LY, Tossou O, et al. Virologic and immunologic response to antiretroviral therapy and predictors of HIV type 1 drug resistance in children receiving treatment in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Jul;24(7):911-7.
146. Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct;36(5):1009-21.
147. Hamers RL, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, Mandaliya K, Conradie F, et al. HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve individuals in sub-Saharan Africa after rollout of antiretroviral therapy: a multicentre observational study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct;11(10):750-9.
148. Hamers RL, Derdelinckx I, van Vugt M, Stevens W, Rinke de Wit TF, Schuurman R. The status of HIV-1 resistance to antiretroviral drugs in sub-Saharan Africa. *Antivir Ther*. 2008;13(5):625-39.
149. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jan 1;56(1):44-50.
150. Van der Linden D, Callens S, Brichard B, Colebunders R. Pediatric HIV: new opportunities to treat children. *Expert Opin Pharmacother*. [Review]. 2009 Aug;10(11):1783-91.
151. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. 2011 Nov 16.

152. Davies MA, 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.
153. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toye M, Smith D, Kneut C, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Dec;19(12):1148-53.
154. Reddi A, Leeper SC. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa. *AIDS.* 2008 Apr 23;22(7):906-7.
155. Barro M, Some J, Foulongne V, Diasso Y, Zoure E, Hien H, et al. Short-term virological efficacy, immune reconstitution, tolerance, and adherence of once-daily dosing of didanosine, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected African children: ANRS 12103 Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Jul 1;57 Suppl 1:S44-9.
156. Haberer. Excellent Adherence to Antiretrovirals in HIV+ Zambian Children Is Compromised by Disrupted Routine, HIV Nondisclosure, and Paradoxical Income Effects. *PLoS Med.* 2011.
157. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects. *Eur J Pediatr.* 2006 Dec;165(12):819-29.
158. Treluyer JM, Roux A, Mugnier C, Flouvat B, Lagardere B. Metabolism of quinine in children with global malnutrition. *Pediatr Res.* 1996 Oct;40(4):558-63.
159. Musiime V, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Snowden WB, Odongo F, Thomason M, et al. Pharmacokinetics and acceptability of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir in HIV type-1-infected Ugandan children in the ARROW Trial. *Antivir Ther.* 2010;15(8):1115-24.
160. Prendergast A, Bwakura-Dangarembizi MF, Cook AD, Bakeera-Kitaka S, Natukunda E, Nahirya Ntege P, et al. Hospitalization for severe malnutrition among HIV-infected children starting antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011 Apr 24;25(7):951-6.
161. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Sep 8;304(10):1082-90.
162. 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.* 2004 Dec 1;39(11):1692-8.
163. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access - Recommendations for a Public Health Approach : 2010 Revision. Geneva. 2010 [June 30, 2010].
164. Zachariah R, Ford N, Philips M, Lynch S, Massaquoi M, Janssens V, et al. Task shifting in HIV/AIDS: opportunities, challenges and proposed actions for sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Jun;103(6):549-58.
165. Mazia G, Narayanan I, Warren C, Mahdi M, Chibuye P, Walligo A, et al. Integrating quality postnatal care into PMTCT in Swaziland. *Glob Public Health.* 2009;4(3):253-70.
166. Braun M, Kabue MM, McCollum ED, Ahmed S, Kim M, Aertker L, et al. Inadequate coordination of maternal and infant HIV services detrimentally affects early

infant diagnosis outcomes in Lilongwe, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Apr 15;56(5):e122-8.

167. Country Facts: Index Mundi, 2011. Available from: <http://www.indexmundi.com/africa.html>.

168. The World Factbook 2011: Central Intelligence Agency, 2011. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2119.html>.

169. United Nations Statistical Division. United Nations Statistical Yearbook. Fifty fourth issue. New York: United Nations; 2011; Available from: http://unstats.un.org/unsd/syb/syb54/SYB54_Final.pdf.

170. UNAIDS, WHO. Epidemiological fact sheets. 2011; Available from: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/epidemiologicalfactsheets/>.

171. Conseil National de Lutte contre le SIDA Cote d'Ivoire. Rapport National UNGASS 2010, Cote d'Ivoire. Abidjan: Conseil National de Lutte contre le SIDA; 2010.

172. Conseil des Ministres Mali. Communiqué du Conseil des Ministres du Mercredi 07 Octobre 2009. Bamako:2009; Available from: <http://www.maliweb.net/category.php?NID=51326>.

173. Picheral H. Dictionnaire raisonné de géographie de la santé . GEOS , Atelier Géographie de la santé. Montpellier: Université Montpellier 3 - Paul Valery; 2001. p. 307.

174. WHO. HIV and Infant Feeding: Revised Principles and Recommendations. Rapid Advice. Geneva: WHO 2009 [February 23, 2010]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873_eng.pdf.

175. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashu Study. *Jama.* 2006 Aug 16;296(7):794-805.

176. Becquet R, Ekouevi DK, Menan H, Amani-Bosse C, Bequet L, Viho I, et al. Early mixed feeding and breastfeeding beyond 6 months increase the risk of postnatal HIV transmission: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Prev Med.* 2008 Jul;47(1):27-33.

177. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendation for a public health approach Geneva: World Health Organisation; 2010.

178. Horwood C, Vermaak K, Rollins N, Haskins L, Nkosi P, Qazi S. Paediatric HIV management at primary care level: an evaluation of the integrated management of childhood illness (IMCI) guidelines for HIV - art. no. 59. *BMC Pediatr.* [Article]. 2009 Sep;9:59-.

179. Iliff P, Ntozini R, Nathoo K, Piwoz E, Moulton L, Humphrey J. Making a working clinical diagnosis of HIV infection in infants in Zimbabwe. *Trop Med Int Health.* 2008 Dec;13(12):1459-69.

180. Inwani I, Mbori-Ngacha D, Nduati R, Obimbo E, Wamalwa D, John-Stewart G, et al. Performance of clinical algorithms for HIV-1 diagnosis and antiretroviral initiation among HIV-1-exposed children aged less than 18 months in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 15;50(5):492-8.

181. Bandyopadhyay A, Bhattacharyya S, Banerjee A. Clinicoepidemiological scoring system for early diagnosis of pediatric HIV. *Indian Pediatr.* 2009 Jun;46(6):512-5.
182. Creek T, Tanuri A, Smith M, Seipone K, Smit M, Legwaila K, et al. Early diagnosis of human immunodeficiency virus in infants using polymerase chain reaction on dried blood spots in Botswana's national program for prevention of mother-to-child transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jan;27(1):22-6.
183. Rollins N, Mzolo S, Moodley T, Esterhuizen T, van Rooyen H. Universal HIV testing of infants at immunization clinics: an acceptable and feasible approach for early infant diagnosis in high HIV prevalence settings. *AIDS.* 2009 Jun 1.
184. Dow A, Dube Q, Chirambo C.M, Moore M, Heyderman R, A VR. Community based early infant testing and treatment: experience from Blantyre, Malawi 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Abstract no CDB098 International AIDS Society; 2009.
185. Mugwagwa. The Child Health Card as a linkage tool: experiences from Zimbabwe. . International Aids Society; Cape Town, South Africa 2009.
186. Evjen-Olsen B, Olsen OE, Kvale G. Achieving progress in maternal and neonatal health through integrated and comprehensive healthcare services - experiences from a programme in northern Tanzania. *Int J Equity Health.* 2009;8:27.
187. Hassan AS, Sakwa EM, Nabwera HM, Taegtmeier MM, Kimutai RM, Sanders EJ, et al. Dynamics and Constraints of Early Infant Diagnosis of HIV Infection in Rural Kenya. *AIDS Behav.* 2011 Jan 7.
188. Kankasa C, Carter RJ, Briggs N, Bulterys M, Chama E, Cooper ER, et al. Routine offering of HIV testing to hospitalized pediatric patients at university teaching hospital, Lusaka, Zambia: acceptability and feasibility. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Jun 1;51(2):202-8.
189. Wanyenze RK, Nawavvu C, Ouma J, Namale A, Colebunders R, Kamya MR. Provider-initiated HIV testing for paediatric inpatients and their caretakers is feasible and acceptable. *Trop Med Int Health.* 2010 Jan;15(1):113-9.
190. Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ.* 2010;88:490-9.
191. Eisenhut M, Kawsar M, Connan M, Balachandran T. Why are HIV-positive mothers refusing to have their children screened for vertically transmitted HIV infection? *Int J STD AIDS.* 2009 Jul;20(7):506-7.
192. Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi DK, Viho I, et al. When do HIV-infected women disclose their HIV status to their male partner and why? A study in a PMTCT programme, Abidjan. *PLoS Med.* 2007 Dec;4(12):e342.
193. Orne-Gliemann J, Desgrees-Du-Lou A. The involvement of men within prenatal HIV counselling and testing. Facts, constraints and hopes. *AIDS.* 2008 Nov 30;22(18):2555-7.
194. Orne-Gliemann J, Mukotekwa T, Perez F, Miller A, Sakarovitch C, Glenshaw M, et al. Improved knowledge and practices among end-users of mother-to-child transmission of HIV prevention services in rural Zimbabwe. *Trop Med Int Health.* 2006 Mar;11(3):341-9.

195. Parents' attitudes to their HIV-infected children being enrolled into a placebo-controlled trial: the PENTA 1 trial. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS. HIV Med.* 1999 Oct;1(1):25-31.
196. Orne-Gliemann J, Tchendjou PT, Miric M, Gadgil M, Butsashvili M, Eboko F, et al. Couple-oriented prenatal HIV counseling for HIV primary prevention: an acceptability study - art. no. 197. *BMC Public Health.* [Article]. 2010 Apr;10:197-.
197. Desgrees-Du-Lou A, Brou H, Djohan G, Becquet R, Ekouevi DK, Zanou B, et al. Beneficial effects of offering prenatal HIV counselling and testing on developing a HIV preventive attitude among couples. Abidjan, 2002-2005. *AIDS Behav.* 2009 Apr;13(2):348-55.
198. Yesiga Tumushabe J, Bukoma P, Sebuliba I, W. Ochan², Kekitiinwa³ A. "Know your child's HIV status campaign" - A strategy to increase child enrollment into care; lessons learned and challenges 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Abstract no WEPEB268 Cape Town: International AIDS Society; 2009.
199. Kellerman S, Essajee S. HIV Testing for Children in Resource-Limited Settings: What Are We Waiting For? - art. no. e1000285. *Plos Medicine.* 2010 Jul;7(7):285-.
200. Menzies NA, Homsy J, Chang Pitter JY, Pitter C, Mermin J, Downing R, et al. Cost-effectiveness of routine rapid human immunodeficiency virus antibody testing before DNA-PCR testing for early diagnosis of infants in resource-limited settings. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Sep;28(9):819-25.
201. Mungherera M, van der Straten A, Hall TL, Faigeles B, Fowler G, HIV/AIDS-related attitudes and practices of hospital-based health workers in Kampala, Uganda. *Aids.* 1997;sep 11(Suppl 1):S79-85.
202. Cartoux M, Meda N, Van de Perre P, Newell ML, de Vincenzi I, Dabis F. Acceptability of voluntary HIV testing by pregnant women in developing countries: an international survey. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Aids.* 1998 Dec 24;12(18):2489-93.
203. Yeap AD, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Churchyard GJ, Geissler PW, et al. Factors influencing uptake of HIV care and treatment among children in South Africa - a qualitative study of caregivers and clinic staff. *Aids Care-Psychol Socio-Med Asp Aids-Hiv.* 2010;22(9):1101-7.
204. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mracna M, Fowler MG, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *Aids.* 2000 Jul 28;14(11):F111-5.
205. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids.* 2001 Oct 19;15(15):1951-7.
206. Musoke PM, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Mudiope P, Mubiru M, Ajuna P, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandan children exposed and not exposed to single-dose nevirapine at birth. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Dec;52(5):560-8.
207. 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.* 2010 Oct 14;363(16):1510-20.

208. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*; 2007 Jan 11;356(2):135-47.
209. WHO. HIV/AIDS Programme: Strengthening health services to fight HIV/AIDS. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV related disease in Adults and children Geneva: WHO; 2007.
210. UNAIDS. Global report. Unaid report on the global AIDS epidemic | 2010. Geneva: UNAIDS; 2010.
211. Barth RE, Tempelman HA, Smelt E, Wensing AM, 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*. 2011 Jan;30(1):52-6.
212. Davies MA, Moultrie H, Eley B, Rabie H, Van Cutsem G, Giddy J, et al. Virologic failure and second-line antiretroviral therapy in children in South Africa--the IeDEA Southern Africa collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar 1;56(3):270-8.
213. Charpentier C, Gody JC, Mbitikon O, Moussa S, Matta M, Pere H, et al. Virological Response and Resistance Profiles After 18 to 30 Months of First- or Second-/Third-Line Antiretroviral Treatment: A Cross-Sectional Evaluation in HIV Type 1-Infected Children Living in the Central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jun 20.
214. Judd A. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011 Nov 28;25(18):2279-87.
215. Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1580-7.
216. Ciaranello AL, Chang YC, 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*. [Article]. 2009 Dec;49(12):1915-27.
217. Sigaloff KC, Calis JC, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TF. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct;11(10):769-79.
218. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug;27(8):686-91.
219. Arrivé E, Anaky MF, Wemin ML, Rouet F, Salamon R, Msellati P. Assessment of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in a Cohort of African HIV-Infected Children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(4):498-500.
220. Morin M. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales. Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida. . Collection sciences sociales et sida ANRS 2001; 2001. p. p5-20.
221. Marchand C, R. G. La problématique de l'observance thérapeutique. Dans : Marchand C, Gagnayre R. Education thérapeutique - Patients atteints d'infection par le VIH. Format Santé.: Fondation GlawoSmithKline - 2003; 2003. p. p17-25.

222. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, Bouvet E, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Nov 1;28(3):232-9.
223. Spire B, Duran S, Souville M, Chêne G, Leport C, F. R. L'observance aux multithérapies des personnes infectées par le VIH : de l'approche prédictive à l'approche dynamique. L'observance aux traitements contre le VIH/sida.: Collection sciences sociales et sida ANRS 2001.; 2001. p. p43-56.
224. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*. 2003 Dec;8(6):585-94.
225. Costagliola D, Barberousse C. Comment mesurer l'observance ? Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida. . Collection sciences sociales et sida ANRS 2001; 2001. p. p 33-42.
226. Duran S SB, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, . Self reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*. 2001(2):38-45.
227. Desclaux A. L'observance en Afrique : question de culture ou "vieux problème" de santé publique? Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Collection sciences sociales et sida ANRS 2001. p. p 57-67.
228. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):34-40.
229. Vaz P, Elenga N, Fassinou P, Msellati P, Nicolas J, S. B. Infection par le VIH-1 de l'enfant dans les pays africains. *Med Trop (Mars)*. 2004(63):465-72.
230. Glikman D, Walsh L, Valkenburg J, Mangat PD, Marcinak JF. Hospital-based directly observed therapy for HIV-infected children and adolescents to assess adherence to antiretroviral medications. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):e1142-8.
231. Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K. Adherence to highly active antiretroviral therapy and its correlates among HIV infected pediatric patients in Ethiopia. *BMC Pediatr*. 2008;8:53.
232. Sylla M, Dicko-Traore F, Oumar AA, Traore D, Traore H, Kone D, et al. [Adherence to antiretroviral medications in children with HIV infection]. *Arch Pediatr* 2008 Aug;15(8):1356-7.
233. Polisset J, Ametonou F, Arrive E, Aho A, Perez F. Correlates of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children in Lome, Togo, West Africa. *AIDS Behav*. [Original Article]. 2009 Jul 25;13(1):23-32.
234. Bhattacharya M, Dubey AP. Adherence to antiretroviral therapy and its correlates among HIV-infected children at an HIV clinic in New Delhi. *Ann Trop Paediatr* 2011;31(4):331-7.
235. Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K. Barriers and facilitators to antiretroviral medication adherence among HIV-infected paediatric patients in Ethiopia: A qualitative study. *SAHARA J*. 2009 Dec;6(4):148-54.
236. Vreeman RC, Nyandiko WM, Ayaya SO, Walumbe EG, Marrero DG, Inui TS. The Perceived Impact of Disclosure of Pediatric HIV Status on Pediatric Antiretroviral Therapy

Adherence, Child Well-Being, and Social Relationships in a Resource-Limited Setting. *Aids Patient Care and Stds.* 2010;24(10):639-49.

237. Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Nyamukapa C, Gregson S. Challenges faced by elderly guardians in sustaining the adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children in Zimbabwe. *AIDS Care* 2011 Aug;23(8):957-64.

238. Wanyama J, Castelnuovo B, Wandera B, Mwebaze P, Kambugu A, Bangsberg DR, et al. Belief in divine healing can be a barrier to antiretroviral therapy adherence in Uganda. *AIDS* 2007 Jul 11;21(11):1486-7.

239. Byakika-Tusiime J, Crane J, Oyugi JH, Ragland K, Kawuma A, Musoke P, et al. Longitudinal antiretroviral adherence in HIV+ Ugandan parents and their children initiating HAART in the MTCT-Plus family treatment model: role of depression in declining adherence over time. *AIDS Behav* 2009 Jun;13 Suppl 1:82-91.

240. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S. The Role of Depression in Predicting Antiretroviral Adherence in Ugandan Parents and Their Children Initiating HAART in the MTCT-Plus Family Treatment Model: Commentary on Jayne Byakika-Tusiime et al. 2009. *AIDS behav.* [Editorial Material]. 2009 Oct;13(5):969-72.

241. Park J, Nachman S. The link between religion and HAART adherence in pediatric HIV patients. *Aids Care-Psychol Socio-Med Asp Aids-Hiv.* [Article]. 2010;22(5):556-61.

242. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2011 Oct;25(10):611-21.

243. Vreeman RC, Nyandiko WM, Sang E, Musick BS, Braitstein P, Wiehe SE. Impact of the Kenya post-election crisis on clinic attendance and medication adherence for HIV-infected children in western Kenya. *Confl Health* 2009;3:5.

Annexes: publications scientifiques 2008-2012

Annexe 1: Articles scientifiques

1. **Ndondoki C**, Dabis F, Namale L ,Becquet R, Ekouevi D, Bosse-Amani C, Arrivé E, Leroy V. **Survie et évolution clinique et biologique de l'enfant infecté par le VIH traité par les antirétroviraux en Afrique : revue de littérature, 2004-2009.** Presse Med. (2011) Jul-Aug;40(7-8):e338-57
2. Oga MAC, **Ndondoki C**, Brou H, Timite-Konan M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Ekouevi D, and Leroy V. **Attitudes and Practices of Health Care Workers Toward Routine HIV Testing of Infants in Côte d'Ivoire: The PEDI-TEST ANRS 12165 Project.** J Acquir Immune Defic Syndr Jul 1;57 Suppl 1:S16-21
3. **Ndondoki C**, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Menan H, Ekouevi D, and Leroy V. **Universal HIV Screening at Postnatal Points of Care: Which Public Health Approach for Early Infant Diagnosis In Africa? The Peditest ANRS 12165 Study.** Plos One 2011, Manuscrit en révision.
4. **Camille Ndondoki**, Fatoumata Dicko, Patrick Coffié, Didier Ekouevi, Kouakou Kouadio, Addi Aka E, Tanoh Eboua, François Dabis, Clarisse Bosse, Pety Toure, Valériane Leroy for the Pediatric leDEA West African Working Group. **Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) exposure in West Africa.** 2012. Manuscrit soumis à J Acquir Immune Defic Syndr

Annexe 2: Communications aux congrès

1. Oga MAC, Brou H, **Ndondoki C**, Timite-Konan M, Bosse-Amani C, Aka-Dago-Akribi H, Ekouevi D, and Leroy V. **Attitudes et pratiques des personnels soignants sur le dépistage VIH pédiatrique proposé en routine chez les enfants de moins de 6 mois à Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165.** Communication orale Congrès ADELFF 2010. Abstract N° 349. Rev Epidemiol Sante Pub 58S (2010) S51-S98
2. **Ndondoki C**, Brou H, Timite-Konan M, Oga MAC, Bosse-Amani C, Dago-Akribi H, Menan H, Ekouevi D, Leroy V. **Acceptabilité familiale du dépistage du VIH pédiatrique proposé en routine dans les consultations pédiatriques chez les enfants de moins de six mois, à Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165.** Communication orale Congrès ADELFF 2010. Abstract N° 347. Rev Epidemiol Sante Pub 58S (2010) S51-S98
3. **Camille Ndondoki**, Fatoumata Dicko, Patrick Coffié, Didier Ekouevi, Sacko Karamoko, Addi Aka, Tanoh Eboua, François Dabis, Clarisse Bosse, Pety Toure, Valériane Leroy for the Pediatric leDEA West African Working Group. **Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) in West Africa.** 3rd International Workshop on HIV Pediatrics Abstract N°44, 15 – 16 July 2011, Rome, Italy
4. **Camille Ndondoki**, Elisabeth Thio, Fla Kouéta, Maxime Oga, Karen Malateste, Désiré Nsondo, Malik Coulibaly, Issa Siribié, Nicolas Meda, Clarisse Bossé-Amani, Suzanne Kouadio, Edmond Aka, Diarra Yé, Marguerite Timité-Konan, Valériane Leroy. **Observance du traitement antirétroviral précoce par les enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans en Afrique: mesures et facteurs associés. Essai MONOD ANRS 12206.** Communication orale acceptée, 6^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA, 25 au 28 mars 2012 - Genève - Suisse

Survie et évolution clinique et biologique des enfants infectés par le VIH traités par les antiretroviraux en Afrique : revue de littérature, 2004–2009

Camille Ndongki^{1,2}, François Dabis^{1,2}, Leticia Namale³, Renaud Becquet^{1,2},
 Didier Ekouevi^{1,2,4}, Clarisse Bosse-Amani⁴, Elise Arrivé^{1,2}, Valériane Leroy^{1,2}

1. Université Victor-Segalen Bordeaux 2, institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), 33076 Bordeaux, France
2. Inserm, unité 897, centre de recherche « épidémiologie et biostatistique », 33076 Bordeaux, France
3. African Network for the Care of Children Affected by HIV/AIDS (ANECCA), P.O.Box 29140, Kampala, Ouganda
4. Programme national de lutte contre le sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Coopération française en Côte d'Ivoire (PACCI), Abidjan, Côte d'Ivoire

Reçu le 13 janvier 2010
 Accepté le 5 novembre 2010

Disponible sur internet le :
 3 février 2011

Correspondance :

Valériane Leroy, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, épidémiologie et de développement (ISPED), centre de recherche Inserm U 897/institut de santé publique, Case 11, 146, rue Leo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.
valeriane.leroy@isped.u-bordeaux2.fr

■ Summary

Survival, clinical and biological outcomes of HIV-infected children treated by antiretroviral therapy in Africa: Systematic review, 2004–2009

Background > *With 2.1 million HIV-infected children in 2008 in the world, especially in sub-Saharan Africa, the paediatric HIV/AIDS care remains an important public health challenge and is principally based on cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral treatments. This paper aims to review the effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral treatment in HIV-infected children in Africa, specifically mortality and treatment outcomes.*

Methods > *In two times, we searched the online databases PubMedTM and ScopusTM for articles and abstracts published in English and French between January 2004 and November 2009, with the following terms : « HIV » and « Africa » and*

■ Résumé

Contexte > Avec 2,1 millions d'enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde en 2008, principalement en Afrique sub-saharienne, la prise en charge médicale représente un défi de santé publique et s'appuie principalement sur la prophylaxie au cotrimoxazole et les trithérapies antirétrovirales.

Objectif > L'objectif de cette revue est de synthétiser les données de l'effet de ces traitements sur la survie de l'enfant infecté par le VIH en Afrique.

Sources documentaires > Une recherche bibliographique systématique des articles publiés en anglais et en français entre janvier 2004 et novembre 2009 a été réalisée en deux phases sur PubMedTM et ScopusTM. Les mots clés suivants ont été cherchés dans les titres et les résumés : « HIV » and « Africa » and ["pediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["cotrimoxazole" or "prophy-

["paediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["cotrimoxazole" or "prophylaxis"] at the first time, « HIV » and « Africa » and ["paediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["antiretroviral"] and ["treatment" or "therapy"] at the second time. Longitudinal studies on HIV-infected children under cotrimoxazole prophylaxis or antiretroviral treatment were selected when survival outcomes were reported.

Results > The probability of death was significantly reduced by 43% where children received cotrimoxazole prophylaxis compared to placebo. Compared to the survival without treatment, the benefit of antiretroviral therapy on HIV-infected children survival was evident in all publications but early mortality was observed within the six first months of antiretroviral treatment. Over fifty percent of deaths occurred in this period. Severe malnutrition, anaemia and lower CD4% were identified as mortality predicting factors in both children received cotrimoxazole prophylaxis or treated by antiretroviral therapy.

Discussion > Better knowledge of determinants of early mortality for these children are important to optimized their survival and improve their quality of care and life. Finally, the beneficial effect of cotrimoxazole prophylaxis when associated with antiretroviral treatment has not been reported and need to be exploring in detail for more information.

laxis"] dans un premier temps, puis « HIV » and « Africa » and ["pediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["antiretroviral"] and ["treatment" or "therapy"].

Sélection des études > Les études longitudinales concernant les enfants infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux ou cotrimoxazole en Afrique et rapportant les données de survie ont été sélectionnées.

Résultats > La probabilité de décès chez les enfants traités par cotrimoxazole était réduite significativement de 43 % par rapport aux enfants ayant reçu un placebo. Aucune étude ne permettait d'évaluer cet effet en dehors des essais randomisés. Par rapport à la mortalité observée en l'absence de traitement chez les enfants infectés par le VIH en Afrique, le bénéfice du traitement antirétroviral a été évident dans toutes les publications. Mais une mortalité précoce et élevée a été observée dans les six premiers mois du traitement antirétroviral. Plus de la moitié des décès sont survenus au cours de cette période. La malnutrition, l'anémie et le faible pourcentage de CD4 étaient les facteurs associés à la mortalité des enfants traités aussi bien par le cotrimoxazole que par les antirétroviraux.

Limites du travail > Cette revue a pris en compte les études publiées dans les revues avec comité de lecture et répertoriées sur *Pubmed* et *Scopus* pour s'appuyer sur des données validées. Nous avons également pris en compte les résumés des dernières conférences CROI 2009 et IAS 2009 pour limiter les biais de publication en excluant les articles non publiés dans les revues avec comité de lecture. La prise en compte des méta-analyses pourrait induire un biais d'information car certaines études seraient déjà incluses dans ces analyses « poolées ». Toutefois, l'intérêt de ces méta-analyses résidait dans les thèmes traités et leur niveau de preuve.

Conclusion > Une meilleure connaissance des déterminants de la mortalité précoce chez ces enfants est nécessaire pour optimiser leur survie et améliorer la qualité de la prise en charge. Enfin, l'effet du cotrimoxazole chez des enfants déjà traités par antirétroviraux est à ce jour mal connu et mérite d'être étudié plus en détails.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue au cours des deux dernières décennies l'une des premières causes de morbidité et de mortalité des enfants dans le monde. Environ 14 % des décès liés au VIH dans le monde surviennent chez les enfants [1]. En dépit de l'amélioration de la couverture et de l'efficacité des interventions de prévention de la transmission Mère-Enfant du VIH (PTME) réalisés dans les pays à ressources limitées, le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH est passé de 1,5 millions en 2001 à 2,1 millions en 2008. Le nombre de

nouvelles infections chez l'enfant était estimé à 430 000 dans le monde (dont 390 000 en Afrique subsaharienne) en 2008 [2].

Chez les enfants, l'évolution naturelle de l'infection à VIH est particulièrement rapide et a pour conséquence une mortalité précoce et élevée. En absence de traitement, 52 % des enfants infectés par le VIH en Afrique décèdent avant leur deuxième anniversaire [3]. Ainsi, la prise en charge médicale de ces enfants, qui s'appuie principalement sur la prophylaxie au cotrimoxazole et les trithérapies antirétrovirales, représente un défi de santé publique.

Plusieurs études en Europe et aux États-Unis ont démontré l'efficacité du traitement antirétroviral (ARV) et son impact sur la réduction de la mortalité chez les enfants infectés par le VIH [4,5]. En Afrique, de nombreux pays ont mis en place des programmes opérationnels de prise en charge des enfants infectés par le VIH depuis 2004. Plusieurs études ont démontré la faisabilité et l'efficacité du cotrimoxazole (CTX) dans la prévention de la survenue des maladies opportunistes [6] et de la trithérapie antirétrovirale dans le contrôle de l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique [7,8]. Cependant, les données sur l'évolution clinique et biologique et la survie de l'enfant infecté par le VIH traité par antirétroviraux ou cotrimoxazole en Afrique restent limitées. L'objectif de cette revue systématique est d'en faire la synthèse.

Méthodes

Une recherche bibliographique systématique des articles publiés en anglais et en français entre janvier 2004 et novembre 2009 a été réalisée en deux phases avec les moteurs de recherche PubMedTM et ScopusTM. Les mots clés suivants ont été recherchés dans les titres et les résumés : « HIV » and « Africa » and ["pediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["cotrimoxazole" or "prophylaxis"] dans un premier temps, puis « HIV » and « Africa » and ["pediatric" or "children" or "child"] and ["mortality" or "survival"] and ["antiretroviral"] and ["treatment" or "therapy"].

Les résumés sur la prise en charge pédiatrique du VIH publiés sur les sites des conférences *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection* (CROI) 2009 et *International AIDS Society* (IAS) 2009 ont été également analysés. Les mots-clés suivants ont été utilisés [infant] or [children] or [child].

La lecture des titres et des résumés a permis d'identifier les articles éligibles selon les critères d'inclusion et d'exclusion listés ci-dessous.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- études menées en Afrique ;
- publiées entre janvier 2004 et novembre 2009 ;
- essais cliniques randomisés ;
- études de cohorte ou évaluation des programmes opérationnels de prise en charge ;
- concernant les enfants infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral (défini comme la prise d'une composition de trois molécules actives au minimum) ou cotrimoxazole ;
- rapportant la survie de ces enfants et si possible, la réponse au traitement (clinique, immunologique et virologique).

Les études étaient exclues si elles avaient les critères suivants :

- études transversales ;
- les études sur la réponse clinique et/ou biologique au traitement mais sans données sur la mortalité ;
- études avec population incluant enfants et adultes et dont les résultats des enfants n'étaient pas distincts de ceux des adultes ;

- études ciblant les adolescents (âgés de 16 à 24 ans) ;
- études sur la mortalité des enfants exposés au VIH et non infectés par le VIH sans groupe infecté de comparaison ;
- études sur la mortalité des enfants infectés par le VIH mais non traités ;
- études sur la PTME du VIH, sur le coût-efficacité de la prise en charge ou rapportant des cas spécifiques comme la coinfection VIH et tuberculose ou VIH et hépatite B ou C.

L'extraction des données a été faite par un observateur indépendant à partir d'une grille de recueil standardisée adaptée des recommandations internationales [9]. Les données collectées étaient le lieu de l'étude (pays), la taille de l'échantillon, le nombre de patients sous cotrimoxazole, le nombre de patients sous antirétroviraux, la durée médiane de suivi, les caractéristiques des enfants à l'inclusion (CD4 en pourcentage, z-score poids-pour-âge, charge virale), la proportion des perdus de vue et les données sur la mortalité.

Les articles ou résumés dont les données ne correspondaient pas aux critères d'inclusion étaient considérés comme ne relevant pas de la question. Ceux qui n'avaient pas de données sur la mortalité étaient exclus pour résultats insuffisants.

Lorsque les données étaient disponibles, la réponse clinique, immunologique et virologique était collectée. Les informations ont été synthétisées selon une approche thématique. Lorsque plusieurs articles documentaient les résultats d'une même étude ou d'un même programme, les articles les plus récents ont été utilisés ou ceux où l'information cherchée était disponible.

Résultats

La recherche bibliographique sur PubMedTM et ScopusTM a identifié 1127 résumés et articles potentiels sur la prise en charge des enfants infectés par le VIH en Afrique publiés entre janvier 2004 et novembre 2009 dont 188 sur le traitement par cotrimoxazole (figure 1) et 939 sur le traitement par les antirétroviraux (dont 448 résumés des conférences CROI 2009 et IAS 2009) (figure 2).

Enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sous cotrimoxazole

Caractéristiques des études sélectionnées

Parmi les 188 articles rapportant la prise de cotrimoxazole par les enfants infectés par le VIH, 180 ont été exclus car ne relevant pas de la question (décrivant l'effet du cotrimoxazole sur un pathogène spécifique) ou ne rapportant pas de données de mortalité (figure 1). Huit articles ont donc été retenus pour cette revue, parmi lesquels cinq avaient l'essai clinique randomisé *Children with HIV Antibiotic Prophylaxis* (CHAP) conduit en Zambie, une méta-analyse prenant en compte les données de 10 études dont l'essai CHAP et deux études de cohorte (tableau I). Ces études concernaient une période d'inclusion entre

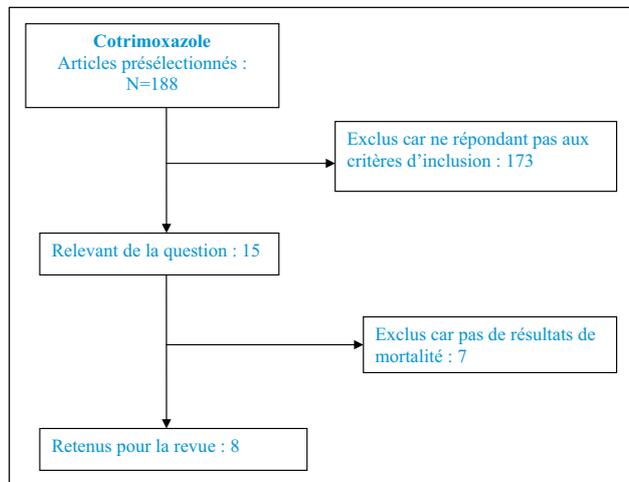


FIGURE 1
Sélection des articles pour la revue sur la mortalité des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) traités par cotrimoxazole en Afrique, janvier 2004–novembre 2009

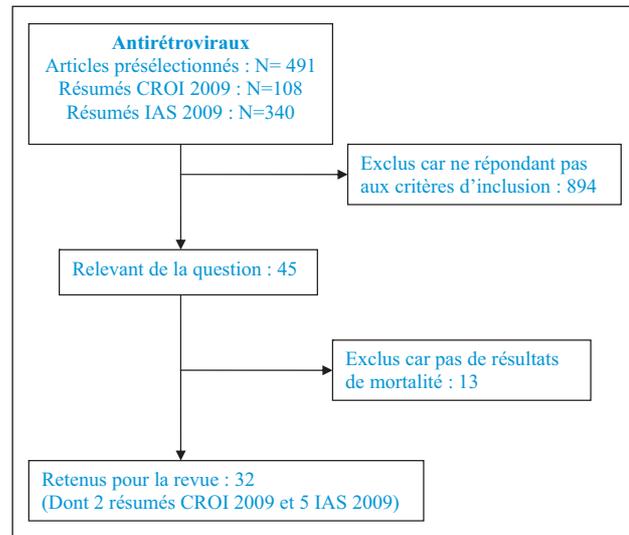


FIGURE 2
Sélection des articles pour la revue sur la mortalité des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) traités par antirétroviraux en Afrique, janvier 2004–novembre 2009

2000 et 2005. Le nombre total des participants par étude variait de 45 à 534.

Caractéristiques des enfants à l'inclusion

Dans ces études, le nombre d'enfants ayant bénéficié de la prophylaxie par le cotrimoxazole au cours de leur suivi variaient de 45 à 2209. L'âge médian de ces enfants à l'inclusion variait de 48 mois à 85 mois et les CD4 en pourcentage variaient de 6 % à 15 % en médiane.

Effet du cotrimoxazole sur la mortalité des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine non traités par les antirétroviraux

L'essai CHAP, conduit en Zambie a été le seul essai clinique randomisé mené en Afrique pour évaluer l'efficacité du cotrimoxazole chez les enfants infectés par le VIH, débutant ce traitement à l'âge de 4 ans en médiane à l'inclusion [10–14]. Parmi les 534 enfants recrutés, 186 (34,8 %) décès ont été répertoriés. Les premiers résultats de cette étude, publiés en 2004, ont démontré une réduction significative du risque de décès de 43 % chez les enfants traités par le cotrimoxazole par rapport aux enfants du groupe placebo (risque relatif (RR) = 0,57 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : [0,43–0,77] ; $p = 0,0002$) [10]. Dès la fin de l'essai, les enfants du groupe placebo avaient tous débuté la prophylaxie au cotrimoxazole. L'incidence de la mortalité avait diminué de 23 décès pour 100 enfants-années à 15 décès pour 100 enfants-années dans ce groupe neuf mois après la clôture de

l'essai. Dans les deux groupes réunis, l'incidence de la mortalité avait baissé de 13 décès pour 100 enfants-années à 6 décès pour 100 enfants-années pendant les neuf mois suivant la clôture de l'essai (RR = 0,45 [0,22–0,93] ; $p = 0,03$), puis à 2 décès pour 100 enfants-années après le début du traitement par antirétroviraux en Zambie (RR = 0,16 [0,06–0,47] ; $p = 0,001$) [12].

Au Malawi, l'incidence de la mortalité était de 37 décès pour 100 enfants-années dans une cohorte ouverte d'enfants infectés par le VIH dépistés au cours d'un conseil et dépistage volontaire puis traités systématiquement par le cotrimoxazole à l'âge de 7 ans en médiane [15].

En Côte d'Ivoire, 57 décès sont survenus parmi les enfants issus des cohortes de naissance post-PTME, dont 23 décès sur 45 dans la cohorte ANRS 1201/102 Ditrane plus (traités par le cotrimoxazole à partir de six semaines de vie) et 34 décès sur 53 dans la cohorte historique ANRS 049 Ditrane (non traités par le cotrimoxazole). À 12 mois, la probabilité de décès était de 50 % et de 59 % dans les cohortes Ditrane Plus et Ditrane respectivement, et à 18 mois elle était de 60 % et de 69 % (*log rank*, $p = 0,49$). La survie ne différait pas significativement dans les deux cohortes, mais cette comparaison manquait de puissance statistique [16].

Causes de décès chez les enfants traités par cotrimoxazole

Dans l'essai CHAP, les principales causes de décès survenus à l'hôpital ($n = 91$) étaient par ordre décroissant, les infections

TABLEAU I
Mortalité et suivi des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) traités par le cotrimoxazole (CTX) en Afrique. Revue systématique, 2004–2009 (n = 8).

Références (auteur, année,)	Lieu, schéma	Nombre total de sujets	% traités par ARV	Mortalité	Suivi
Essai CHAP Chintu 2004 [10] ulenga 2007 [13] alker 2006 [11] alker 2007 [12] alker 2009 [14]	Zambie, ECR	CTX : 265 Placebo : 269	5 11	Mortalité globale : N = 186 CTX : 74 (28 %) versus Placebo : 112 (42 %); RR [IC ₉₅ %] = 0,6 [0,4–0,8] Incidence de la mortalité selon la période de suivi 9 mois avant la clôture de l'essai : CTX : 14 (IC ₉₅ % = [9–21]) décès pour 100 PA versus Placebo : 23 (IC ₉₅ % = [16–34]) décès pour 100 PA 9 mois après la clôture de l'essai et la mise de tous les enfants sous cotrimoxazole CTX : 14 (IC ₉₅ % = [9–21]) décès pour 100 PA versus Placebo : 15 (IC ₉₅ % = [8–26]) décès pour 100 PA Lieu de décès A l'hôpital : 91 (49 %) ; en cours de route pour l'hôpital : 3 (2 %) ; à la maison : 92 (49 %) Causes de décès Non établies : 28 (15 %) Principale cause : Pneumonie : CTX : 13 (18 %) vs Placebo : 35 (31 %) ; RR [IC ₉₅ %] = 0,6 [0,3–0,9] Principales causes des décès survenus à l'hôpital (n = 91) Infection bactérienne sévère : 45/91 ; (CTX : 17 (49 %) vs placebo : 28 (50 %) ; RR [IC ₉₅ %] = 0,97 [0,6–1,5]) Déshydratation et diarrhée : 12/91 (CTX : 4 vs placebo : 8) Malnutrition : 7/91 (CTX : 3 vs placebo : 4) Incidence globale de la mortalité 9,5 [8,5–10,5] décès pour 100 enfants-années Mortalité globale : CTX : 23 (51 %) versus non traités : 34 (64 %) ; RR [IC ₉₅ %] = 0,80 [0,56–1,13] Probabilité de décès à 12 mois : CTX : 50 % versus non traités : 59 % Probabilité de décès à 18 mois : CTX : 60 % versus non traités : 69 % ; (<i>log rank</i> , p = 0,49) Mortalité globale : 10 décès (22 %) Incidence globale de la mortalité dans l'étude : 37 [14–60] décès pour 100 PA	Perdus de vue à la clôture de l'essai : 16 (3 %) ≥ 1 hospitalisation : CTX : 89 (34 %) vs placebo : 117 (43 %) RR [IC ₉₅ %] = 0,8 [0,6–0,9] Incidence des hospitalisations selon la période de suivi 9 mois avant la clôture de l'essai : CTX : 24 (IC ₉₅ % = [15–39]) admissions pour 100 PA Placebo : 35 (IC ₉₅ % = [23–53]) admissions pour 100 PA 9 mois après la clôture de l'essai et la mise de tous les enfants sous cotrimoxazole CTX : 24 (IC ₉₅ % = [15–39]) admissions pour 100 PA Placebo : 19 (IC ₉₅ % = [10–41]) admissions pour 100 PA
3Cs4kids, 2007 [17]	6 pays, 10 études Méta-analyse	CTX : 2209 Non traités : 301	0		ND
Ditrame/Ditrame Plus Harambat 2008 [16]	Côte d'Ivoire Cohorte prospective comparative avant/après	CTX : 45 Non traités : 53	9		Perdus de vu à la fin des études : 7 (7,1 %)
Lauer 2006 [15]	Malawi, Cohorte prospective	CTX : 45	0		ND

ARV : antirétroviraux ; ECR : essai clinique randomisé ; CTX : cotrimoxazole ; ND : non disponible ; PA : personnes-années.

TABEAU II
Caractéristiques des enfants traités par trithérapies antirétrovirales en Afrique. Revue systématique, 2004–2006 (N = 8).

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IIQ]	Âge médian à l'inclusion (mois) [IIQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IIQ]	CV à l'inclusion log ₁₀ copies/ml [IIQ]	ZPA [IIQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Fassinou 2004 [37]	Côte d'Ivoire C.P	78	AZT + 3TC + NFV ou EFV	21	86,4 [8,4–182,4]	ND	5,41	-2,02	9 (11,5 %) décès dont 5 dans les trois premiers mois de traitement Probabilité de survie à 6 mois : 92 % [84 %–97 %] Probabilité de survie à 12 mois : 91 % [82 %–96 %] Probabilité de survie à 24 mois : 88 % [78 %–94 %]	ND
Van Kooten 2005 [20]	Afrique du Sud C.P	274 dont 60 sous ARV	Monothérapie Bithérapie Trithérapie	6,7 [0–68]	16,8 [0,72–196,8]	19 [1–63]	ND	-2,08 [-5,19 ; 2,81]	46 (16,8 %) décès	142 (52 %)
Bell 2006 [23]	Malawi, C.P	935	ND	ND	ND	ND	ND	ND	31 (13 %) n = 233	20 (9 %)
Eley 2006 [21]	Afrique du Sud C.R	409	ND	ND	ND	< 15 % 313 (76,6 %)	ND	ND	63 (15,4 %) Survie à 12 mois : 84 %	19 (4,6 %)
Marazzi 2006 [38]	Mozambique C.R	297	ND	71,5 [31,25–16,25]	52,8 [+/-3,2]	< 15 % 167 (56,4 %)	<400 copies (4,9 %)	<-2z-score (58,1 %)	25 décès (8,4 % [5,2 %–11,6 %])	ND
Nyandiko 2006 [41]	Kenya 9 sites C.P	279	AZTou d4T +3TC+ NVP	8,5 [6,75–9,75]	72,48 [4,8–164,4] n = 256	10 [1–38] n = 209	ND	-2,6 [-9,61 ; -2,33]	10 (3,4 %) décès	31 (11 %)
O'Brien 2006 [31]	8 pays 16 sites, C.P	2047	d4T +3TC+ NVP (adulte)	6 [2–12]	84 [55,2–111,6]	ND	ND	ND	36 (3 %) décès Probabilité de survie à 12 mois : 95 % [93 %–97 %]	89 (8 %)
Rouet 2006 [42]	Côte d'Ivoire C.P	78	AZT ou d4T +3TC+ NFV ou EFV	36 [30–42]	78 [8,4–182,4]	7,5 [2,1–11,1]	5,37 [5,07–5,99]	ND	9 (11,5 %) décès, tous au cours de la première année de traitement Probabilité de survie à 36 mois : 88 % [79 %–94 %] Probabilité de survie à 42 mois : 86 % [77 %–92 %]	4 (5 %)

3TC : lamivudine ; AZT : zidovudine ; ARV : antirétroviraux ; IIQ : intervalle interquartile ; C.P : cohorte prospective ; C.R : cohorte rétrospective ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; EFV : efavirenz ; ND : non disponible ; NFV : nelfinavir ; NVP : nevirapine.

bactériennes sévères (50 %) (dont la pneumonie pour trois quart d'entre elles), suivies des diarrhées (13 %) et de la malnutrition sévère (8 %). Les autres causes de décès étaient la tuberculose, l'anémie, le paludisme, l'encéphalite, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et le sarcome de Kaposi. Le nombre d'enfants décédés de pneumonie était significativement plus faible dans le groupe cotrimoxazole (17,5 %) par rapport au groupe placebo (31,3 %), ($p = 0,04$). À 24 mois, la probabilité cumulée de décéder à l'hôpital par une infection bactérienne sévère était de 7 % dans le groupe cotrimoxazole versus 12 % dans le groupe placebo ($p = 0,08$), comparaison ajustée sur les autres facteurs de risque tels que la malnutrition et l'immunodépression sévère [13].

En Côte d'Ivoire, la principale cause de décès différait dans les deux cohortes. La diarrhée (43 %) prédominait dans la cohorte Ditrane Plus ayant reçu le cotrimoxazole et la pneumonie (41 %) dans la cohorte Ditrane qui n'en avait pas reçu [16]. Au Malawi, une probabilité élevée de décès a été observée chez les enfants traités par cotrimoxazole avec un diagnostic de sarcome de Kaposi (100 %), de candidose buccale (83 %) et de septicémie (50 %) [15].

Facteurs prédictifs de la mortalité chez les enfants traités par cotrimoxazole

La méta-analyse 3Cs4KIDS [17] a étudié les facteurs prédictifs de la mortalité chez les enfants non traités par antirétroviraux en Afrique. Sur 2510 enfants, 2209 recevaient une chimioprophylaxie par le cotrimoxazole. Les déterminants étudiés étaient le nombre absolu des CD4, les CD4 en pourcentage, le nombre total des lymphocytes, le taux d'hémoglobine, la déviation standard du poids pour l'âge à 12 mois. L'effet de l'âge sur la mortalité selon le taux de CD4 a été retrouvé dans toutes les études incluses de cette méta-analyse, avec un mauvais pronostic chez les jeunes enfants lorsque les CD4 diminuaient. Le risque annuel de décès augmentait de 5 % à 10 % à deux ans selon que les CD4 chutaient de 22 % à 14 %. Le *z-score* poids-pour-âge et le taux d'hémoglobine restaient fortement associés à la mortalité après ajustement sur l'âge ($p < 0,001$). Par exemple pour un enfant de cinq ans avec un taux de CD4 de 20 %, le risque annuel de décès augmentait de 3,6 fois lorsque le *z-score* poids-pour-âge passait de -1 *z-score* à -3 *z-scores* et de 1,9 fois lorsque le taux d'hémoglobine diminuait de 11 g/dL à 8 g/dL. La mortalité restait élevée même avec un taux de CD4 élevé chez les jeunes enfants ayant une malnutrition sévère et une anémie, particulièrement chez les enfants âgés de 1 à 2 ans. En revanche, un taux élevé de CD4 prédisait un faible risque de décès chez les jeunes enfants sans antécédent de malnutrition ni d'anémie, de même que chez les enfants âgés de 5 ans et plus.

Dans l'essai CHAP, les antécédents de candidose buccale, de tuberculose, d'hospitalisation pour une infection bactérienne sévère ou pour une infection respiratoire et une malnutrition en

cours étaient des facteurs indépendants prédictifs de la mortalité. Une seule hospitalisation pour une infection bactérienne sévère augmentait le risque de décès de 42 % et une seconde hospitalisation doublait ce risque. La malnutrition était le facteur le plus prédictif de la mortalité [11]. L'incidence de la mortalité était de 15 décès pour 100 enfant-années chez les enfants avec un *z-score* poids-pour-âge inférieur à -3 *z-scores* et de 3 décès pour 100 enfant-années chez les enfants dont le *z-score* poids-pour-âge était supérieur ou égal à -3 *z-scores* (RR = 5,25 [2,5–11,0]). Ceci a été également observé chez les enfants avec un faible taux de CD4, avec une mortalité de 7 décès pour 100 enfants-années lorsque le pourcentage des CD4 était inférieur à 15 % versus 2 décès pour 100 enfant-années lorsqu'il était supérieur ou égal à 15 % (RR = 4,08 [1,38–11,8]) [12]. Ces résultats ont également été retrouvés au Malawi [15]. En Côte d'Ivoire, seul le décès maternel était la variable significativement associée à la survenue des décès chez l'enfant [16].

Enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sous antirétroviraux

Caractéristiques des études sélectionnées

Parmi les 939 résumés et articles potentiels, 907 ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou ne rapportaient pas de données sur la mortalité sous traitement. Au total, 32 études ont été retenues pour cette revue (*figure 2*).

Parmi les 32 études retenues, deux étaient des essais cliniques randomisés et 30 étaient des études observationnelles de cohorte dont 20 prospectives. Elles ont rapporté des périodes d'inclusion comprises entre 2000 et 2008 et incluaient des enfants de 0 à 15 ans. La taille des échantillons par étude variait de 36 à 2938 enfants.

Caractéristiques des enfants à l'inclusion

La durée médiane de suivi, mentionnée dans 19 études, variait de 5 mois à 71 mois. La prophylaxie systématique au cotrimoxazole a été rapportée dans 13 études. L'âge médian des enfants à l'inclusion était précisé dans 25 études et variait de 1,4 mois à 108 mois. Dans 16 études, la médiane des CD4 en pourcentage variait de 6,2 % à 35,5 %.

Survie des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sous traitement antirétroviral :

Les informations sur la mortalité des enfants infectés par le VIH sous antirétroviraux ont été présentées dans les articles en termes de proportion de décès, d'incidence de décès ou de probabilité de survie (*tableaux II–V*).

Dans la plupart des études, la proportion cumulée de décès variait entre 6 % et 10 %. Les plus faibles proportions de décès ont été rapportées en Tanzanie (0 %) [18] et en Ouganda (2,3 %) [19]. Les proportions les plus élevées ont été observées en Afrique du Sud (16,8 %) [20,21] et au Malawi (13 %) [22,23]

TABLEAU III
Caractéristiques des enfants traités par trithérapies antirétrovirales en Afrique. Revue systématique, 2007 (N = 7).

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IiQ]	Âge médian à l'inclusion (mois) [IiQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IiQ]	CV à l'inclusion log10 copies/ml [IiQ]	ZPA [IiQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Blé 2007 [18]	Tanzanie C.P	59	AZI + 3TC + NFV AZI + 3TC + NVP	ND [3–127]	ND	ND	ND	ND	pas de mortalité au cours du suivi	ND
Bong CN 2007 [33]	Malawi C.P	439	d4T + 3TC+ NVP (adulte)	ND [34,8–116,4]	72 [7,1–17,3]	11,8	ND	14,8kg/m ² [13,6–16,1]	49 (11 %) décès dont 44 (89 %) au cours des six premiers mois de traitement	ND
Bolton-Moore 2007 [25]	Zambie C.P	2938	AZTou d4T +3TC+ NVP ou EFV	12,41 [4,53–22,73]	81 [36–125]	11,8 [7,2–17,4]	ND	-2,2 [-3,4 ; -1,2]	Incidence cumulée des décès : à 3 mois = 8 %, 6 mois = 12 %, 12 mois = 13 %, 24 mois = 15 % 198 (8,3 %) décès dont 112 (57 %) au cours des trois premiers mois de traitement ARV	158 (5,4 %)
Ellis 2007 [47]	Malawi C.P	238	ND	5,1	87 [7–12] n = 196	ND	ND	ND	Incidence des décès : Globale : 6,6 [5,7–7,5] décès pour 100 PA Enfants < 18 mois : 21 [15,4–28,2] décès pour 100 PA Enfants 18-59 mois : 7,6 [5,9–9,8] décès pour 100 PA Enfants > 60 mois : 4,5 [3,6–5,6] décès pour 100 PA	19 (8,0 %)
O'Brien 2007 [30]	14 pays MSF C.R	586	INNRT	13,9 [7,2–19,7]	37,2 [28,8–49,2]	ND	ND	12 kg [10–14]	34 (6 %) décès dont 26 (76 %) les six premiers mois de traitement Probabilité de survie à 6 mois : 92 % [90 %–94 %] Probabilité de survie à 12 mois : 89 % [86 %–92 %] Probabilité de survie à 24 mois : 82 % [78 %–86 %]	47 (8 %)

TABEAU III (Suite)

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IIQ]	Âge médian à l'inclusion (mois) [IIQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IIQ]	CV à l'inclusion log10 copies/ml [IIQ]	ZPA [IIQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Reddi A 2007 [27]	Afrique du Sud, C.R	151	d4T + 3TC + NVP ou EFV AZT+ ddi + NVP ou EFV	8 [3,5-13,5]	68,4 [3,6-15,4]	7,4 [2,1-13,7]	ND	-1,9 [-3,6 ; -0,9]	13 (8,6 %) décès au cours des 5 premiers mois de traitement Probabilité de survie à 12 et 24 mois : 91 % [85 %-95 %]	Aucun
Wamalwa 2007 [32]	Kenya, C.P	67	AZT + 3TC + NVP ou EFV	9 [3-15]	52,8 [28,8-72]	6,2 [3,6-10,3]	6,0	-2,45 [-4,3 ; -1,5]	6 (9 %) décès au cours des trois premiers mois de traitement	ND

3TC : lamivudine ; ARV : antirétroviraux ; AZT : zidovudine ; IIQ : intervalle interquartile ; C.P : cohorte prospective ; C.R : cohorte rétrospective ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; ddi : didanosine ; EFV : efavirenz ; INNRT : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase ; ND : non disponible NFV : nelfinavir ; NVP : nevirapine.

où les études rapportent des périodes d'inclusion où la disponibilité des antirétroviraux en Afrique était limitée (1997-2004). Quand elle était rapportée, l'incidence des décès variait entre 5 et 8 décès pour 100 personnes-années chez les enfants traités par antirétroviraux. L'essai clinique CHER, conduit en Afrique du Sud a comparé deux groupes d'enfants traités par une trithérapie basée sur un inhibiteur de la protéase le lopinavir boosté par le ritonavir, l'un systématiquement à partir de 12 semaines de vie et l'autre différé à partir de la vérification des critères de mise sous traitement antirétroviral de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2006 [24]. Dans cet essai, l'incidence des décès était de 5 décès pour 100 personnes-années dans le groupe traité précocement et de 21 décès pour 100 personnes-années dans le groupe traité en différé. En Zambie, dans le programme national de prise en charge pédiatrique, l'incidence des décès était estimée à 6,6 (IC₉₅ % = [5,7-7,5]) décès pour 100 personnes-années qui ont débuté le traitement en médiane à l'âge de 6 ans [25].

La probabilité de survie à 12 mois variait entre 84 % à 98 % selon les études. En Afrique du Sud, elle était estimée à 91 % à 24 mois [26] et à 90,9 % à 36 mois [27]. Dans la collaboration KIDS-ART-LINC qui réunissait les données d'enfants traités dans 16 sites de 11 pays d'Afrique subsaharienne, la probabilité cumulée de décès à 6, 12 et 24 mois était de 4,8 % [4 %-5,8 %], 6,0 % [5 %-7,1 %] et 6,9 % [5,9 %-8,1 %] respectivement [28].

Attrition dans les programmes

Peu d'études ont pris en compte les perdus de vue dans l'analyse de la mortalité chez les enfants infectés par le VIH. Lorsque la variable d'intérêt était « survie = 1-(décès + perdus de vue) », la probabilité de survie était de 94,7 % à 12 mois et de 92,9 % à 24 mois au Rwanda [29]. Dans une étude portant sur 14 pays dont 10 africains, la probabilité de survie était de 92 % [90 %-94 %] à 6 mois, de 89 % [86 %-92 %] à 12 mois et de 82 % [78 %-86 %] à 24 mois [30]. Dans une autre étude portant sur 8 pays dont 6 africains [31], la probabilité de survie à 12 mois était de 87 % [84 %-89 %] alors que dans la même étude, elle était de 95 % [93 %-97 %] lorsqu'on considérait uniquement les décès.

Dans 22 études où l'information était disponible, la proportion des perdus de vue variait entre 0 % et 21 %, sauf en Afrique du Sud [20] où 52 % des enfants ont été perdus de vue en 5 ans (tableaux II-V).

Mortalité précoce après la mise en route du traitement antirétroviral

Une mortalité précoce a été observée après la mise en route du traitement antirétroviral, avec 19 études rapportant une mortalité élevée dans les trois ou six premiers mois de traitement (tableaux II-V). Au Kenya, tous les décès étaient survenus au cours des trois premiers mois de traitement, dans un délai médian de 57 [23-90] jours [32]. En Zambie, parmi les 198 enfants décédés 112 (56,6 %) sont décédés dans les 90 premiers

TABEAU IV
Caractéristiques des enfants traités par trithérapies antirétrovirales en Afrique. Revue systématique, 2008 (N = 10).

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IiQ]	Âge médian à l'inclusion (mois) [IiQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IiQ]	CV à l'inclusion log10 copies/ml [IiQ]	ZPA [IiQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Bock 2008 [36]	Afrique du Sud, C.R	1741	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Probabilité de survie à 12 mois selon le niveau de prise en charge ^a : Niveau 1 : 94 % Niveau 2 : 88 % Niveau 3 : 94 %	ND
Boulle A 2008 [40]	Afrique du Sud, C.P	1709	INNRT	ND	ND	<15 % 769 (45 %)	ND	ND	196 (11,46 %) décès dont 84 (43 %) au cours des six premiers mois de traitement Probabilité de survie à 12 mois : 86,9 % [84,1 %–89,3 %] Probabilité de survie à 24 mois : 88,6 % [78,7 %–94,9 %]	73 (4,3 %)
De Beudrap 2008 [39]	Côte d'Ivoire C.P	177	INNRT	ND	69,6 [18–189,6]	11,2 [5,3–17,05]	5,2 [3,58–5,72]	-2, 37 [-3,61 ; -1,34]	10 (5,6 %)	ND
Jaspán 2008 [26]	Afrique du Sud, C.R	202 sous IP	AZT ou d4T+ 3TC+ LPV/r ou RTV	12,9 [3,6–23,2]	21,1 [9,0–34,8]	13,2 [8–17,6]	5,6 [4,6–6,0]	-2,8 [-4,4 -1,4]	12 décès dans les 12 premiers mois de traitement Probabilité de survie à 12 mois : 93,3 % [88,4 %–96,1 %] Probabilité de survie à 24 mois : 92,3 % [86,9 %–95,5 %]	5 (2,5 %)
Kekitimwa 2008 [48]	Ouganda C.R	189 sous INNRT	AZT ou d4T+ 3TC+ NVP ou EFV	32,8 [16,7–40,0]	34,0 [16,3–59,2]	12,4 [8–17]	5,4 [4,8–6,0]	-2,4 [-3,6–1,1]	16 décès dont 15 dans les 12 premiers mois de traitement Probabilité de survie à 12 mois : 91,7 % [86,5 %–94,9 %] Probabilité de survie à 24 mois : 91,7 % [86,5 %–94,9 %]	4 (2,1 %)
		876	INNRT	ND	91,2 [52,8–139,2]	8 [3–12]	5,5	-2,80 [-4,2 ; -1,6] n = 853	137 (9 %) décès dont tous les 6 premiers mois de traitement	ND

TABLEAU IV (Suite)

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IiQ]	Âge médian à l'inclusion (mois) [IiQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IiQ]	CV à l'inclusion log10 copies/ml [IiQ]	ZPA [IiQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Kiboneka 2008 [19]	Ouganda 11 sites C.P	770	INNRT	12,38 [5,68–20,5]	108 [60–156]	<15 % 365 (47,5 %)	ND	ND	18 (2,3 %) décès dont 11 (63 %) au cours des six premiers mois de traitement	ND
KIDS-ART-LINC 2008 [28]	16 sites C.P	2405	INNRT	20,3 [11,7–27,9]	58,8 [25,2–100,8]	<15 % 1211 (69,5 %)	ND	ND	153 (6,4 %) décès dont 112 (73,2 %) au cours des six premiers mois de traitement Probabilité de décès à 6 mois : 4,8 % [4,0–5,8] Probabilité de décès à 12 mois : 6,0 % [5,0–7,1] Probabilité de décès à 24 mois : 6,9 % [5,9–8,1] Probabilité de survie à 12 mois : 90,0 %	187 (8 %) dont 109 à M12
Prendergast 2008 [43]	Afrique du Sud 2 sites ECR	Traitement immédiat : 43 Traitement différé : 20	AZI + 3TC+ NVP+ NFV AZI + 3TC+ NVP+ NFV	ND	1,0 [0,3–5,5] 4,7 [2,7–7,5]	36 [28–45] 15 [12–18]	5,8 [5,3–6,5] 6,5 [6,0–6,6]	ND	Probabilité de survie à 12 mois : 65,5 %	1 (1,5 %)
Van Griensven 2008 [29]	Rwanda C.R	315 Traitement différé : 125	d4T + 3TC+ NVP (adulte)	24 [14,4–31,2]	86,4 [54–124,8]	14 [9–18] n = 282	ND	-1,9 [-3 ; 0,9] n = 293	Incidence des décès : 1,36 décès pour 100 PA Probabilité de survie à 12mois : 94,7 % Probabilité de survie à 24 mois : 92,9 %	12 (3,8 %)
Violary 2008 [24]	Afrique du Sud 2 sites, ECR	Traitement immédiat : 252 Traitement différé : 125	Première ligne AZI + 3TC +LPV/r Seconde ligne ddl + ABC + NVP	10 [6–14,5]	1,85 [1,65–2,2]	35,2 [5,6–41,2]	5,9 [5,6–5,9]	-0,7 [-1,5 ; 0,0]	30 (8 %) décès dont 20 (67 %) au cours des 26 premières semaines après la randomisation 10 (4 %) décès dans le groupe traitement immédiat 20 (16 %) décès dans le groupe traitement différé (RR = 0,24 [0,11–0,51] ; p < 0,001) 40 % de décès sont survenus à la maison	14 (3,7 %)

AZI : zidovudine ; ARV : antirétroviraux ; IiQ : intervalle interquartile ; C.P : cohorte prospective ; C.R : cohorte rétrospective ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; ddl : didanosine ; ECR : Essai clinique randomisé ; EFV : éfavirenz ; INNRT : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase ; IP : inhibiteur de la protéase ; 3TC : lamivudine ; LPV : lopinavir ; ND : non disponible ; NFV : nelfinavir ; NVP : nevirapine ; RTV : ritonavir.

^a Niveau de prise en charge de la pyramide sanitaire [36] : Niveau 1 (niveau central de la pyramide sanitaire) ; Niveau 2 (niveau intermédiaire de la pyramide sanitaire) ; Niveau 3 (niveau périphérique de la pyramide sanitaire).

TABEAU V
Caractéristiques des enfants traités par trithérapies antiretrovirales en Afrique. Revue systématique, 2009 (N = 7).

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IIQ]	Âge Médian à l'inclusion (mois) [IIQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IIQ]	CV à l'inclusion log ₁₀ copies/ml [IIQ]	ZPA [IIQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Carter 2009 [49]	9 pays C.P	542	D4T/AZT + 3TC+ IP/INNRT/INRT	30 [12–39]	36 [19,5–57]	ND	ND	ND	31 (5,7 %) décès dont 25 (81 %) au cours des trois premiers mois de traitement Incidence des décès : Enfant < 12 mois : 7,5 pour 100 PA Enfant ≥ 12 mois : 3,2 pour 100 PA	ND
Colvin 2009 [50]	Afrique du sud C.P	583	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Probabilité de survie à 36 mois : 98 %	64 (11 %)
Fatti 2009 [35]	Afrique du sud 44 sites C.R	2332 Groupe 1 : 1727 Groupe 2 : 228 Groupe 3 : 377	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Probabilité de décès après 18 mois selon les groupes de résidence ^a : Groupe 1 : 3 % [2,2 %–4,1 %] Groupe 2 : 7,7 % [4,5 %–13,0 %] Groupe 3 : 3,1 % [1,7 %–5,6 %] (logrank, p = 0,0028) Incidence des décès au cours des six premiers mois de traitement Groupe 1 : 5,4 [3,9–7,4] pour 100 PA Groupe 2 : 11,4 [6,3–20,6] pour 100 PA Groupe 3 : 7,1 [3,9–12,8] pour 100 PA (RR = 2,13 [1,05–4,33] p = 0,037)	A 18 mois : Groupe 1 : 9,9 % Groupe 2 : 5,8 % Groupe 3 : 15 %

TABLEAU V (Suite)

Références (auteur, année)	Lieu	Nombre sous ARV	Régime thérapeutique	Durée médiane de suivi (mois) [IiQ]	Âge Médian à l'inclusion (mois) [IiQ]	CD4 (%) médian à l'inclusion [IiQ]	CV à l'inclusion log ₁₀ copies/ml [IiQ]	ZPA [IiQ] z-score	Mortalité	Perdus de vue N (%)
Moultrie H 2009 [51]	Afrique du Sud C.P	2105	LPV/r + 3TC + d4T EFV + 3TC + d4T	ND [3,9-24,2]	51,6 [19,2-90]	12,8 [11,9-13,7]	ND	-2,42 [-2,50-2,33]	69 décès au cours des trois premiers mois de traitement (Incidence : 14,4 pour 100 PA [11,4-18,3]) Incidence des décès après les trois premiers mois de traitement : 1,99 pour 100 PA [1,55-2,55]	126 (6 %)
Smit 2009 [52]	Afrique du sud C.R	615	ND	12	21[8-56]	14 [10-21]	ND	ND	63 (10 %) décès	39 (6 %)
Tanoh 2009 [53]	9 sites, 6 pays C.P	2130	AZT + 3TC + NfV ou EFV ou NVP	ND	60	54 % immunodéprimés	ND	ND	167 (7,8 %) décès au cours de la première année de traitement Probabilité de décès à 12 mois : 8,2 %	466 (21,9 %)
Wamalwa 2009 [34]	Kenya C.P	149	ND	27	ND	6,3 %	6,02	ND	20 (13,4 %) décès au cours des 46 premiers jours de traitement anti rétroviral Incidence des décès : 8,4 décès pour 100 PA globalement 60 décès pour 100 PA au cours des trois premiers mois de traitement 0,97 décès pour 100 PA après les trois premiers mois de traitement Principales causes de décès : Infections : 12 (60 %) Affections cardiaques : 5 (25 %)	ND

3TC : lamivudine ; ARV : antirétroviraux ; AZT : zidovudine ; IiQ : intervalle interquartile ; C.P : cohorte prospective ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; EFV : éfavirenz ; INNRT : inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase ; INRT : inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; ND : non disponible ; NVP : nevirapine ; PA : personnes-années.

^a Groupe de résidence [35] : Groupe 1 (enfant résidant et traité en milieu urbain) ; Groupe 2 (enfants résidant et traités en milieu rural) ; Groupe 3 (enfants résidant et traités en milieu urbain).

jours de traitement [25]. Dans la collaboration KIDS-ART-LINC, 88 (58 %) décès sont survenus au cours des trois premiers mois de traitement, 26 (17 %) au cours des trois mois suivants, 25 (16 %) au cours des 6 mois suivants et 14 (9 %) au cours de la deuxième année [28]. Dans l'essai CHER, 20 sur 30 enfants sont décédés au cours des six premiers mois après la randomisation [24].

Principales causes de décès

Quelques études seulement ont rapporté les principales causes de décès des enfants traités par antirétroviraux. Dans l'essai CHER en Afrique du Sud, chez les 30 enfants décédés, les principales causes de décès étaient les gastroentérites (10 cas), les pneumopathies (pneumonie, tuberculose, cinq cas), l'infection à *Pneumocystis jiroveci* (deux cas) et à cytomégalo virus (1 cas), l'insuffisance hépatique et la mort subite (chez un enfant dans le groupe traitement immédiat) [24]. Dans une autre étude sud-africaine on observait les mêmes causes avec une prédominance de la gastroentérite et de la tuberculose [27]. En Ouganda, 63 % des décès étaient expliqués par la survenue des événements classant Sida au cours des six premiers mois de traitement [19]. Au Kenya, sur les six décès survenus, les principales causes étaient l'hypertrophie ventriculaire droite (cœur pulmonaire, trois cas), la tuberculose, la pneumonie et la septicémie [32].

Facteurs influençant la mortalité des enfants sous traitement antirétroviral

Les principaux facteurs qui ont été trouvés comme associés à la mortalité des enfants sous traitement antirétroviral dans ces études étaient le stade clinique avancé, le faible rapport poids pour l'âge et le faible pourcentage des CD4, la charge virale élevée à la mise sous traitement et l'âge. Nous résumons ci-dessous les principales observations faites pour chacun de ces facteurs de risque de mortalité.

Stade clinique

Dans la plupart des études, le stade clinique OMS 4 à l'inclusion était associé à une forte mortalité. En Afrique du Sud [21], la mortalité était surtout élevée chez les enfants au stade clinique 4 à l'inclusion versus le stade 2 ou 3 (RR = 5,26 ; IC : [2,3–12,3] ; p = 0,0001). Au Malawi, les enfants ayant eu un stade clinique 4 à l'inclusion, avec une cachexie sévère et une immunodépression sévère avaient un risque significatif de décès au cours des trois et six premiers mois de traitement antirétroviral [33]. Ces résultats ont également été retrouvés en Afrique du sud où la survenue d'une gastroentérite chronique, d'une anémie sévère ou d'une tuberculose évolutive à l'inclusion était significativement associée à un risque plus élevé de mortalité [27].

Faible rapport poids pour âge à l'inclusion

La relation entre cet indicateur anthropométrique et la survie a été rapportée dans presque toutes les études. En Afrique du Sud [20], le risque de décès augmentait de 11 fois lorsque la déviation standard du rapport poids pour âge était inférieure

à -4 z-scores, de six fois lorsque la déviation standard était comprise entre -4 et -3 z-scores et de quatre fois lorsqu'elle était comprise entre -3 et -2 z-scores (p = 0,0036). En Zambie [25], comparés aux enfants ayant une déviation standard du rapport poids pour âge supérieure à -1 z-score, les enfants ayant une déviation entre -3 et -2 z-scores avaient un risque plus élevé de décès (RR = 2,5 ; IC = [1,3–5,0]), de même que les enfants ayant une déviation inférieure ou égale à -3 z-scores (RR = 3,8 ; IC = [2,0–7,2]).

Faible pourcentage de CD4 à l'inclusion

L'immunodépression sévère a été rapportée dans huit études notamment au Malawi [33], en Zambie [25], en Ouganda [19], en Afrique du Sud [21], et dans les collaborations KIDS-ART-LINC [28] et MTCT Plus Initiative. En Zambie [25], comparés aux enfants ayant un taux de CD4 supérieur ou égal à 20 %, les enfants ayant un taux de CD4 compris entre 10 % et 20 % avaient un risque plus élevé de décès (RR = 1,8 ; IC = [1,1–3,1]), de même que les enfants dont les CD4 étaient inférieurs à 10 % (RR = 2,1 ; IC = [1,3–3,6]). Ces résultats ont été également retrouvés en Ouganda et en Afrique du Sud, où la mortalité était associée à un faible pourcentage de CD4 à la mise sous traitement [19].

Charge virale élevée à l'inclusion

Peu d'études ont documenté l'impact de la charge virale plasmatique à l'inclusion sur la survie des enfants. En Afrique du Sud, une charge virale supérieure à un million de copies/mL était indépendamment associée à une faible survie [21]. Ce lien n'a pas été retrouvé au Kenya où il n'y avait pas de différence significative entre la charge virale à l'inclusion des enfants décédés et des enfants survivants [32].

Régime thérapeutique antirétroviral

En Afrique du Sud, la survie augmentait considérablement chez les enfants sous trithérapie comparativement aux enfants sous mono ou bithérapie. Les enfants sous trithérapie avaient 87 % de réduction de la mortalité par rapport aux enfants non traités (RR = 0,13 ; IC = [0,02–0,94] ; p = 0,044). Il n'y avait pas de réduction significative de la mortalité chez les enfants sous mono ou bithérapie comparativement aux enfants non traités (p = 0,390) [20]. Dans une autre étude sud-africaine [21], un régime thérapeutique à base d'inhibiteurs de protéase (IP) était indépendamment associé à une faible survie par rapport aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), mais l'étude de ce type d'analyse est difficile car il existe souvent des biais de prescription.

Âge

La relation entre l'âge à la mise sous traitement et le risque de décès chez les enfants infectés par le VIH traités par des antirétroviraux a été étudiée dans quelques études de cohortes avec un accès au diagnostic et aux soins souvent tardif. Dans la collaboration KIDS-ART-LINC, le risque de décès n'était pas

associé à l'âge à la mise sous traitement et il n'y avait pas d'interaction entre l'âge et les autres variables [28]. En Afrique du Sud, on montrait qu'après ajustement sur la charge virale plasmatique à l'inclusion, l'âge < 12 mois n'était pas un facteur prédictif de la mortalité ($p = 0,119$) [21]. Chez des enfants traités avec les combinaisons antirétrovirales avec un dosage initialement destinées aux adultes dans une collaboration internationale, on observait que la survie était significativement meilleure dans le groupe des enfants âgés de 18 à 59 mois par rapport aux enfants âgés de 60 à 159 mois ($p = 0,03$) [31]. En revanche, en Zambie, il y avait une relation inversement proportionnelle entre l'âge et le risque de décès avec une probabilité de survie plus faible chez les enfants les plus jeunes. En effet, pour chaque augmentation de l'âge d'une année, on observait une diminution du risque de décès d'environ 10 % ($RR = 0,90$; $IC = [0,87-0,94]$) [25]. Ces résultats sont observés également par la collaboration MTCT Plus Initiative où l'incidence des décès était significativement plus élevée dans le groupe d'enfants de moins de 12 mois (7,5 pour 100 personnes-années) par rapport aux enfants âgés de 12 mois et plus (3,2 pour 100 personnes-années).

Faible taux d'hémoglobine

Le faible taux d'hémoglobine a été associé dans trois études [25,28,34] à un risque élevé de mortalité. Dans la collaboration KIDS-ART-LINCS, on constate que l'anémie sévère est présente chez 6,3 % des enfants à la mise sous traitement antirétroviral. Mais cette information n'est en général pas disponible chez tous les enfants. En Zambie, les enfants qui avaient un taux d'hémoglobine <9 g/dL étaient plus enclin au décès par rapport à ceux qui avaient un taux >10 g/dL. Au Kenya, un taux d'hémoglobine <10 g/dL restait associé à la mortalité après ajustement sur l'âge, la charge virale, le pourcentage des CD4, le stade clinique OMS et la déviation standard du rapport poids pour âge à l'inclusion.

Niveau de prise en charge

Trois études ont rapporté l'effet de l'organisation du système de santé sur la survie des enfants traités par les antirétroviraux. En Afrique du Sud, la plupart des enfants infectés par le VIH vivent en milieu rural alors que les centres de prise en charge pédiatrique sont situés en milieu urbain. Dans une étude rétrospective, on montrait qu'après 18 mois de traitement antirétroviral, la probabilité de décès était de 3 % chez les enfants résidant et soignés en milieu urbain (groupe 1) versus 7,7 % chez les enfants résidant et soignés en milieu rural (groupe 2) et de 3,1 % chez des enfants résidant en milieu rural et soignés en milieu urbain (groupe 3) [35].

Dans une autre étude sud-africaine, on comparait la survie selon le niveau de prise en charge (niveau deux et trois versus niveau un) de la pyramide sanitaire. Les niveaux un, deux et trois étaient respectivement les niveaux central, intermédiaire et périphérique dans l'organisation pyramidale du système de

santé. Une mortalité plus élevée dans les niveaux deux et trois par rapport au niveau un a été rapportée. Selon les auteurs, cette surmortalité dans les niveaux intermédiaire et périphérique était probablement liée au fait qu'à ces niveaux, le recrutement des enfants à un stade très avancé de la maladie était plus fréquent [36].

L'étude sur la prise en charge des orphelins en milieu institutionnel en Tanzanie a montré qu'au cours du suivi, aucun décès n'a été répertorié dans la structure [18]. Cette étude montre qu'avec un suivi institutionnel de qualité, les enfants infectés par le VIH même non éligibles au traitement antirétroviral peuvent être suivis à court terme à travers un monitoring clinique et immunologique sans un plus grand risque de décès et d'évènements cliniques que les enfants traités par les antirétroviraux (52,5 % versus 61,4 %. $RR = 0,8$ [$0,5-1,3$; $p = 0,372$]). Selon les auteurs, la survie observée dans cette étude (100 %) chez les enfants traités et non traités par antirétroviraux pourrait être attribuée au schéma de l'étude, notamment l'hébergement des enfants dans une institution et la disponibilité permanente d'une équipe médicosociale de prise en charge, améliorant ainsi la qualité du suivi.

Réponse clinique et évolution staturo-pondérale

Dans la plupart des études observationnelles, les enfants avaient un faible *z-score* poids-pour-âge à l'inclusion (<-2 *z-scores* dans 11 études). Après 12 mois de traitement antirétroviral, une nette amélioration de l'état nutritionnel a été observée au Rwanda, avec un gain de 1 *z-score* au moins aussi bien pour le poids que pour la taille, chaque enfant démarrant ce traitement à un âge médian de 7 ans. On observe, en Côte d'Ivoire (âge médian au début du traitement de 7 ans), une variation du poids pour l'âge de -2,02 *z-scores* à -1,39 ($p < 0,01$) [37], en Afrique du Sud (âge médian au début du traitement entre 21 et 34 mois), de -2 *z-scores* à l'inclusion à -1,01 *z-scores* à un an et -0,7 *z-scores* à 24 mois [26] et en Zambie (âge médian au début du traitement de 7 ans) une variation de -2,2 *z-scores* à l'inclusion à -1,8 *z-scores* à 6 mois, -1,6 *z-scores* à 12 mois et -1,5 *z-scores* à 24 mois [25]. Au Mozambique (âge médian au début du traitement de 5 ans), la proportion d'enfants ayant un poids pour l'âge inférieur à -2 *z-scores* est passée de 58,1 % à l'inclusion à 38,1 % après 6 mois de traitement [38].

Dans l'essai CHER, la progression de la maladie (en termes d'évènements cliniques classant SIDA) est survenue chez 16 (6,3 %) enfants dans le groupe « traitement immédiat » contre 32 (25,6 %) enfants dans le groupe « traitement différé » ($RR = 0,25$ [$0,15-0,41$] ; $p < 0,001$). La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et à cytomegalovirus et la candidose œsophagienne sont survenues uniquement dans le groupe des enfants traités en différé. Le retard psychomoteur a été l'évènement clinique le plus fréquent, aussi bien chez les enfants traités précocement que tardivement [24].

En Tanzanie, l'étude de la prise en charge par les antirétroviraux des orphelins en milieu institutionnel, a montré que la survenue des événements cliniques graves ne différait pas significativement chez les enfants traités par ARV et non traités (52,5 % versus 61,4 % ; $p = 0,372$), de même que celle des événements classant SIDA (37,3 % vs 36,4 %). Les infections respiratoires représentaient 60 % de la morbidité chez ces enfants et la tuberculose était la principale cause de morbidité et de changement thérapeutique [18]. Au Kenya, une réduction significative de la fréquence des hospitalisations après la mise en route du traitement antirétroviral à un âge médian de 5 ans a été observée. Sur 52 enfants, 30 (58 %) ont été hospitalisés au moins une fois au cours des six mois avant traitement comparé à neuf enfants (17 %) après la mise sous traitement antirétroviral ($p < 0,001$) [32].

Réponse immunologique

Plusieurs études rapportent une reconstitution immunitaire marquée par une augmentation des CD4 au cours des six premiers mois de traitement [24–27,29,31,32,39–41]. En Afrique du Sud, l'augmentation médiane des CD4 était de +10,2 % après six mois ($p < 0,001$) de traitement et de +16,2 % à 12 mois ($p < 0,001$) [27]. Au Kenya, les CD4 augmentaient en moyenne de +7,4 % après six mois de traitement et +11,3 % après 15 mois de traitement [32]. Ces mêmes résultats sont retrouvés dans une analyse collaborative des données de 14 cohortes sur la réponse au traitement basé sur les INNTI selon le statut immunologique des enfants à l'inclusion. Après un an traitement, l'augmentation médiane des CD4 était de +18 % chez les enfants avec une profonde immunodépression à la mise sous traitement, de +16 % chez les enfants avec une immunodépression sévère et de +12 % chez les enfants avec une immunodépression modérée ($p = 0,007$) [30].

Dans une autre étude conduite au Kenya, la réponse immunologique chez les enfants comportait deux phases : la première caractérisée par une augmentation des CD4 de 10 % en moyenne atteignant un pic autour de 30 semaines après la mise sous traitement, suivi d'une deuxième phase où l'augmentation des CD4 était stable [41].

En Côte d'Ivoire, l'étude de la réponse immunologique chez les enfants avant et après le traitement antirétroviral montrait qu'avant la mise sous traitement, le pourcentage de CD4 diminuait de 0,64 % [0,98 % ; 0,31 %] par an. Ajustés sur les autres variables, les CD4 diminuaient de 0,59 % [0,92 % ; 0,26 %] par an et de 1,01 % lorsque la charge virale augmentait de 1 \log_{10} . Ce pourcentage augmentait de 0,47 % lorsque l'Indice de Masse Corporelle (IMC) augmentait d'une déviation standard. À l'inverse, au cours de la première année de traitement antirétroviral une augmentation du pourcentage de CD4 de 6,2 % [4,85 % ; 7,55 %] par an était observée. La réponse immunologique était faible lorsque la mise sous traitement était retardée et lorsque la charge virale était élevée.

On a observé une diminution des CD4 de 0,24 % [0,40 % ; 0,07 %] par année de retard au traitement et de 1,51 % [2,21 % ; 0,81 %] pour une augmentation d'une unité de charge virale [39].

Dans l'essai CHER, l'évolution des CD4 selon le moment de la mise sous traitement a montré qu'à 12 semaines après la mise sous traitement, l'évolution moyenne du pourcentage des CD4 était de +4,8 % chez les enfants traités précocement versus -7,5 % chez les enfants traités en différé, avec une différence absolue dans les deux groupes de 12,3 % ($p < 0,001$). À 24 semaines, elle était de +5,9 % versus -5,6 % (différence absolue de 11,5 % $p < 0,001$) et à 32 semaines +4,5 % versus -4,8 % (différence absolue de 9,3 % $p < 0,001$). À 40 semaines, lorsque le traitement antirétroviral avait commencé chez la plupart des enfants du groupe traité en différé, la différence absolue avait diminué à 6,7 % [24].

Selon le régime thérapeutique, la réponse immunologique était significativement plus élevée chez les enfants sous nelfinavir que chez les enfants sous efavirenz chez lesquels une baisse des CD4 a été observée à 36 mois (42 % vs 9 %, $p = 0,01$) en Côte d'Ivoire [42]. En comparant la réponse immunologique des enfants sous INNTI et des enfants sous IP en Afrique du Sud, les CD4 étaient passés de 12,4 % à l'inclusion à 24,6 % à 12 mois et à 26,9 % à 24 mois dans le groupe INNTI et de 13,2 % à l'inclusion à 25,6 % à 12 mois et à 27,3 % à 24 mois dans le groupe IP. Mais il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution des CD4 dans les deux groupes de traitement à 12 mois et à 24 mois [26].

Réponse virologique

L'évolution de la charge virale chez les enfants traités par antirétroviraux est marquée par une diminution de celle-ci après la mise sous traitement d'environ 2,5 \log_{10} copies/mL après six mois de traitement [21,26,27,32,36,38,40,42,43]. Au Kenya, après trois mois de traitement antirétroviral, on observe une diminution de la charge virale de 6 \log_{10} à 2,5 \log_{10} copies/ml ($p < 0,001$), puis à 2,2 \log_{10} copies/ml après six mois de traitement. Indépendamment de l'âge, les enfants ayant une charge virale élevée à l'inclusion avaient une réponse virologique plus faible [32].

En Afrique du Sud, la comparaison de la réponse virologique des enfants traités par zidovudine (AZT)+ lamivudine (3TC)+ nelfinavir (NFV) ou nevirapine (NVP) en différé par rapport à ceux traités immédiatement a montré qu'après un an de traitement, la charge virale était inférieure à 400 copies/ml chez tous les enfants et à 50 copies/ml chez 92 % des enfants [43]. Ces résultats ont été retrouvés au Rwanda où 86,8 % des enfants avaient une charge virale indétectable à 23 mois de traitement [29], de même qu'en Afrique du Sud où 84 % des enfants avaient une charge virale indétectable à six mois et 80,3 % à 12 mois [27]. En Côte d'Ivoire, une charge virale indétectable a

été maintenue chez 40 % des enfants à 30 mois de suivi après la mise sous traitement, 46,5 % à 36 mois et 45 % à 42 mois [42].

En Afrique du Sud [26], selon le régime thérapeutique, on observe une forte proportion des patients en succès virologique les enfants traités par IP par rapport à ceux traités par les INNTI à 12 mois (71 % vs 41 % ; $p = 0,001$) et 24 mois (61 % vs 45 % ; $p = 0,082$). En analyse multivariée, les régimes à base de INNTI étaient inversement associés à la suppression virologique (Odds ratio (OR) : 0,38 [0,19–0,77]). En revanche, en Côte d'Ivoire [42] et au Kenya [32], il n'y avait pas de différence significative dans la réponse virologique selon le type de traitement utilisé.

Discussion

Cette revue permet de synthétiser les données publiées au cours des cinq dernières années sur la survie des enfants infectés par le VIH et traités par des antirétroviraux ou le cotrimoxazole en Afrique. Elle est basée sur huit articles se rapportant plus spécifiquement à la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH traité par cotrimoxazole et 32 sur la prise en charge d'enfants traités par antirétroviraux. Elle met en exergue l'impact net et consistant de ces traitements sur la réduction de la mortalité des enfants infectés par le VIH dans ce contexte de ressources limitées, en tenant compte des niveaux de preuve différents (essai clinique randomisé, méta-analyse, cohorte observationnelle et programmes opérationnels) et des conditions de mise en œuvre de ces traitements. Cette revue a pris en compte les études publiées dans les revues avec comité de lecture et répertoriées sur *Pubmed* et *Scopus* pour s'appuyer sur des données validées. Nous avons également pris en compte les résumés des dernières conférences CROI 2009 et IAS 2009 pour limiter les biais de publication en excluant les articles non publiés dans les revues avec comité de lecture. La prise en compte des méta-analyses pourrait induire un biais d'information car certaines études seraient déjà incluses dans ces analyses « poolées ». Toutefois, l'intérêt de ces méta-analyses résidait dans les thèmes traités et leur niveau de preuve.

Prophylaxie par cotrimoxazole chez l'enfant infecté par le virus de l'immunodéficience humaine en Afrique

Peu d'études ont spécifiquement documenté la survie des enfants traités par le cotrimoxazole exclusivement en Afrique. En effet, avant l'introduction des antirétroviraux en Afrique, les essais cliniques randomisés mesurant l'efficacité d'une prophylaxie par le cotrimoxazole chez l'adulte à un stade précoce de la maladie avaient fourni en 1999 un niveau de preuve suffisant pour provoquer la formulation des recommandations chez l'adulte et l'enfant dès 2000 [44]. Le rationnel de l'essai clinique randomisé CHAP conduit en Zambie [10] entre 2001 et 2003 était d'étudier l'efficacité d'une prophylaxie

par le cotrimoxazole dans une zone de forte prévalence de résistances aux antibiotiques chez des enfants infectés par le VIH âgés de 12 mois à 14 ans. L'essai CHAP est la seule étude avec un bon niveau de preuve à démontrer la réduction du risque de décès de 43 % chez les enfants traités par le cotrimoxazole par rapport aux enfants traités par un placebo. Le bénéfice du cotrimoxazole était évident tout au long de cet essai et même durablement après sa clôture, notamment sur les différences observées dans la mortalité et la fréquence des hospitalisations. Cependant, bien que dans plusieurs pays la prophylaxie au cotrimoxazole soit systématique chez les enfants exposés au VIH à partir de six semaines de vie, on note peu de retour d'expériences à ce sujet. En Côte d'Ivoire [16], la comparaison des cohortes de naissance Ditrane Plus et Ditrane a permis d'évaluer l'effet de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez des enfants à partir de l'âge de six semaines par rapport à des enfants qui n'en recevaient pas. Cette étude a montré que la prophylaxie au cotrimoxazole était bien tolérée et réduisait de 45 % la survenue des événements graves dans le groupe traité par rapport au groupe témoin, bien que cette réduction ne soit pas statistiquement significative, probablement à cause d'une faible puissance statistique (11 %) selon les auteurs. La méta-analyse 3Cs4kids [17] montre que le faible *z-score* poids-pour-âge et le taux d'hémoglobine restaient les seuls marqueurs fortement associés à la mortalité après ajustement sur les CD4 chez les enfants traités par le cotrimoxazole. Ces résultats ont été également retrouvés dans l'essai CHAP en Zambie [11], au Malawi [15] et en Côte d'Ivoire [16] où le faible pourcentage de CD4 et le faible *z-score* poids-pour-âge étaient significativement associés à une forte mortalité. À cela s'ajoutaient, dans l'essai CHAP, la fréquence des hospitalisations, une infection intercurrente et la malnutrition sévère [12,13].

Traitement par antirétroviraux en Afrique

L'étude du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH en Afrique a démontré un impact positif sur la santé de ces enfants similaire à celui observé chez les enfants en Amérique et en Europe [45]. L'amélioration de cet état de santé est attestée par l'amélioration de plusieurs indicateurs de santé. L'évolution sous traitement antirétroviral est tout d'abord marquée par un gain pondéral d'au moins 1 *z-score* après un an de traitement antirétroviral, malgré la malnutrition sévère et le stade clinique avancé à l'inclusion rapportés dans toutes les études. La réponse immunologique évoluait en deux phases avec une augmentation rapide des CD4 de +10 % atteignant un pic les 30 premières semaines de traitement puis une phase de stabilité. Cette réponse était d'autant plus faible que la mise sous traitement était retardée, avec un statut clinique avancé, une immunodépression sévère et une charge virale élevée. Dans une méta-analyse récente sur l'efficacité des traitements antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limités [46], l'augmentation

moyenne des CD4 après 12 mois de traitement antirétroviral était de +13,7 % [11,8–15,7 %].

Par rapport à la suppression virologique, on observe dans toutes les études qui la documentent une réduction de la charge virale d'environ 2,5 log₁₀ copies/mL après six mois de traitement. Dans la plupart des études qui ont pu la décrire, près de 80 % des enfants sont en succès virologique après un an de traitement. La réponse virologique était plus faible chez les enfants avec une charge virale élevée à l'inclusion. Dans les méta-analyses, on estime à 70 % la proportion d'enfants en succès virologique après 12 mois de traitement antirétroviral [46].

La mortalité observée chez les enfants traités par antirétroviraux en Afrique était réduite par rapport au niveau de mortalité rapporté en l'absence d'intervention [3]. Elle était relativement faible, variant entre 5 et 20 % dans la première année de mise sous traitement. Par ailleurs, l'interprétation de cette mortalité doit tenir compte de l'attrition dans les programmes et de la sous-notification des décès, la moitié des décès pédiatriques en Afrique survenant au domicile. En effet, on observe une sur-estimation de la survie lorsque le critère de jugement considère uniquement des décès [31].

Les facteurs communément associés au risque plus élevé de décès étaient le stade clinique avancé, l'immunodépression sévère, la malnutrition et les infections intercurrentes à la mise sous traitement. La relation entre l'âge à la mise sous traitement et le risque de décès chez ces enfants semble controversée selon les études qui proviennent de cohortes avec un accès au diagnostic et aux soins souvent tardifs. Ces résultats restent à interpréter en tenant compte de la possibilité d'un biais de sélection (seuls les enfants survivant à un âge donné et donc peut-être progressent lents, ayant eu la chance de débiter un traitement à un âge plus avancé) et en ajustant sur des facteurs reflétant l'état d'avancement de la maladie à l'inclusion.

Malgré la réduction globale de la mortalité, toutes les études rapportent une surmortalité élevée au cours des six premiers mois de traitement antirétroviral. Paradoxalement, au cours de cette même période critique, la plupart des auteurs rapportent un gain du poids, de la taille, des CD4 et une baisse de la charge virale chez ces enfants.

Des questions essentielles restent posées face à ce constat et nécessitent une réflexion. À quel moment faut-il commencer le traitement antirétroviral chez l'enfant en Afrique ? Quels seraient les éléments optimaux de surveillance du traitement antirétroviral chez l'enfant au cours des six premiers mois de traitement dans ce contexte de ressources limitées ? Comment optimiser la prise en charge du syndrome de reconstitution immunitaire chez ces enfants ? Ces faits interrogent sur les déterminants de la mortalité précoce chez l'enfant traité par les antirétroviraux en Afrique.

En effet, bien que depuis 2008 l'OMS recommande de traiter les enfants infectés par le VIH par antirétroviraux à partir de six semaines de vie, l'accès au traitement des enfants reste encore faible. En 2008, parmi les 730 000 enfants nécessitant des antirétroviraux dans les pays à ressources limitées, 38 % ont eu accès au traitement. La mise sous traitement de l'enfant en Afrique se fait encore en général à un âge tardif en médiane aux alentours de cinq ans, et donc à un stade avancé de la maladie (3 ou 4 de l'OMS), auxquels s'associent une immunodépression sévère, une charge virale élevée, la malnutrition, des infections intercurrentes, dans un contexte d'acteurs insuffisamment formés à la prise en charge de l'enfant et de plateau technique insuffisant, de faible disponibilité des antirétroviraux et de précarité des parents ou tuteurs. Une meilleure connaissance des déterminants de la mortalité précoce chez les enfants traités par antirétroviraux nous apparaît donc nécessaire pour optimiser leur survie et la qualité de la prise en charge.

Conclusion

En résumé, l'essai CHAP reste la principale et quasi-unique source d'informations sur l'efficacité de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez les enfants infectés par le VIH en Afrique. Le bénéfice du cotrimoxazole était évident tout au long de cet essai et même durablement après sa clôture, notamment sur les différences observées dans la mortalité et la fréquence des hospitalisations. Les études opérationnelles sur l'efficacité du cotrimoxazole sont donc à encourager car on connaît peu les pratiques d'usage de ce médicament au long cours chez l'enfant en Afrique avant la mise sous traitement antirétroviral. Enfin, une question mérite encore d'être investiguée pour évaluer le bénéfice de la prophylaxie au cotrimoxazole chez des enfants déjà traités par antirétroviraux.

Le bénéfice du traitement antirétroviral chez les enfants en Afrique a quant à lui été démontré dans toutes les études publiées, mais une mortalité précoce et élevée a été observée dans les six premiers mois du traitement antirétroviral. Des études sur les déterminants de la mortalité précoce des enfants traités sont donc à encourager en Afrique, aussi bien en termes explicatifs que sur l'analyse opérationnelle des processus de prise en charge afin d'optimiser leur survie à long terme d'enfants traités et confirmer les résultats de l'essai CHER en matière de traitement précoce.

Conflits d'intérêts : aucun.

Remerciements/Source de financement : Cette revue systématique a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre l'Equipe VIH-Afrique de l'Unité Inserm 897/ISPED et l'ONUSIDA. Camille Ndongki est doctorante en épidémiologie sous la direction de Valériane Leroy au sein de l'équipe VIH-Afrique Inserm U 897 avec un financement de SIDACTION.

Références

- [1] WHO, UNAIDS, UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report, September 2009. Geneva: WHO, 2009. <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/>.
- [2] UNAIDS, WHO. 2009 AIDS Epidemic update. Geneva: UNAIDS, WHO, 2009. http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_en.pdf.
- [3] Newell M, Coovadia H, Cortina Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mother in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004;364:1236-43.
- [4] Teglas J, Mayaux M, Blanche S. Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. *JAMA* 2000;284:2871-2.
- [5] van Rossum A, Fraaij P, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002;2:93-102.
- [6] Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P *et al.* Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Cotrimo-CI Study Group. Lancet* 1999;353(9163):1463-8.
- [7] Laurent C, Diakhaté N, Gueye NN, Touré MA, Sow PS *et al.* The senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative. *AIDS* 2002;16:1363-70.
- [8] Adje-Toure C, Hanson DL, Talla-Nzussouo N, Borget MY, Kouadio LY, Tossou O *et al.* Virologic and immunologic response to antiretroviral therapy and predictors of HIV type 1 drug resistance in children receiving treatment in Abidjan Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:911-7.
- [9] Salmi LR. *Lecture critique et communication médicale scientifique.* Elsevier; 2002.
- [10] Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
- [11] Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C *et al.* Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:637-45.
- [12] Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C *et al.* The impact of daily cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis* 2007;44:1361-7.
- [13] Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F *et al.* Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS* 2007;21:77-84.
- [14] Walker AS, Ford D, Mulenga V, Thomason MJ, Nunn A, Chintu C *et al.* Adherence to both cotrimoxazole and placebo is associated with improved survival among HIV-infected Zambian children. *AIDS Behav* 2009;13:33-41.
- [15] Laufer MK, Joep J, van Oosterhout G, Arantza Perez M, Kanyanganlika J. Observational cohort study of HIV-infected African children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:623-7.
- [16] Harambat J, Fassinou P, Becquet R, Toure P, Rouet F, Dabis F *et al.* 18-month occurrence of severe events among early diagnosed HIV-infected children before antiretroviral therapy in Abidjan. *Cote d'Ivoire a cohort study BMC Public Health* 2008;8:169.
- [17] Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:97-105.
- [18] Ble C, Floridia M, Muhale C, Motto S, Giuliano M, Gabbuti A *et al.* Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected, institutionalized orphaned children in Tanzania. *Acta Paediatr* 2007;96:1090-4.
- [19] Kiboneka A, Wangisi J, Nabiryo C, Tembe J, Kusemererwa S, Olupot-Olupot P *et al.* Clinical and immunological outcomes of a national paediatric cohort receiving combination antiretroviral therapy in Uganda. *AIDS* 2008;22:2493-9.
- [20] van Kooten Niekerk NK, Knies MM, Howard J, Rabie H, Zeier M, van Rensburg A, *et al.* The first 5 years of the family clinic for HIV at Tygerberg Hospital: family demographics, survival of children and early impact of antiretroviral therapy. *J Trop Pediatr* 2006;52:3-11.
- [21] Eley B, Davies MA, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M *et al.* Antiretroviral treatment for children. *S Afr Med J* 2006;96:988-93.
- [22] Bong CN, Chen SC, Jong YJ, Tok TS, Hsu CF, Schouten EJ *et al.* Outcomes of HIV-infected children with tuberculosis who are started on antiretroviral therapy in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:534-8.
- [23] Bell F, Bong CN, Bramson B, Ellis J, Fitzgerald M, Goossens S *et al.* Antiretroviral therapy for children in the routine setting in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:511-6.
- [24] Violaro 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* 2008;359:2233-44.
- [25] 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* 2007;298:1888-99.
- [26] Jaspan HB, Berrisford AE, Boule AM. Two-year outcomes of children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor regimens in a South African pediatric antiretroviral program. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:993-8.
- [27] Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, Geddes R, France KH, Dorse GL *et al.* Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal South Africa. *BMC Pediatr* 2007;7:13.
- [28] Collaboration KIDS-ART-LINC. Low risk of death, but substantial program attrition, in pediatric HIV treatment cohorts in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:523-31.
- [29] van Griensven J, De Naeyer L, Uwera J, Asiimwe A, Gazille C, Reid T. Success with antiretroviral treatment for children in Kigali, Rwanda: experience with health center/nurse-based care. *BMC Pediatr* 2008;8:39.
- [30] O'Brien DP, Sauvageot D, Olson D, Schaeffer M, Humblet P, Pudjades M. Treatment outcomes stratified by baseline immunological status among young children receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* 2007;44:1245-8.
- [31] O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P. In resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(15):1955-60.
- [32] Wamalwa DC, Farquhar C, Obimbo EM, Selig S, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA *et al.* Early response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected Kenyan children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:311-7.
- [33] Bong CN, Yu JK, Chiang HC, Huang WL, Hsieh TC, Schouten EJ *et al.* Risk factors for early mortality in children on adult fixed-dose combination antiretroviral treatment in a central hospital in Malawi. *AIDS* 2007;21:1805-10.
- [34] Wamalwa D, Obimbo E, Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Inwani I, Wangui A, *et al.* Predictors of mortality in HIV-1 infected children on antiretroviral therapy in Kenya. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009. Abstract: N° MOPEB086.
- [35] Fatti G, P. Bock, A. Grimwood, S. Wampold, Eley B. Antiretroviral therapy outcomes in rural and urban children attending public health facilities in South Africa. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2009. Abstract no MOPEB077.
- [36] Bock P, Boule A, White C, Osler M, Eley B. Provision of antiretroviral therapy to children within the public sector of South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:905-11.
- [37] Fassinou P, Elenka N, Rouet F, Lagude R, Kouakoussi KA, Timite M *et al.* Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected

- children in Abidjan. Cote d'Ivoire. *AIDS* 2004;18:1905-13.
- [38] Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Buonomo E, Guidotti G, Palombi L. Pediatric highly active antiretroviral therapy in Mozambique: an integrated model of care. *Minerva Pediatr* 2006;58:483-90.
- [39] De Beaudrap P, Rouet F, Fassinou P, Kouakoussui A, Mercier S, Ecohard R, et al. CD4 cell response before and after HAART initiation according to viral load and growth indicators in HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:70–6.
- [40] Boule A, Bock P, Osler M, Cohen K, Channing L, Hilderbrand K *et al.* Antiretroviral therapy and early mortality in South Africa. *Bull World Health Organ* 2008;86:678-87.
- [41] Nyandiko WM, Ayaya S, Nabakwe E, Tenge C, Sidle JE, Yiannoutsos CT *et al.* Outcomes of HIV-infected orphaned and non-orphaned children on antiretroviral therapy in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:418-25.
- [42] Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky MF, 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* 2006;20:2315-9.
- [43] 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* 2008;22:1333-43.
- [44] UNAIDS. Use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa. Recommendations and operational issues. Geneva: UNAIDS; 2000. <http://www.unaids.org/whatsnew/press/eng/reco-summary.doc>.
- [45] Gibb D, Newberry A, Klein N, de Rossi A, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. *Lancet* 2000;355:1331-2.
- [46] Ciaranello AL, Chang Y, Margulis A, Bernstein A, Bassett I, Losina E *et al.* Effectiveness of pediatric combination antiretroviral therapy (ART) in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;49:1915-27.
- [47] Ellis J, Molyneux EM. Experience of antiretroviral treatment for HIV-infected children in Malawi: the 1st 12 months. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:261-7.
- [48] 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* 2008;49:384-92.
- [49] Carter RJ, Katyal M, Toro P, Abrams EJ. Immunologic response and survival of infants initiating antiretroviral treatment (ART) at less than one year of age compared to older children enrolled at MTCT-Plus Initiative sites in 8 African countries and Thailand. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2009;. Abstract: no MOPEB048.
- [50] Colvin C, J, Knight L, Van Cutsem G, Abrahams M, Coetzee D, Goemaere E, et al. Paediatric outcomes after five years on ART in Khayelitsha Township, South Africa. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009;. Abstract: no CDB109.
- [51] Moultrie H, Yotebieng M, Kuhn L, Meyers T. Mortality and Virological Outcomes of 2105 HIV-infected Children Receiving ART in Soweto, South Africa. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 2009; Abstract: no 97.
- [52] Smit EJ, Rabie H, Prozesky HMC. Pediatric outcome 42 months after highly active antiretroviral therapy availability in the public sector - the Tygerberg Children's Hospital experience. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009; Abstract: no MOPEB079.
- [53] Tanoh F, H Signaté Sy, F Dicko, K Malateste, L Renner, K Peterson, et al. 12-month mortality, loss-to-program, and immunological response in ART-treated children. The International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS, Pediatric West African Database, 2000 to 2007. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 2009; abstract:no 876 2009.

Attitudes and Practices of Health Care Workers Toward Routine HIV Testing of Infants in Côte d'Ivoire: The PEDI-TEST ANRS 12165 Project

Maxime Aimé Oga,* Camille Ndongki, MD,† Hermann Brou, PhD,* Amadou Salmon, MSc,*
Clarisse Bosse-Amani, MD,* Marguerite Timite-Konan, Pr,*‡ and Valériane Leroy, MD, PhD†

AU1

Objective: We assessed attitudes and practices of health care workers (HCWs) toward HIV counselling and testing (CT) routinely offered to infants in health facilities in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods We performed a cross-sectional survey inquiring on systematic HIV CT offered to children aged 6–26 weeks attending postnatal care for either immunization or pediatric care and to their parents in 4 community health centres rolling-out access to antiretroviral therapy. Data were collected using standardized anonymous self-questionnaires directed to all HCWs involved.

Results: One-hundred five HCWs were interviewed in 2008: 30% were social workers, 27% physicians, 24% nurses and 19% laboratory technicians. Among immunization staff (n = 45), none trained in child CT versus 26% in pediatric services (n = 60, $P < 0001$). Almost all staff believed that it is important to offer HIV screening services to children and the best place could be during pediatric consultations. In their daily work, 22% of immunization staff and 48% of pediatric care staff had already been dealing with early HIV CT ($P = 0.01$). Facing a child suspected to be HIV infected, only 54% of providers in pediatrics and 71% in immunization would offer CT to all family members ($P = 0.01$).

Conclusions: In Abidjan, although HCWs were generally in favour of pediatric HIV screening, very few had received specific training to do so. Delegation of CT to the primary care level could improve coverage of CT services. It is urgent to train HCWs to promote early infant HIV diagnosis to improve earlier access to antiretroviral therapy in West African HIV-infected children.

Key Words: acceptability, early infant testing, health care workers, HIV infection, primary health care, West Africa

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;0:000–000)

BACKGROUND

The UNAIDS world report on the global AIDS epidemic 2010 indicated for the first time that new infections and AIDS-related deaths among children decreased because of the increasing use of services for prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) and access to antiretroviral treatment (ART) by children. Thus, an estimated 370,000 children were newly infected with HIV in 2009, a drop of 24% from 5 years earlier.¹ Despite this significant progress, the operational context of HIV care still needs to be improved in Africa to reach more ambitious targets.

Without ART, high levels of early mortality are observed among HIV-infected children, up to 50% before their second birthday.² Thus, in 2010, the World Health Organization guidelines recommended universal early ART for all HIV-infected children aged less than 24 months, irrespective of their clinical status or symptomatology.^{3–5} However, children continue to have less access to ART than adults (28% coverage in children compared with 37% in adults).¹ Moreover, it occurs often too late, the median age of ART initiation being 5 years.^{6–9} To improve earlier access to pediatric ART among HIV-infected children in resource-limited settings, it is crucial first to enhance public health strategies for early infant diagnosis (EID).

Although adult HIV counselling and testing (CT) practices have been rapidly scaled-up in low-income countries in the ART era, routine offering of HIV CT to pediatric patients often occurs too late.¹ EID targeted to both children exposed and not exposed to PMTCT interventions is indeed an important operational challenge in Africa.¹⁰ EID requires investment in key areas such as training and support for providers, improvement of laboratory tools and referral networks. The feasibility of this public health strategy is therefore highly conditioned by at least 3 parameters: (1) the availability of technical platforms and virological tools for EID, (2) the family acceptability, but also (3) the skills, attitudes, and practices of health care workers (HCW) toward HIV EID to guarantee a timely referral.

From the *Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire; †INSERM, Unité 897, Institut de Santé Publique, Épidémiologie et Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France; and ‡Service de Pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire.

The primary sponsor of the PEDITEST ANRS 12165 Study was the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). This study was partially reported at the International AIDS Conference, July 19–23, 2009, Cape Town, South Africa. Abstract TUPED132.

The author C.N. is a doctoral fellow of the French charity SIDACTION.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or in preparation of the article.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Correspondence to: Valériane Leroy, Inserm, Unité 897 Centre de Recherche Épidémiologie et Biostatistique, Bordeaux France (e-mail: valeriane.leroy@isped.u-bordeaux2.fr).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

The ANRS 12165 Pedi-test project aimed to evaluate the social and family acceptability of routinely HIV pediatric CT as the entry point of a family screening strategy offered in immunization clinics and pediatric consultations among children aged <6 months, in Abidjan, Côte d'Ivoire.¹¹ Throughout this initiative, we first assessed the baseline attitudes and practices of HCWs toward HIV routine CT offered to infants in pediatric health services.

METHODS

Study Design and Patients

The ANRS 12165 PEDI-TEST study was a cross-sectional evaluation of family acceptance of routine HIV pediatric CT as the entry point for a family screening strategy that has been reported elsewhere.¹¹ It was conducted in 4 community health facilities in Abidjan, Côte d'Ivoire. Since 2004, these health centres have been providing a comprehensive HIV/AIDS care and treatment package, including voluntary counselling and testing for HIV services, PMTCT services, and ART for children and adults.

We performed a baseline cross-sectional survey among all HCWs of the 4 sites working in immunization, weighing, or pediatric care services with a target of 120 eligible professionals.

Data Collection

One standardized, structured, self-administered anonymous questionnaire was used to collect information on HCWs attitudes and practices toward infant HIV CT. After an information session on the purposes of the study, HCWs were asked about their sociodemographic characteristics, prior experience with infant HIV testing, their attitude toward testing, their role and daily activities related to the practice of testing and for infant care, their perception about the difficulties encountered, and their training needs.

Data Analysis

All staff who accepted to answer the questionnaire were included in the analysis. First, baseline characteristics of HCWs were described. Then, we analyzed and compared their attitudes and practices toward infant HIV testing according first to their type of activity then to the training they had received.

Frequency distributions and expressed as percentages. Associations between categorical variables were assessed using Pearson χ^2 test. Statistical analysis was performed using SAS 9.1.

Ethical Approval

The study was approved by the Ivoirian ethical committee (March 2008). The anonymity and the voluntary consent of participants were respected.

RESULTS

Characteristics of Study Participants

From March to April 2008, 105 of the 120 HCWs were interviewed, a response rate of 88%. Among them, 27% were physicians, 24% nurses or midwives, 31% caregivers, social

workers, or counsellors, and 19% had other duties (Table 1). Their median age was 36 years (range: 21–54 years) and 65% were women, 57% worked in a pediatric care service and 43% in the immunization and well-baby clinics. The average length of professional experience in the health facility was 5.8 years and 47% of HCWs had worked there for >5 years. Past training in HIV CT, sex, age, and professional experience varied according to the type of activity (pediatric care versus immunization service) (Table 1). Regarding the specific training on HIV/AIDS, 89% of the HCWs were already trained, 61% of them through workshops. For those trained, the training topics had been HIV CT (67%), PMTCT (82%), and HIV care (54%). Among immunization staff (n = 45), none of them had been trained in HIV CT versus 26% in pediatric care services (n = 60, $P < 0001$).

Attitudes and Practices of HCWs Toward HIV EID

Only 39% of HCWs had already been dealing with EID, 27% of whom found it difficult to discuss, 40% difficult to perform technically, 43% difficult to announce if the result was positive, and 23% difficult to take care of children if they were HIV infected. However, 81% of HCWs declared no difficulties in offering an HIV test and 96% thought that it was important to offer HIV EID. Three-quarters of HCWs suggested that any staff should offer EID, but 15% thought it was the role of physicians only.

Eight of 10 HCWs declared they would accept HIV screening for their own child. Faced with a child suspected of HIV infection only 61% of HCWs declared they would offer HIV CT to the whole family. Two-thirds of the respondents declared they would like to be more involved in HIV EID activities and 71% felt a need to be trained specifically for this activity.

TABLE 1. Health Staff Socioprofessional Characteristics by Type of Activity: ANRS 12165 Pedi-Test Project, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2008

Characteristics	Pediatric Care	Immunization	P	All
	% (n = 60)	% (n = 45)		(n = 105)
Initial training				
Physician	45.0	2.2	0.00	26.7
Nurse/midwife	21.7	26.7		23.8
Caregiver/social worker/counsellor	6.7	62.2		30.5
Others	26.7	8.9		19.0
Age range (yrs)				
21–29	10.0	26.7	0.08	17.1
30–39	58.3	44.4		52.4
40 and over	31.7	28.9		30.5
Sex				
Male	60.0	2.2	0.00	35.2
Female	40.0	97.8		64.8
Number of years of professional experience				
0–1	30.0	11.1	0.01	21.9
2–4	35.0	26.7		31.4
5 and over	35.0	62.2		46.7

Eighty percent (80%) of staff had already offered an HIV test to someone, 42% to a child, 78% to an adult and 63% to a pregnant woman. Nearly 80% of the health workers declared that they had never performed HIV testing without patient's consent.

In the pediatric care units, 61% of the HCW worked had a practice related to HIV EID, 79% of whom performed pretest and post-test counselling, 34% blood collection, and 68% announced test results. About two-thirds of these HCWs referred patients elsewhere for the proposal of an HIV test. However, no staff declared having referred patients to a traditional medical practitioner.

Sixty-eight percent of pediatric care staff versus 82% of immunization staff thought that HCWs should offer HIV EID,

but 22% thought that it is the role of physicians only, versus 7% of immunization staff ($P = 0.01$) (Table 2). Close to 50% of pediatric staff versus 73% of immunization staff thought that HIV EID should be routinely offered by immunization services ($P = 0.03$). Faced with a suspected HIV-infected child, 54% of pediatric care staff and 71% of immunization staff would give HIV CT to the whole family ($P = 0.012$).

In their daily work, 22% of immunization staff and 48% of pediatric care staff had already been faced with HIV early diagnosis in children less than 6 months ($P = 0.01$).

The referral of HIV-infected patients to other organisations (nongovernmental organizations, associations, etc...) was also dependant of the activity performed: 84% of pediatric care staff referred HIV-infected children versus 54% in

T2

TABLE 2. Health Staff Attitudes and Practices Toward Infant HIV Screening by Type of Activity: ANRS 12165 Pedi-Test Project, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2008

	Pediatric care % (n = 60)	Immunization % (n = 45)	P	All (n = 105)
Attitudes and practices towards infant HIV CT				
Difficulties in offering an HIV test	19.2	18.8	0.96	19.0
Felt it was important to propose HIV testing in children	95.0	97.7	0.15	96.2
What would be the ideal age to offer routine HIV testing in children?				
<6 months	73.7	86.0	0.26	79.0
6–18 months	12.3	9.3		11.0
>18 months	14.0	4.7		10.0
Who should propose HIV testing to children <18 months?				
Physician	21.7	6.7	0.01	15.2
Midwife or nurse	10.0	11.1		10.5
Any health staff	68.3	82.2		74.3
Felt able to propose HIV testing to children <6 months	67.2	67.5	0.98	67.3
Which service should propose HIV testing for children <6 months?				
Pediatric consultation	40.7	22.7	0.03	33.0
Weighing and immunization	47.5	72.7		58.3
All pediatric services	11.9	4.5		8.7
Would accept that their own child be tested for HIV	84.0	81.3	0.75	82.9
Faced with a child suspected to be HIV infected, to whom would suggest the HIV test?				
To child alone	10.2	0.0	0.01	5.8
Mother alone	13.6	20.5		16.5
Mother and child	22.0	6.8		15.5
Whole family	4.2	70.5		61.2
None	0.0	2.3		1.0
Would like to be more involved in infant HIV testing	70.0	71.1	0.90	70.5
Felt a need to be trained for HIV testing	89.7	95.3	0.46	92.1
Professional activities related to the HIV care				
Pre and post-test counselling	95.6	95.8	0.72	95.7
Consultation and drug prescription	4.4	4.2		4.3
Performing any activity related to HIV testing	76.7	40.0	<10 ⁻³	61.0
Referral of patients for HIV screening	67.8	54.5	0.17	62.1
Referral of HIV-infected patients for care	83.9	53.8	<10 ⁻³	71.6
Screening of children <6 months	48.3	22.2	0.01	37.1
Already proposed an HIV test to an adult	86.7	71.1	0.04	80.0
Already proposed an HIV test to a child	85.0	68.9	0.04	78.1
Performed an HIV test without consent				
No	75.0	86.4	0.05	79.8
Yes	11.7	0.0		6.7
Refused to answer	13.3	13.6	—	13.5

weighing or immunization services ($P = 0.001$); in addition, 12% of pediatric care staff declared that he (she) had performed or prescribed an HIV test at least once to a patient without his consent versus none in the immunization clinics ($P = 0.05$).

There was no statistical difference between physicians, nurses, and midwives or other staff in attitudes toward infant HIV testing according to their initial training. Although 14% of physicians faced with a child suspected to be HIV infected would suggest to perform the HIV test only to the child, 8% of nurses or midwives and no social workers and counsellors

would do so. Similarly, 75% of social workers and counsellors would offer the HIV test to the whole family versus only 46% of physicians ($P = 0.01$) (Table 3).

Finally more than 1 physician of 10 declared having prescribed an HIV test to a patient without his (her) formal consent versus 4% of nurses or midwives and 3% of social workers ($P = 0.74$).

DISCUSSION

Our study took place in Abidjan, Côte d'Ivoire, and assessed the baseline attitudes and practices of HCW toward

TABLE 3. Health Staff Attitudes and Practices Towards Infant HIV Screening According to Their Initial Occupational Training: ANRS 12165 Pedi-Test Project, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2008

Attitudes Toward Infant HIV Testing	Caregiver/Social				P	All (n = 105)
	Physician % (n = 28)	Nurse/Midwife % (n = 25)	Worker/Counsellor % (n = 32)	Others % (n = 20)		
Experienced difficulties in offering an HIV test	14.3	20.0	17.4	30.8	0.65	19.0
Felt that it was important to propose HIV testing to children	96.4	100.0	93.8	95.0	0.93	96.2
What would be the ideal age to offer the routine HIV testing? children?						
<6 months	70.4	75.0	90.0	78.9	0.41	79.0
6–18 months	11.1	16.7	3.3	15.8		11.0
>18 months	18.5	8.3	6.7	5.3		10.0
Who should propose HIV testing to children <18 months?						
Physician	25.0	4.0	12.5	20.0	0.24	15.2
Midwife or nurse	14.3	8.0	6.3	15.0		10.5
Any health staff	60.7	88.0	81.3	65.0		74.3
Felt able to propose HIV testing to children <6 months	82.1	59.1	72.4	47.4	0.06	67.3
Which service should propose the HIV testing for children <6 months?						
Pediatric consultation	40.7	28.0	32.3	30.0	0.78	33.0
Weighing and immunization	48.1	60.0	64.5	60.0		58.3
All pediatric services	11.1	12.0	3.2	10.0		8.7
Would accept that their own children be tested for HIV	87.5	72.2	86.4	83.3	0.42	82.9
Faced with a child suspected to be HIV-infected, to whom would you offer an HIV test?						
Child alone	14.3	8.0	0.0	0.0	0.01	5.8
Mother alone	3.6	24.0	18.8	22.2		16.5
Mother and child	35.7	8.0	6.3	11.1		15.5
The whole family	46.4	56.0	75.0	66.7		61.2
None	0.0	4.0	0.0	0.0		1.0
Would like to be more involved in infant HIV testing	75.0	60.0	71.9	75.0	0.61	70.5
Felt a need to be trained for HIV testing	85.2	100.0	90.0	94.7	0.23	92.1
Professional activities related to HIV care						
Pre and post-test counselling	100.0	93.3	100.0	83.3	0.04	95.7
Consultation and drug prescription	0.0	6.7	0.0	16.7		4.3
Performing any activity related to HIV testing	92.9	40.0	40.6	75.0	<10 ⁻³	61.0
Referring patients for HIV screening	64.3	64.0	53.1	72.2	0.57	62.1
Referral of HIV infected patients for care	92.9	70.8	46.4	80.0	<10 ⁻³	71.6
Already faced with HIV testing of children <6 months	42.9	28.0	28.1	55.0	0.16	37.1
Difficulties facing HIV testing of children <6 months	n = 12	n = 5	n = 8	n = 10		N=35
Did not find it difficult	33.3	0.0	25.0	10.0	0.41	20.0
Found it difficult	66.7	100.0	75.0	90.0		80.0
Already proposed an HIV test to an adult	100.0	76.0	75.0	65.0	<10 ⁻³	80.0
Already proposed an HIV test to a child	96.4	72.0	75.0	65.0	0.02	78.1
Performed an HIV test without consent						
No	75.0	88.0	83.9	70.0	0.74	79.8
Yes	10.7	4.0	3.2	10.0		6.7
Refused to answer	14.3	8.0	12.9	20.0	—	13.5

HIV CT as a service that should be routinely offered to any infant in pediatric primary health care services. Our results can be viewed as reasonably representative because of the high response rate and the relative uniformity of the public health system in the city. The use of a standardised semiquantitative and self-administered questionnaire to be completed by each staff member within each health facility allowed us to minimize information bias. However, our quantitative study design did not allow us to explore in-depth some of the issues identified. Despite these limitations, this survey allowed us to identify interesting facts, attitudes, and practices of HCWs toward routine EID in 2008. Few studies have explored this topic so far, especially EID in Africa.^{12–14} To our knowledge, our study is the first one reported in West Africa.

In 2008, HIV CT among infants was not uncommon in both the pediatric wards and immunization services. But very few health workers had received specific training to do so and particularly primary HCWs compared with physicians. Health staff was generally favourable to EID, but 80% found it difficult, the main difficulties being the announcement of a positive HIV test result. Less than two-thirds of pediatric staff had worked already on an activity related to HIV EID. Although almost all HCWs perceived the importance of HIV testing among children, less than 70% felt able to offer it to a child <6 months old. Insufficient training and skills of health workers on HIV testing seemed to be one of the obstacles to the implementation of routine HIV EID in this group of HCWs. With this respect, our results were similar to those observed in Uganda, where the main reason of underoffering HIV testing was a lack of knowledge and skills on HIV among health staff.¹² In South Africa, negative staff attitudes, missed testing opportunities in health care facilities, and provider difficulties with pediatric counselling and venipuncture seemed as main facility-related barriers to the EID.¹⁴ In Burkina Faso, the main difficulty of health staff was the announcement of the HIV tests result to pregnant women.¹⁵ In Botswana, providers of HIV services reported also discomfort with their knowledge and skills although 84% believed HIV testing should be routinely offered.¹⁶

All HCWs interviewed were generally favourable to EID. Although we did not report any significant differences regarding attitudes toward HIV EID by initial training, inadequate practices were more frequently described among physicians compared to other HCWs. Indeed, midwives and counsellors would offer significantly more HIV testing for the whole family if the child was suspected to be infected than physicians. In addition, 10% of physicians reported to perform an HIV test without consent although it was reported by less than 4% of nurses and counsellors. Altogether, we highlighted that the proposal of HIV testing was significantly associated with the type of activity and the initial training, suggesting that EID is still viewed as a vertical program. Although we were not able to further investigate the reasons behind these improper practices, we hypothesized that they were not due to a lack of training but rather to the fact that physicians are generally overloaded and thus are not the best HIV CT providers. In Vietnam, the fragmentation of the health care system into specialized vertical pillars, including a vertical program for HIV/AIDS seemed as a major obstacle to provide a continuum

of care between PMTCT and HIV care in children.¹⁷ One of the solutions to enhance an appropriate proposal for EID could thus be the delegation of HIV CT activities to lay counsellors and the decentralization of CT services to the primary care level.¹⁸ Indeed, this task shifting resulted in an increased access to HIV services with good program outcomes despite staff shortages in Malawi.¹⁹

In conclusion, our survey on attitudes and practices highlighted that in Abidjan, awareness of HCWs on the issue of pediatric HIV screening and the delegation of this task to the primary care level particularly to nursing staff and counsellors is a priority to improve appropriate access to EID with early ART for HIV-infected children. This is likely to be true in many other areas of West Africa.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to warmly thank all the children and their families involved in this survey, the PEDITEST ANRS 12165 Study Group in Abidjan, Côte d'Ivoire. Special thanks to the directors of the Urban Health Facility of Abobo Avocatier and the General Hospitals of Bonoua, Koumassi and Port Bouet. Special thanks to S. Desmonde (ISPED) and L. Quinty (ANRS).

REFERENCES

- UNAIDS. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic*. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2010.
- Newell ML, Coovadia H, Cortina Borja M, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364:1236–1243.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2233–2244.
- World Health Organisation. *Report of the WHO Technical Reference Group, Paediatric HIV/ART Care Guideline Group Meeting. Revised Treatment Recommendations for Infants*. Geneva, Switzerland: WHO; April 10–11, 2008.
- World Health Organisation. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Recommendations for a Public Health Approach*. Revision 2010. Geneva, Switzerland: WHO; July 2010.
- World Health Organisation, UNAIDS, UNICEF. *Towards Universal Access. Scaling up Priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector. Progress Report 2009*. Geneva, Switzerland: WHO, UNAIDS, UNICEF; 2009.
- Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA*. 2007;298:1888–1899.
- Davies MA, Keiser O, Technau K, et al. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: The IeDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J*. 2009;99:730–737.
- Anaky MF, Duvignac J, Wemin L, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cote d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ*. 2010;88:490–499.
- Kellerman S, Essajee S. HIV testing for children in resource-limited settings: what are we waiting for? *PLoS Med*. 2010;7:e1000285.
- Leroy V, Brou H, Oga M, et al, eds. Family acceptability of pediatric HIV counseling and testing offered routinely during postnatal care for children under 6 months of age, in 2008, Abidjan, Côte d'Ivoire. The Project PEDI-TEST ANRS 12165. Presented at: Int AIDS Conference; 2009 July 19–23; Cape Town, South Africa. Abstract TUPED104.
- Mungherera M, van der Straten A, Hall T, et al. HIV/AIDS-related attitudes and practices of hospital-based health workers in Kampala, Uganda. *AIDS*. 1997;11(suppl 1):S79–S85.
- Nuwagaba-Biribonwoha H, Mayon-White RT, Okong P, et al. Challenges faced by health workers in implementing the prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) programme in Uganda. *J Public Health (Oxf)*. 2007;29:269–274.

14. Yeap AD, Hamilton R, Charalambous S, et al. Factors influencing uptake of HIV care and treatment among children in South Africa - a qualitative study of caregivers and clinic staff. *AIDS Care*. 2010;22:1101–1107.
15. Cartoux M, Rouamba O, Meda N, et al. Attitudes to counseling related to HIV infection screening in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso [in French]. *Sante*. 1996;6:7–10.
16. Creek T, Ntuny R, Mazhani L, et al. Factors associated with low early uptake of a national program to prevent mother to child transmission of HIV (PMTCT): results of a survey of mothers and providers, Botswana, 2003. *AIDS Behav*. 2007.
17. Nguyen TA, Oosterhoff P, Pham YN, et al. Health workers' views on quality of prevention of mother-to-child transmission and postnatal care for HIV-infected women and their children. *Hum Resour Health*. 2009;7:39.
18. De Baets AJ, Sifovo S, Pazvakavambwa IE. Early identification and care of HIV-exposed and HIV-infected children in rural Africa: the role of primary health care centers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:230–232.
19. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1413–1420.

AU2

Universal HIV Screening at Postnatal Points of Care: Which Public Health Approach for Early Infant Diagnosis in Africa? The Côte d'Ivoire Case Study.

Ndondoki C.¹, Brou H.², Timité-Konan M.^{2,3}, Oga MAC.²

Amani-Bosse C.², Menan H.^{2,4}

Aka-Dago-Akribi H.⁵, Ekouévi DK.^{1,2}, Leroy V.¹

1. Inserm, U897, Centre de Recherche Epidémiologie et Biostatistique, Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Bordeaux Victor Segalen, Bordeaux, France.
2. Programme PACCI, Projet Pedi-Test ANRS 12165, Abidjan, Côte d'Ivoire.
3. Service de Pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire.
4. Laboratoire de Virologie du CeDRes, Abidjan, Côte d'Ivoire.
5. Département de Psychologie, Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Short title: Acceptability of routine HIV screening in infants

This study had been partially reported at the International AIDS Conference, in Cape Town, South Africa. July 19-23 2009. Abstract TUPED104.

Corresponding author:

Valériane Leroy

Inserm, Unité 897 Centre de Recherche Epidémiologie et Biostatistique, Bordeaux France
Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université V. Segalen
Bordeaux 2, Bordeaux, France.

Case 11, 146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex

France

Email : Valeriane.Leroy@isped.u-bordeaux2.fr

Web : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>

Manuscript: 4048 words

Abstract: 300 words

Number of figure: 1

Number of tables: 3

Number of references: 26

Submitted to PLoS Med : PMEDICINE-D-10-00737

Abstract

Background: Universal HIV pediatric screening offered at postnatal points of care (PPOC) is an entry point for early infant diagnosis (EID) and family care. We assessed the parents' acceptability of this approach in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods: In this cross-sectional study, trained counselors have offered systematic HIV screening to all children aged 6-26 weeks at PPOC in three community health centers with existing access to HAART during 2008, as well as their parents/caregivers. HIV-testing acceptability was measured for parents and children. Rapid HIV tests were used for parents. In accordance with the Ivorian Ethical Committee requirements for children who included in clinical research studies, the real-time PCR was performed for HIV-exposed children of whom both parents consented. Free HIV care was offered to those found HIV-infected.

Findings: We offered 3,013 HIV screening for children and their 2,986 mothers. While 1,731 mothers (58%) accepted the principle of EID, only 447 infants had consent provided by both parents (15%; 95% confidence interval (CI): [14%-16%]). Overall, 1,817 mothers (61%) accepted their own HIV test, whose 81 were HIV-infected (4.5%; 95% CI: [3.5%-5.4%]). Among the 81 HIV-exposed children, 42 (52%) had consent provided by both parents and were tested: five were HIV-infected (11.9%; 95% CI: [2.1%-21.7%]). Only 46 fathers (2%) came for their child screening. Acceptance by both parents of EID was strongly correlated with the prenatal self-reported HIV status: HIV-infected mothers were six times more likely to accept EID than mothers reported unknown or negative prenatal HIV status (aOR: 5.9; 95% CI: [3.3-10.6], $p=0.0001$).

Conclusions: Although the principle of infant screening was moderately accepted among mothers, fathers' involvement was very low. Our results highlight the importance of antenatal HIV screening and the need for involving fathers and improving the follow-up of children issued from PMTCT programs in low HIV prevalence countries.

Key words: HIV infection, Early infant testing, infant, primary health care, acceptability, West Africa, prevention-of-mother-child-transmission.

Introduction

The proportion of pregnant women tested for HIV in low-and middle-income countries was 26 % in 2009. Close to 53% of HIV infected pregnant women and 35% of their infants received antiretroviral (ARVs) for prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT). [1].

Despite the efficacy of interventions for PMTCT, the HIV pediatric epidemic is still growing in the world, and 90% of HIV infected children living in Africa. At the end of 2009, an estimated 370000 children [220000 - 520000] in the world contracted HIV during the perinatal and breastfeeding period. [2]. Early and high mortality is observed among HIV infected children; without antiretroviral therapy, up to 50% of them will die before their second birthday [3]. But, children are less likely to receive antiretroviral therapy than the population at large. In 2009, among the 1.27 million children currently estimated in need of treatment in low income countries, 28% had access to antiretroviral treatment (versus 37% in adults) [2]; these children represent only 7% of people receiving antiretroviral therapy worldwide [1].

In 2008, the WHO recommended universal early antiretroviral treatment for HIV-infected children aged less than 12 months to improve their survival, irrespective of clinical status or their symptomatology [4, 5]. In 2010, these guidelines were revised to include therapy for all children less than 24 months of age [6]. To improve early access to pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings, it is crucial to assess public health strategies for early infant diagnosis (EID) among HIV-infected children before 24 months of age.

While adult HIV counseling and testing practices have been scaled up in low income countries, the routine offering of HIV testing to pediatric patients in such settings often occurs too late [1, 7, 8]. Only 6% of infant born to HIV infected mothers had access to EID in 2009 [1]. The EID including both children exposed and not exposed to PMTCT interventions, is the main operational challenge in Africa [9]. EID requires active investment in key areas such as training and support for providers, improvement of laboratory tools and referral networks. The use of dried blood spot (DBS) specimens collected on filter paper can improve testing networks for early infant diagnosis as in south Africa, but still need to be generalized in many African countries [10].

However, it is also important to understand how to efficiently reach all HIV exposed children. The feasibility of routine early HIV testing for infants as a public health strategy is highly conditioned by its social and family acceptability. Few studies have explored public health strategies to identify perinatally HIV-exposed children among pediatric populations in high HIV prevalence settings in Eastern and South Africa [11-13].

In Côte d'Ivoire, the HIV prevalence among pregnant women was 3.4% in 2009 [1]. Close to 85% of pregnant women were engaged in prenatal care and 57% of them delivered their infants

at hospital [3]; 47% were HIV tested during gestation [1,2], The availability of antiretroviral for PMTCT was estimated to 54% for HIV infected pregnant women and 33% of children born to HIV infected mothers received ARVs prophylaxis at birth [1,2]. Close to 6% of children received antiretroviral therapy in 2009 [2]. The HIV testing is part of standard-of-care, for both adults and children. The DBS collected on filter paper was used as national strategy for children screening since 2008. Within this context, the PEDI-TEST Project ANRS 12165 aims to evaluate the parental acceptance of early HIV diagnosis of infant between 6 to 26 weeks, at postnatal points of care (PPOC) in Abidjan, Côte d'Ivoire

Methods

Ethics statement

The study was approved by the Ivorian ethical committee (March 2008). The National Ethics Committee, in reference to the law of the civil code n°70-453 of 3 August 1970 on minorities in Cote d'Ivoire, specified that "the HIV testing and care for children who are enrolled into any clinical research study be conditioned by mutual and written informed consent of their father and mother."

Study design and patients

The PEDI-TEST ANRS 12165 Study was a cross-sectional evaluation of the family acceptance of routine HIV pediatric counseling and testing (CT) as the entry point of a family screening strategy. The study was conducted at three community health facilities (General Hospital of Bonoua, Urban Health Facility of Koumassi and Urban Health Facility of Abobo Avocatier) in Abidjan, Ivory Coast. Since 2004, those health centers have offered a comprehensive HIV/AIDS care and treatment program, including HIV voluntary counseling and testing services, PMTCT services, and antiretroviral treatment for children and adults infected by HIV.

Any child aged 6-26 weeks attending postnatal care at pediatric services (immunization, weighing and consultation) in these three centers, was eligible for this study with four sequential contacts over a three-month period. Parents/caregivers (mother, father, caregiver or legal guardian) of such children were also eligible for the study.

At the first contact, trained counselors offered systematic early infant diagnosis to index child and HIV CT to their mother/parents/caregiver. Counselors translated and explained the study information sheet in mother tongue when women were not able to read and write in French. The process of HIV testing method, return appointments, and provision of results was explained by trained counselors to each caregiver who agreed to participate to the study. The HIV test was

performed for mothers who accepted their own test. Each mother was encouraged to discuss about the infant testing with the child's father or legal guardian before accepting infant HIV testing. Mothers returned at home with the study information sheet and the consent form, in order to present them to their partners or child's legal guardian.

At the second contact two weeks later, the mother result was disclosed with confidentiality to her. We collected parental consent for EID independently of the HIV mother status. We performed HIV testing for all infants for whom both mother and father (or legal guardian) had given written informed consent, as required by the Ivorian Ethical Committee.

Real-time PCR was performed in HIV-exposed infants (defined by a positive rapid test) [16], while adults underwent rapid HIV testing using two parallel assays (Determine® + Genie II®). The child PCR result was disclosed with confidentiality to parents at the third contact (four weeks after the HIV testing), and children found to be HIV-infected were referred to the pediatric HIV care program. At the pediatric HIV centre (the fourth contact), free HIV care was offered. The transport cost was supported by the project.

Data collection

Standardized structured questionnaires were used at the first contact, to collect information on formal mother acceptance of EID, then on parents'/caregivers' acceptance of HIV testing for both their infants and themselves. Parents/caregivers were asked about their socio-demographic characteristics, prior experiences with HIV testing and PMTCT services, how they felt about the option of infant testing, and reasons for accepting or declining infant testing.

Sub-samples of parents who refused and accepted infant HIV testing were interviewed at each pediatric health centers by a public health sociologist, using a semi-directive grid tool to further understand the local interpretation of the acceptability of HIV testing in children, the mother's perceptions of EID, the reasons for accepting or refusing HIV testing for their infant, and the constraints and difficulties related to the HIV early infant diagnosis.

Data analysis

All children whose parents/caregivers received a proposal for a pediatric HIV CT were included in the analysis. First, descriptive baseline characteristics of children and caregivers were analyzed. Next, five outcomes were analyzed: 1) maternal acceptance of infant HIV-testing (defined as the formal mother's consent only; 2) adequate parent's acceptance of infant HIV testing (requiring both parents' signed informed consent: acceptance was deduced from the number of returned informed signed consent); 3) mother's and 4) father's formal acceptance of their own HIV testing; 5) parent/caregiver acceptance of the notification (defined as the proportion of caregivers who returned for infant test results, among those HIV tested).

These proportions were expressed as percentages and reported with their 95% confidence interval.

Simple frequency distributions were calculated for responses collected from questionnaires. Associations between categorical variables were assessed using Pearson χ^2 test. Univariate and multivariate logistic regression was performed to explore the correlates of first the “maternal acceptance”, then “both parents acceptance”, of infant HIV testing. Independent variables were the clinical centre, the mother’s religion, ability to write, mode of live, self reported prenatal screening performed, self-reported prenatal status and the disclosure of their HIV status to their partners.

A subset of 2962 children with completed mothers’ informative records was used to perform it. For the adjusted analysis, we excluded variables with p-value >20% in univariate analysis. The final model was obtained using a backward-stepwise strategy with consideration for interaction and cofounding. The criterion for the statistical significance was set at α of 0.05. Statistical analysis was performed using SAS 9.1 (TS1M3).

The qualitative analysis of parental interviews was done thematically by an inductive approach.

Results

Characteristics of mothers and infants

From May to October 2008, among the 7,579 eligible children aged 6-26 weeks who attended to pediatric services (immunization, weighing and consultation) at the three community health centers, 3,013 children born to 2,986 mothers were offered HIV counseling and testing. At test offer, children had a median age of 3 months (inter-quartile range (IQR): 2-4 months), 27 were twins and 1520 (50.4%) were boys (Table 1). The reason of the first infant visit was immunization for 2434 children (80.8%), weighing for 529 (17.6%) and illness for 49 (1.6%). Mothers had a median age of 26 years (IQR: 22-30 years); 55.3% were married; 67.6% lived with their partners; 55.4% could write; and 62.0% were Christians (Table 1).

Maternal acceptance of infant HIV screening

Among the 2,986 mothers included in the study, 1731 (58.0%: 95% CI: [56.2%-59.7%]) gave their own consent for their child to be HIV tested (Figure 1). A total of 2,506 mothers (83.9%) wanted to get the consent of their partners before accepting the infant test and 51.5% thought that their partners would accept their infant HIV screening.

The table 2 presents the correlates of maternal acceptance of EID. Among the 55 mothers who have self-reported that they were HIV infected, 35 accepted the principle of EID for their children and 20 (36.4%) refused despite the knowledge of their status. Among the 20 mothers who refused the principle of EID despite the knowledge of their status, 18 (90%) self-reported that they had received ART for PMTCT.

In the univariate analysis, type of health facility, ability to write, being Christian, living alone, having been prenatally HIV tested, knowing her prenatal HIV status, and having disclosed her HIV prenatal status to her regular partner were independently associated with an increased maternal acceptance of infant HIV testing (Table 2). In the adjusted analysis, maternal acceptance of infant HIV testing was significantly lower in Muslim mothers and in mothers from the Abobo-Avocatier health facility, while the impact of other variables did not reach statistical significance.

Formal and adequate parental acceptance for the infant HIV screening

There was a marked decline in parental acceptance of infant HIV CT (Figure 1). Among the 2,986 mothers who were offered the HIV EID, only 1160 (38.8%) returned at the second contact for infant testing after discussion with their partner or legal tutor. Women who returned differ to those who not returned on religion and self-reporting of antenatal HIV status. Indeed, 44.4% of

Christian mothers were returned versus 28.4 of Muslim and 37.2% of animist ($p < 0.0001$); 61.8% of self-reported HIV mothers were returned versus 37.4% of self-reported uninfected mothers and 40.2% of mothers unknowing their HIV status ($p = 0.0006$).

Only 447 infants had a formal and adequate parental/caregiver authorization to be HIV tested (of whom 435 mothers presented the signed, written informed of their partners, and 12 mothers were single or widowed). The rate of the formal and adequate parental acceptance was estimated at 15.0% (95% CI: 13.7%-16.2%, Figure 1).

Correlates of adequate parent's acceptance of HIV infant testing are presented in Table 3.

In the univariate analysis, the adequate parental acceptance for HIV infant testing was not globally correlated with maternal knowledge of antenatal HIV status (14.6% versus 15.4%; OR: 0.9; 95% CI: [0.8-1.2]). However, mothers who self-reported as prenatally HIV-infected were significantly more likely to present formal parental consent to authorize infant HIV screening (45.5%) than mothers who self-reported as HIV-uninfected (13.7%) or as having unknown HIV status (15.4%), ($p = 0.0001$). Final adequate parental acceptance was not associated with the disclosure of maternal HIV status to partners. Infants of mothers attending the Koumassi health facility, infants of Muslim mothers, and infants of mothers living with partners or family had significantly lower adequate parent's acceptance rates than infants in other groups (Table 3).

In the adjusted analysis, the parental acceptance rate for HIV infant testing was strongly correlated with maternal self-reported prenatal HIV status: self-reported HIV-infected mothers were six times more likely to present the written and signed partner consent than mothers with self-reported unknown or negative prenatal HIV status (aOR: 5.9; 95% CI: 3.3-10.6, $p = 0.0001$). Being Muslim and attending the Koumassi health facility were also associated with a significantly lower acceptance rate, while attending the Bonoua health facility was associated with a significantly increased acceptance rate (Table 3).

Family acceptance of routine HIV testing through pediatric point of care and HIV prevalence results

In our study, we offered maternal HIV counseling and testing to the 2,986 mothers of the included children, as a postpartum HIV test. Among them, 2,370 (79.4%) have self-reported that they were previously HIV tested at pregnancy; 1,890 (63.3% of the 2,986 mothers) knew their HIV status; 55 mothers have self-reported that they were previously identified as HIV infected at pregnancy and 36 (65.4%) of them had received antiretroviral for PMTCT prophylaxis. Among

the 55 infants reported by their mother to be HIV-exposed, 26 children (47.2%) had already been HIV tested at six weeks of age.

Overall 1,817 mothers (60.9%; 95%CI: 59.1%-62.6%) accepted their postpartum HIV test and 81 were identified as HIV-infected (4.5%; 95% CI: 3.5%-5.4%). Among the 81 HIV infected mothers, 27 have previously self-reported that they were HIV infected, 15 were uninfected and 39 had an unknown HIV status.

A total of 46 fathers (1.5%) came to the health centers for infant testing, of whom 35 (76.1%; 95%CI: 63.8%-88.4%) accepted their own HIV testing, and 2 (5.7%; 95% CI: 0-13.4%) were HIV-infected.

HIV prevalence on children tested

Among the 81 HIV-exposed infants, 42 underwent HIV testing (51.8%). Of these infants, 25 (59.5%) had mothers who returned for infant HIV test results. Five of the 42 infants tested were infected (11.9%; 95% CI: [2.1%-21.7%]) and all were then included in the pediatric HIV care program.

Social determinants for accepting or refusing the early infant diagnosis

A subset of 35 parents with a postpartum HIV test result (of whom 15 uninfected mothers, 18 mothers with unknown HIV status and one discordant HIV-negative couple) were interviewed. Among them, 20 mothers (seven uninfected and 13 unknown status) and the discordant couple have accepted the HIV test of their infants. Reasons given for accepting testing were as follows: “for their infant health,” “to check her/his infant HIV status,” “to avoid HIV,” “to allow for early antiretroviral care if the infant test is positive,” and “to check the parent’s HIV status.” All participating parents considered the father to be the chief of the family, and stated that the father’s/couple’s agreement about HIV infant testing would ensure the further stability of the couple.

Parents who refused infant HIV testing, (eight HIV-uninfected and five HIV-unknown mothers) mentioned that they refused infant testing for the following reasons: “the infant is too young to have a blood sample,” “he looks healthy,” “he is not ill,” “this is not useful as parents are healthy,” “they do not want to know if he is HIV-infected,” and “it is useless to know as there is no means to take care of HIV-infected children.” Different perceptions were reported: Mothers felt guilty and responsible for their infants’ health, or felt the father should be the one to decide about HIV testing. They were afraid of the social stigma that might result if the child testing HIV-positive, and cited social risk for the mother, risk of mother and infant rejection by the father and the family, and additional costs for the mother to take care of her infant alone. They also raised

the fear of being unable to administer antiretroviral therapy, using statements including “afraid of not knowing how to give the antiretroviral treatment to her child” and “afraid of opportunistic infections and death.”

The main and common motivations of rejection or acceptance of EID were the “apparent good health of child” and the “special status accorded to the HIV infection”. But, although common, these reasons do not obey the same logic. Mothers who accepted the test because the “child was in good health” would like to be conservative and have believed that the result will be negative. When mothers refused the test because the “child was in good health”, they thought that where parents look healthy, it is unacceptable to propose EID for children. For example, “[...] Why to do its HIV test ... we (parents), are healthy and are asked to make HIV testing for children. I can not accept that”. For mothers who argue thus, overweight child is not only an indicator of good health but also guide the decision to do or not the HIV test. When the child has a shiny appearance, mothers are not interested to do the HIV test because they have not doubt about its probable HIV infection.

Parents who refused the EID do not accept the “special status accorded to the HIV infection” by health workers. They believe that this status have a negative impact on their perception of this disease. The “special status accorded to HIV infection” (unlike other diseases) increases the fears of parents and led mothers to refuse any intervention related to HIV/AIDS. Moreover, as those who accepted the pediatric HIV test, mothers who refused would like to be guide in their decisions by health workers. These excerpts from interviews further illustrate the thinking of respondents: “When my children are sick, the doctor is doing for them what he thinks good without question ... even when he asks, it is whether know if we can afford the medicine... but for HIV/AIDS, it still asks questions to afraid us ... we know nothing about, that's why we came to the hospital ... ”Miss F. 29 years, (refused EID, unknown HIV status, customary marriage).

Some parents who accepted the HIV EID, as those who refused, wondered about the need and necessity to have their consent before infant testing: “Why for other diseases, they are not asked if I want or I do not want to?... and then I hear about HIV/AIDS is long, it asks if I want or I will not, why does not the same and then it's only about HIV/AIDS we have questions. I think all of this is scary and when it is like that [...] people refuse and they are right. ”Miss C. 32 years (accepted EID, uninfected HIV status, customary marriage).

For these parents, if the formal consent is not usually required before treating other diseases, then no written consent should be required prior to any intervention in the case of HIV/AIDS. According to them, the procedure that subordinates the HIV infant diagnosis to the prior approval of his both parents, could explain the reluctance of some parents to accept it. In the opinion of respondents, it is the role of health professionals to do every effort to improve the health of the patient, and not ask its opinion to carry out the care required by the diagnosis. However, it is important to inform fathers on their infant if the HIV test result is positive.

Discussion

Limited access to early infant HIV diagnosis in resource-limited settings is a major barrier to the early antiretroviral treatment initiation that has been recommended since 2008 [5, 6, 9]. Many HIV-infected children are either never identified or are lost before they can be enrolled into care. Scaling up of HIV testing programs has many social and community implications in Africa. However, few studies have analyzed the acceptability of this public health strategy and social barriers to early infant diagnosis implementation. Despite the growing pediatric epidemic, there are still few programs for the implementation of routine HIV infant testing, and those that have been reported were conducted in high-prevalence settings [11-13]. Our study took place in Abidjan, Côte d'Ivoire, a setting with the highest estimated HIV seroprevalence in West Africa (3.4%), but with a low-intermediate HIV prevalence compared to other sites in Africa [14] and with poor coverage of PMTCT services [15]. As elsewhere in Africa, access to pediatric antiretroviral care occurs too late in Abidjan, with a median age of 63 months at antiretroviral treatment initiation [8]. In this context, we highlight the social difficulties in accessing early infant diagnosis in primary health care services.

Firstly, we report that, although the principle of routine infant HIV testing was accepted by 58% of the mothers before discussion with their partners, only 39% of mothers were returned at the second contact for infant test. This loss to follow-up and moderate rate of mother's acceptance could be explained by the mother's feeling of not being at risk of acute infection because of a recent negative test during gestation, or the denial of illness. In addition, the care of healthy children is not yet a habit in Africa. Blood samples in healthy infants are often misunderstood and not accepted by mothers.

Secondly, adequate parental acceptance of routine infant HIV testing is low, estimated to be only 15% at the community level. This low final parental acceptance rate seems mainly due to lack of formal paternal consent. The need for partner consent for infant testing was expressed by more than 80% of mothers; after maternal discussion with partners, only 15% of infants had HIV testing formally authorized by both parents. This highlights the key role of infant fathers in decision-making related to family health, an apparently incontrovertible social value in Côte d'Ivoire, in keeping with the statements of the Ivoirian National Ethics Committee, and in reference to the law of the civil code n°70-453 of 3 August 1970 on minorities in Cote d'Ivoire. Paternal agreement was also a key element in mother/infant return for receipt of test results and in subsequent access of antiretroviral treatment for HIV-infected children.

The issue of parental informed consent is complex, but crucial to improve uptake of infant HIV testing and cares. In our study, although written informed consent from fathers or legal tutors was required in a population in which 45% of women were unable to write, the parental acceptance of EID was not differing by the maternal ability to write, adjusted to others variables ($p=0.4$). The active father's refusal was not explored, and we did not assess the ability of mothers to explain the EID or the consent form to their partners. Additionally, written informed consents were not signed at the hospital, in front of the physician to insure that mothers and fathers have a good understanding of EID before acceptance. Only 1.5% of fathers came to the health centers for infant testing, but these fathers demonstrated high uptake of their own HIV testing. It is difficult to distinguish between the roles of partner refusal, maternal self-stigmatization, and other barriers to parental acceptance, and this needs further investigations. The question about the involvement of father's in HIV family cares in Africa remains open and did not be close without specific communication strategy for men.

We felt that in this prevalence context, an opt-out option to routinely perform the postnatal early HIV infant testing without any formal parent consent as it was proposed elsewhere in Africa [23], would not seem to be an option in this context because if the infant is found to be HIV-infected, this would require ideally the both parent adherence and thus awareness of their infant HIV status in order to accept to treat her/him. Indeed, the lack of parental, and particularly paternal, awareness about pediatric HIV services could be an important barrier to access to HIV treatment for children. The main difficulty would be to convince fathers to come at clinical centres. It is not easy to have the simultaneous agreement of the both parents. The main question is how to approach fathers without stigmatization and reject for mothers, or without dispute between the couple? That requires a good knowledge and practice of the familial HIV counselling and testing by the health workers and counsellors.

Best practices to communicate with men about HIV testing and to involve them in HIV family care in Africa remain crucial [20, 21]. In Uganda, to improve identification and treatment of HIV infected children, Baylor implemented a program in adult ART clinics entitled "Know Your Child's HIV Status". Within this campaign, a total of 4,737 people were HIV tested, of whom 92.1% were children [22]. That raises the possibility to improve infant testing strategies by enrolment of a network of adults, especially fathers.

Thirdly, adequate parental acceptance of infant HIV testing was significantly higher among mothers who self-reported as HIV-infected prenatally, compared to mothers who reported themselves as HIV-uninfected or with unknown HIV status prenatally. HIV-infected mothers informed prenatally of their HIV-status were probably more aware about interventions for PMTCT and better prepared to accept the postnatal infant testing. In addition, reasons for refusing HIV testing were highly correlated with lack of knowledge of PMTCT interventions among HIV-negative or HIV-unknowing mothers [17,18,19]. These findings prove the

importance and the role of HIV CT in maternity clinics to improve both the coverage of prenatal HIV testing and the community knowledge about pediatric HIV prevention and care. However, the real social impact of links between PMTCT programs and pediatric HIV programs should be explored through studies on the knowledge, attitudes and practices of mothers, fathers, community leaders and health staffs on this topic.

Infant HIV testing programs in many countries may improve the identification of HIV-infected infants, and should be considered in the context of the underlying HIV prevalence. In all countries, children who are hospitalized represent an opportunity for routine HIV testing. In the high-prevalence setting of Lusaka, Zambia, the routine offer of HIV testing to hospitalized pediatric inpatients identified large numbers of HIV infected children [11]: among 17,003 hospitalized pediatric inpatients, HIV testing was accepted by 87% of caretakers of children not previously tested. The highest testing rates were found among children <12 months of age and symptomatic. Similarly, at the Mulago Hospital in Uganda, caretakers agreed to HIV testing for 92.8% of 9687 hospitalized children. Overall HIV prevalence among these children was 12.4%, and was highest on the nutrition ward (30.8%) and in those children who had a CD4 percentage <20% [17]. HIV-testing for hospitalized children and their caretakers could identify a significant number of HIV infected children but more than half of the children had advanced HIV disease and therefore late access to antiretroviral care. In our study, children from the primary health services were mainly asymptomatic (98%), so we could not access the acceptance rate among those with symptomatic HIV disease.

Acceptance of HIV testing of infants with unknown HIV-exposure status in our study was 52% for mother and 15% for both parents. This is much lower than that observed in other higher-prevalence settings. In KwaZulu Natal, South Africa, where the HIV prevalence rate is approximately 39% among pregnant women and the PMTCT coverage up to 95%, the routine HIV testing of all infants at immunization clinics was found to be acceptable and feasible as a means for early identification of HIV-infected infants [12]. Of 646 mothers bringing infants for immunization, 90.4% accepted infant HIV testing, and 56.8% of these subsequently returned for results. This difference with our findings could be explained by the gap between the two countries in HIV prevalence, PMTCT coverage and legal requirements on children testing.

The proactive HIV testing of infants known to be HIV-exposed would probably be most efficient in countries where the PMTCT coverage is high. However, the uptake of HIV postnatal testing remains low even in these settings. Parental attitudes need to be taken into account to ensure the success of HIV testing for children and their caregivers. In the United Kingdom, 73% of known HIV-infected mothers did not accept an offer of HIV testing for their infants. Primary reasons for testing refusal included the perception that a well child can not be infected with HIV, the fear of disclosure to others, and the fear of feeling guilty if the child was found to be positive

[18]. Similarly, in Blantyre, Malawi, uptake of testing was lower than expected, with only 49% of known HIV-infected mothers presenting for infant testing at six weeks postpartum. Barrier to testing in this setting included poverty (lack of money for transport to primary health care clinic), stigma, especially when mothers had not disclosed her status, problems with identifying exposure status due to disconnects between mother and infant health records, and lack of awareness of infant testing and treatment availability in the community [19].

In 2008, the links between PMTCT programs, infant testing programs and pediatric HIV programs were not effective because of poor referral systems [15]. The necessity to improve them is evident. In our study, the rate of effective 6-weeks infant testing remained low even among self-reported HIV exposed children. Indeed, among the HIV-exposed infants self-reported by their mothers, the coverage rate of early infant diagnosis was 47% at baseline. After the implementation of the routine testing proposal, the coverage of EID rose only to 52% in HIV exposed-infants. This 5% increase in the coverage rate is useful, but remains insufficient to ensure widespread access to early pediatric HIV care in our low-intermediate prevalence setting. In addition, despite improvement in infant testing coverage, many women and children were lost to follow-up between HIV testing and receipt of test results. These results are similar to those reported in high-prevalence settings. In Tanzania, the implementation of an early infant diagnosis pilot program showed that among the 510 HIV-exposed infants identified from health facilities, 87% of caregivers accepted infant testing, of whom 55% returned to receive PCR test results [13]. This is also similar to the 57% reported in South Africa [12].

In addition, data are needed to inform how HIV referral systems could improve identification of HIV-exposed and HIV-infected infants. Indeed, the referrals between PMTCT programs, HIV testing programs and pediatric care centers are often limited by lack of notification and poor health information systems. In Malawi, challenges identified with this system included incompatible patient identification schema, cumbersome documentation methods, and lack of systematic collaboration among programs, resulting in difficulty identifying and tracing patients. Referral procedures are variable among each health system, and staff is not usually trained on this topic in Abidjan [26]. The need of insuring infant tractability by electronic identification schema should be promoted to guarantee best clinical practices for early HIV infant diagnosis. In Mozambique, improving the health system information by an electronically network (Expedited Results System) between remote districts and two central laboratories has reduced the delay in returning EID results and thus treatment initiation of HIV infected children. This system contributed to a 60% increase in HIV infected children enrolling in ART.

Finally, among the 3,013 infant offered HIV testing in our study, 81 were found to be HIV exposed (2.7%) and five (12% of those tested) were identified as HIV-infected and subsequently

treated. This very high prevalence on children compared to adult (3.4%) shows the necessity to better organize the early identification of HIV exposed children in Cote d'Ivoire. It will be possible through improvement of links between six complementary and parallel programs: PMTCT, HIV pediatric care, HIV adult care, laboratories, health system information and community outreach programs.

However, the question of cost-effectiveness of infant routine HIV testing in low and medium HIV prevalence countries is important to explore. Screening infants with rapid HIV testing before DNA-PCR, as we did in our study, was shown to be cost-effective in infants aged three months or older in Uganda. Incorporating rapid HIV tests into early infant testing programs could improve cost-effectiveness and reduce program costs [24].

In conclusion, the implementation of the routine HIV testing of asymptomatic infants attending primary health care services in Abidjan was poorly accepted at the community level in 2008. The lack of involvement of the fathers, who represent the social and financial authority, appears as the main weakness of this public health strategy.

The successful identification of HIV-infected children requires each mother-infant pair go through a critical pathway, including prenatal maternal HIV testing, post-test counseling, adherence to PMTCT interventions, and postnatal infant diagnosis with receipt of infant test results. In this evaluation of a routine infant HIV testing program in Abidjan, Côte d'Ivoire, key challenges included the large proportion of parents, especially fathers, not accepting infant testing, and the large proportion of caregivers not returning for test results. Patterns of parental consent need to be understood in specific settings, in the context of local HIV prevalence and HIV care practices. In the low-prevalence context of Côte d'Ivoire, routine infant HIV testing at immunization clinics was not efficient in targeting HIV infected children because of the small number of HIV-infected children. Therefore, an active linkage between PMTCT services and postnatal points of care should be improved to target more specifically the truly HIV-exposed children, to promote early diagnosis of all infected infants. Community mobilization and awareness by health staff about pediatric HIV screening is urgently needed to maximize PMTCT coverage, postnatal diagnosis and roll-out access to pediatric antiretroviral therapy in West Africa.

To improve EID parental acceptance, it is important to develop a community outreach program on children and HIV, including HIV prevention, voluntary counselling and testing for fathers and mothers with children less than five years, and target EID for any exposed children. But it is important to insure that antiretroviral treatment (including PMTCT) for adults and children is available in the community or district level. Also, in the context of HIV paediatric elimination campaign, one might consider merging of this HIV community outreach program with the immunization program campaign for children under five years. The advantage of such public health program would be the pooling of expertise at the health system, the possibility of reaching

almost all target population of children under 5 years and the reduction of direct costs. But the feasibility and acceptability of this intervention would be discussed and tested in pilot intervention.

Acknowledgements

We would like to warmly thank all the children and their family involved in this study, the whole PEDITEST ANRS 12165 Study Group in Abidjan, Côte d'Ivoire, and Andrea Ciaranello (Massachusetts General Hospital) for her helpful reading of the manuscript. Special thanks to the directors of the Urban Health Facility of Abobo Avocatier, and the General Hospitals of Bonoua, Koumassi and Port Bouet. The primary sponsor of the PEDITEST ANRS 12165 Study was the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales (ANRS). C. Ndondonki is doctoral fellow of the French charity SIDACTION. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

No conflict of interest to declare.

References

1. World Health Organisation, UNAIDS, Unicef. **Towards Universal Access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report 2009.** In. Geneva: WHO, UNAIDS, Unicef; 2009:162p. .
2. UNAIDS, WHO. **2009 AIDS epidemic update.** In. Geneva: UNAIDS; 2009.
3. Newell ML, Coovadia H, Cortina Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, al. e. **Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis.** *Lancet* 2004,364:1236-1243.
4. 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* 2008,359:2233-2244.
5. World Health Organisation. **Report of the WHO Technical Reference Group, Paediatric HIV/ART Care Guideline Group Meeting. Revised treatment recommendations for infants.** In. Geneva: WHO; 2008:41p.
6. World Health Organisation. **Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Revision 2010.** In. Geneva: WHO; 2010:206.
7. 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* 2007,298:1888-1899.
8. Anaky MF, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Toure S, *et al.* **Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cote d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme.** *Bull World Health Organ* 2010,88:490-499.
9. Kellerman S, Essajee S. **HIV Testing for Children in Resource-Limited Settings: What Are We Waiting For? - art. no. e1000285.** *Plos Medicine* 2010,7:285-285.
10. Penazzato M, Crowley S. **What is available for early infant diagnosis? Results from WHO survey 2008. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Abstract no. WEPEB269.** Cape Town, South Africa, July 2009.
11. Kankasa C, Carter RJ, Briggs N, Bulterys M, Chama E, Cooper ER, *et al.* **Routine offering of HIV testing to hospitalized pediatric patients at university teaching hospital, Lusaka, Zambia: acceptability and feasibility.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,51:202-208.
12. Rollins N, Mzolo S, Moodley T, Esterhuizen T, van Rooyen H. **Universal HIV testing of infants at immunization clinics: an acceptable and feasible approach for early infant diagnosis in high HIV prevalence settings.** *Aids* 2009,23:1851-1857.
13. Nuwagaba-Biribonwoha H, Werq-Semo B, Abdallah A, Cunningham A, Gamaliel JG, Mtunga S, *et al.* **Introducing a multi-site program for early diagnosis of HIV infection among HIV-exposed infants in Tanzania.** *BMC Pediatr* 2010,10:44.
14. Ministère de Lutte contre le SIDA, Statistique INdI. **Enquête sur les indicateurs du sida en Côte d'Ivoire (EIS-CI).** In. Abidjan 2007.
15. Stringer EM, Ekouevi DK, Coetzee D, Tih PM, Creek TL, Stinson K, *et al.* **Coverage of nevirapine-based services to prevent mother-to-child HIV transmission in 4 African countries.** *Jama* 2010,304:293-302.

16. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, *et al.* **Transfer and Evaluation of an Automated, Low-Cost Real-Time Reverse Transcription-PCR Test for Diagnosis and Monitoring of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a West African Resource-Limited Setting.** *J Clin Microbiol* 2005,43:2709-2717.
17. Wanyenze RK, Nawavvu C, Ouma J, Namale A, Colebunders R, Kamya MR. **Provider-initiated HIV testing for paediatric inpatients and their caretakers is feasible and acceptable.** *Trop Med Int Health*,15:113-119.
18. Eisenhut M, Kawsar M, Connan M, Balachandran T. **Why are HIV-positive mothers refusing to have their children screened for vertically transmitted HIV infection?** *Int J STD AIDS* 2009,20:506-507.
19. Dow A, Dube Q, Chirambo C.M, Moore M, Heyderman R, A VR. **Community based early infant testing and treatment: experience from Blantyre, Malawi** In: *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Abstract no. CDB098* International AIDS Society; 2009.
20. Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouévi D, Viho I, *et al.* **When do HIV-infected women disclose their HIV-status to their male partner and why? a study in a PMTCT programme, Abidjan.** *PLoS Med* 2007,4:e342.
21. Desgrees-du-Lou A, Brou H, Djohan G, Becquet R, Ekouevi DK, Zanou B, *et al.* **Beneficial Effects of Offering Prenatal HIV Counselling and Testing on Developing a HIV Preventive Attitude among Couples. Abidjan, 2002-2005.** *AIDS Behav* 2007.
22. Yesiga Tumushabe J, Bukoma P, Sebuliba I , W. Ochan, Kekitiinwa A. **“Know your child's HIV status campaign” - A strategy to increase child enrollment into care; lessons learned and challenges** In: *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Abstract no. WEPEB268* Cape Town: International AIDS Society; 2009.
23. Perez F, Zvandaziva C, Engelsmann B, Dabis F. **Acceptability of routine HIV testing ("opt-out") in antenatal services in two rural districts of Zimbabwe.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,41:514-520.
24. Menzies NA, Homsy J, Chang Pitter JY, Pitter C, Mermin J, Downing R, *et al.* **Cost-effectiveness of routine rapid human immunodeficiency virus antibody testing before DNA-PCR testing for early diagnosis of infants in resource-limited settings.** *Pediatr Infect Dis J* 2009,28:819-825.
25. Braun M, Kabue M, Chirwa M, Aetker L, Chitowe P, Eliya M, *et al.* **Challenges in pediatric HIV referral: evidence for PMTCT, infant diagnosis, and pediatric HIV clinic integration in Lilongwe, Malawi** In: *5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Abstract no. WEPEB218.* Cape Town: International AIDS Society; 2009.
26. Oga M, Brou H, Salmon E, Bosse-Amani C, Timité-Konan M, Leroy V. **Attitudes and practices of staff towards HIV testing in children less than six months routinely offered at health facilities in Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165 .** *Int AIDS Conference, Abstract TUPED132.* Cape Town, South Africa, July 19-23 2009.

Table 1: Children (n= 3013) and mothers (n=2986) characteristics at inclusion. PEDITEST ANRS 12165 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

Children characteristics	N (%)	Mothers characteristics	N (%)
Health facility		Health facility	
Abobo-Avocatier	947 (31.4)	Abobo-Avocatier	940 (31.5)
Bonoua	747 (24.8)	Bonoua	734 (24.6)
Koumassi	1319 (43.8)	Koumassi	1312 (43.9)
Sex		Can write	
Male	1520 (50.4)	Yes	1653 (55.4)
Female	1485 (49.3)	No	1333 (44.6)
Missing	8 (0.3)		
Breastfeeding since birth		Married	
Yes	2978 (98.8)	Yes	1650 (55.3)
No	34 (1.1)	No	1336 (44.7)
Missing	1 (0.1)		
Reason of the infant visit		Self-reported previous prenatal HIV screening	
Immunization	2435 (80.8)	Yes	2370 (79.4)
Weighing	529 (17.6)	No	616 (20.6)
Pediatric consultation	49 (1.6)		
Mother-reported previous HIV screening		Self-reported knowledge of their prenatal HIV status	
Yes	26 (0.9)	Unknown	1096 (36.7)
No	2978 (98.8)	Known	1890 (63.3)
Missing	9 (0.3)		
		Religion	
		Christian	1852 (62.0)
		Muslim	964 (32.3)
		Animist	170 (5.7)
		Mode of life	
		Alone	65 (2.2)
		With her partner	2018 (67.6)
		With her family/family in law	903 (30.2)

Table 2: Correlates of maternal acceptance (n=2962) of infant HIV testing (logistic regression).
 PEDITEST ANRS 12165 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008

Mother characteristics	Refusal (N=1238)			Acceptance (N=1724)			Univariate analysis			Adjusted analysis		
	N	%		N	%		OR	95%CI	p	aOR	95%CI	p
Centre												
Abobo Avocatier	540	57.8	393	42.1	1		1		<0.0001	1		<0.0001
HG Bonoua	309	42.4	420	57.6	1.9	[1.5-2.3]	1.7	[1.4-2.1]		1.7	[1.4-2.1]	
HG Koumassi	389	29.9	911	70.1	3.2	[2.7-3.8]	3.2	[2.6-3.8]		3.2	[2.6-3.8]	
Can write	657	40.1	980	59.9	1.2	[1.0-1.3]	1.0	[0.8-1.2]	0.04	1.0	[0.8-1.2]	0.9
Religion									0.04			0.006
Christian	742	40.2	1104	59.8	1		1			1		
Muslim	433	45.0	529	55.0	0.8	[0.7-0.9]	0.7	[0.6-0.9]		0.7	[0.6-0.9]	
Animist	63	40.9	91	59.1	0.9	[0.7-1.4]	1.1	[0.8-1.5]		1.1	[0.8-1.5]	
Mode of life									<0.0001			0.15
Alone	22	33.8	43	66.2	1		1			1		
With her partner	898	44.8	1105	55.2	0.6	[0.4-1.0]	0.7	[0.4-1.2]		0.7	[0.4-1.2]	
With her family/family in law	318	35.6	576	64.4	0.9	[0.5-1.5]	0.8	[0.5-1.4]		0.8	[0.5-1.4]	
Self-reported prenatal screening performed	774	38.8	1222	61.2	1.5	[1.2-1.7]			<0.0001			
Self-reported prenatal HIV status									<0.0001			0.54
Unknown	514	47.2	576	52.8	1		1			1		
Not infected	704	38.7	1113	61.3	1.4	[1.2-1.6]	0.9	[0.6-1.2]		0.9	[0.6-1.2]	
Infected	20	36.4	35	63.6	1.6	[0.9-2.7]	1.2	[0.6-2.2]		1.2	[0.6-2.2]	
Disclosure of maternal prenatal HIV status to her regular partner	646	38.2	1043	61.8	1.4	[1.2-1.6]	1.2	[0.8-1.6]	<0.0001	1.2	[0.8-1.6]	0.22

OR: Odds Ratio; aOR: Adjusted Odds Ratio.

Table 3: Correlates of adequate parental acceptance (n=2962) of infant HIV testing (logistic regression).
 PEDITEST ANRS 12165 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.

Mother characteristics	Refusal (N=2521)		Acceptance (N=441)		Univariate analysis			Adjusted analysis		
	N	%	N	%	OR	95%CI	p	aOR	95%CI	p
Health facility							<0.0001			<0.0001
Abobo Avocatier	793	84.7	143	15.3	1			1		
Bonoua	544	75.2	179	24.8	1.8	[1.4-2.3]		1.5	[1.2-1.9]	
Koumassi	1184	90.9	119	9.1	0.5	[0.4-0.7]		0.6	[0.4-0.7]	
Can write							0.02	1.1	[0.9-1.4]	0.4
1372	83.8	266	14.2	14.2	1.3	[1.0-1.5]				
Religion							<0.0001			<0.0001
Christian	1492	80.9	352	19.1	1			1		
Muslim	895	93.0	67	7.0	0.3	[0.2-0.4]		0.4	[0.3-0.5]	
Animist	134	85.9	22	14.1	0.7	[0.4-1.1]		0.6	[0.4-1.0]	
Mode of life							0.50			
Alone	52	80.0	13	20.0	1					
With her partner	1707	85.2	296	14.8	0.7	[0.4-1.3]				
With her family/family in law	762	85.2	132	14.8	0.7	[0.4-1.3]				
Knowledge of prenatal HIV status							0.56			
Unknown	924	84.6	168	15.4	1					
Known	1597	85.4	273	14.6	0.9	[0.8-1.2]				
Self-reported prenatal HIV status							<0.0001			<0.0001
Unknown	924	84.6	168	15.4	1			1		
Not infected	1567	86.3	248	13.7	0.9	[0.7-1.0]		0.9	[0.8-1.2]	
Infected	30	54.5	25	45.5	4.6	[2.6-7.9]		5.9	[3.3-10.6]	
Disclosure of maternal prenatal HIV status to her regular partner							0.51			
1443	85.5	245	14.5	14.5	0.9	[0.8-1.1]				

OR: Odds Ratio; aOR: Adjusted Odds Ratio

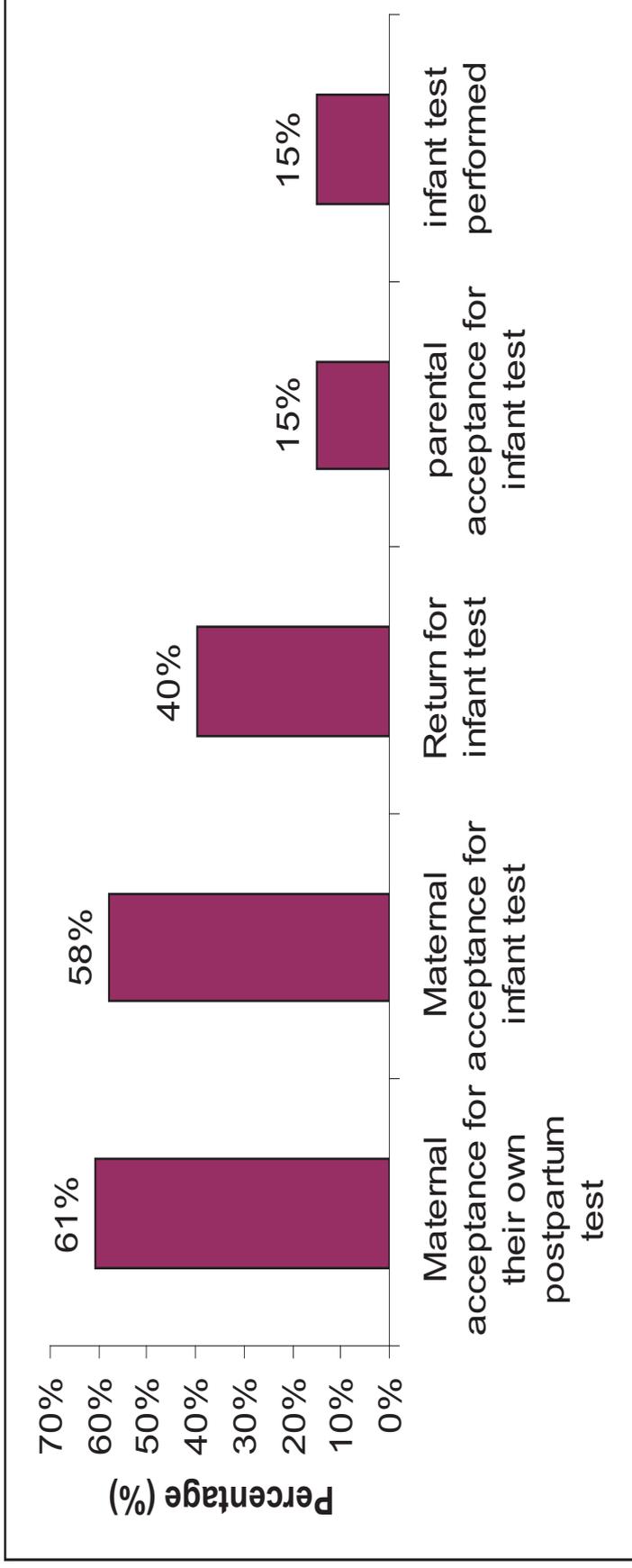


Figure 1: Rate of maternal acceptance and adequate acceptance by both parents of routine early infant HIV testing (N=3013). PEDITEST ANRS 12165 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.

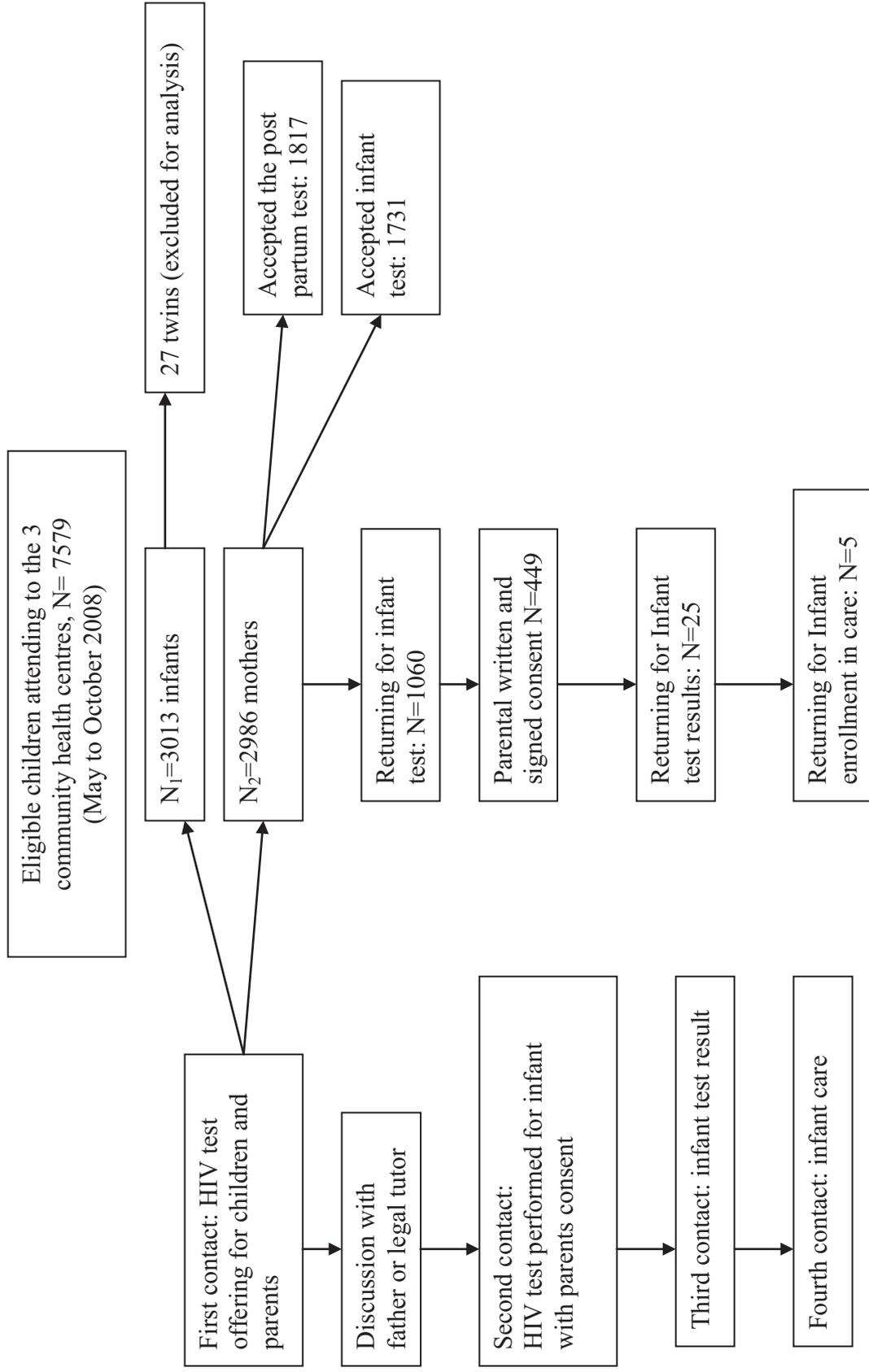


Figure 2: Cohort profile PEDITEST ANRS 12165 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2008.

Antiretroviral treatment (ART) response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) exposure in West Africa

Camille Ndongki ^{1,2}, Fatoumata Dicko ³, Patrick A Coffie ⁴, Didier K. Ekouevi ^{1,2,4}, Sacko Karamoko³, Addi Aka ⁵, Karen Malateste ^{1,2}, Tanoh Eboua ⁶, François Dabis ^{1,2}, Clarisse Amani-Bosse ⁷, Pety Toure ⁵, Valériane Leroy ^{1,2}
for the Pediatric leDEA West African Working Group*

1. Inserm U897, ISPED, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux France.
2. Université Bordeaux Segalen, ISPED, Centre Inserm, U897 – Epidémiologie – Biostatistiques, F-33000 Bordeaux, France
3. Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali.
4. leDEA Regional Center, PACCI, CHU de Treichville, Abidjan.
5. Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation (CePReF), Abidjan, Côte d'Ivoire.
6. CHU de Yopougon, Abidjan.
7. Centre MTCT plus, Abidjan, Côte d'Ivoire.

* See details in Appendix

Abstract: 199 words

Manuscript: 3212 words

Number of tables: 3

Number of figures: 2

Number of references: 32

Corresponding author

Camille Ndongki

Inserm, Unité 897 Centre de Recherche Epidémiologie et Biostatistique, Bordeaux France

Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Bordeaux 2, Bordeaux France

Case 11, 146 rue Leo Saignat 33076 Bordeaux Cedex France

Email : camille.ndondoki@isped.u-bordeaux2.fr

Web : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>

Abstract

Background:

We assessed the treatment failure of HIV-infected children at 12-month of antiretroviral treatment (ART) in the Paediatric leDEA West Africa Collaboration (pWADA) according to their past-exposure to antiretroviral for PMTCT.

Methods

We conducted a retrospective cohort study in children < 5 years at ART initiation between 2004 and 2009 in the pWADA cohort, in Bamako-Mali and Abidjan-Côte d'Ivoire. The 12-month Kaplan-Meier survival without treatment failure (clinical and immunological) was estimated.

Results:

Among the 1035 included children, 353 (34.1%) had a documented PMTCT exposure. Of these 73 (20.6%) were PMTCT-exposed and 61% of them were treated by protease inhibitor based-regimen. At 12-month of ART, the survival without treatment failure was 40.6% in the PMTCT-exposed group versus 25.2% in the not-exposed group, ($p = 0.02$).

In adjusted analysis, a PMTCT exposure was not significantly associated with the treatment failure ($p=0.3$). This event was correlated with immunosuppression (HR 1.7; 95% CI [1.2 – 2.4]; $p=0.001$), and AIDS clinical events (HR 1.7; 95% CI [1.1 – 2.7]; $p=0.001$) at ART initiation.

Discussion

Children exposed to PMTCT did not have a worse response to ART than others. Immunosuppression and AIDS clinical events appeared as the main factors associated with treatment failure in this operational context.

Key words: PMTCT, HIV, Children, Antiretroviral, West Africa

Introduction

At the end of 2010, an estimated number of 3.4 million of children were living with HIV in the world, of whom 3.1 million in Africa. Furthermore 390 000 children in the world were newly infected with HIV, 30% fewer than the peak of 590 000 of annual new infections observed in 2002. The most likely explanation was the scaling-up and effectiveness of interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) (1). Although their relative efficacy is well documented, PMTCT interventions including nevirapine (NVP) raise many questions on antiretroviral drugs resistances (2, 3) which could compromise the success of subsequent antiretroviral treatment (ART) of children. Indeed, NVP is the cornerstone of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) based ART, used in developing countries, in both adults and children. It has been incorporated into both PMTCT and ART programs.

Numerous studies have documented long-term persistence of HIV-1 nevirapine resistance mutations in both women and infants exposed perinatally to single dose nevirapine (sd-NVP) for PMTCT (4-8). The frequency of NVP resistance in the fourth week of life in children after PMTCT-based NVP varied between 33% and 87% (7, 9). In Côte d'Ivoire, this frequency was respectively 23% and 6.2% in ANRS Ditrane 1.0 and ANRS Ditrane 1.1 studies, where sd-NVP was associated with short-course ziduvudine and short-course zidovudine and lamivudine, respectively (10, 11). A meta-analysis of NVP resistance provided pooled estimates of its prevalence (12): 52.6% for children exposed to sd-NVP alone perinatally, versus 16.5% when sd-NVP was combined with others antiretroviral drugs for PMTCT.

However, these studies did not appreciate the subsequent response to ART of HIV-infected children, an outcome that has been poorly described so far in Africa (13-16).

The cohort 1 of the P1060 randomized trial (14) showed that among children with prior exposure to sd-NVP for PMTCT, subsequent ART consisting of zidovudine and lamivudine plus ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) resulted in better outcomes than treatment with zidovudine and lamivudine plus nevirapine in African children. Indeed, 39.6% of children in the NVP arm were in virologic failure by study week 24, compared to 21.7% in the LPV/r arm ($p=0.02$).

Thus, current guidelines for NVP-exposed infants advise that ART be initiated with regimens based on ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) (17). But there are many limitations to the long-term use of protease inhibitor based regimens in young children, because of unpleasant taste (18), mandatory refrigeration, dosing for co-treatment of tuberculosis (19), limitation for second line options and high cost of LPV/r.

In the Neverest randomized trial (16), children with prior exposure to sd-NVP, who initiated LPV/r based treatment and achieved viral suppression (<400 copies/ml) for 3 or more months, were randomized to either remain on LPV/r or switch to NVP. The reuse of NVP- after achieving viral suppression with a LPV/r-based regimen resulted in lower rates of viremia greater than 50 copies/ml (Kaplan-Meier probability, 0.4; 95% CI, 0.3-0.5) than maintaining LPV/r regimen (0.6; 95% CI, 0.5-0.7), $p=0.02$.

In these reported studies, the primary end-point was the virologic failure, but virological monitoring is not usually available, particularly in the operational context

of West-Africa where ART response of HIV-infected children after PMTCT exposure has not been described so far.

We aimed to assess the clinical and immunological response of HIV-infected children after 12 months on ART, according to their history of perinatal PMTCT exposure, in the leDEA West African Pediatric Collaboration (pWADA) in Mali and Côte d'Ivoire.

Methods

Study design and population

We conducted an observational retrospective survey in HIV-infected children who initiated ART before the fifth birthday, between January 2004 and June 2009 at five clinics of the pWADA collaborative: four in Abidjan, Côte d'Ivoire (CEPREF, CIRBA, CHU Yopougon, MTCT + Abobo Avocatier) and one in Bamako, Mali (Gabriel Toure hospital).

These sites offer a comprehensive HIV care and treatment program serving children and family members, including PMTCT services, HIV diagnosis (PCR DNA for infant <18 months and serology for others), opportunistic infections prophylaxis, nutritional and community care, psychological care, and ART for children according to the World Health Organization (WHO) 2003 or 2006 recommendations or national guidelines (20, 21). Children were enrolled and an attempt was made to document their exposure to PMTCT interventions, and if so whether NVP had been used or not. During the inclusion period, the first-line ART regimen was zidovudine or stavudine, lamivudine, and nevirapine or efavirenz. The study was approved by the national ethics review committee in each country.

Study monitoring and data collection

The enrollment date was the date of initiation of ART. Follow-up ended at death, at the last clinic visit prior to transfer to a different care provider or loss to follow-up, or 30 June 2010. If children withdrew from care or could not be located by three tracking attempts after a missed visit, with no clinical contact up to six months, they were classified as lost to follow-up.

At baseline, prior to the ART initiation and every 3 months, thereafter children underwent clinical and laboratory monitoring, and education about adherence to treatment. Additional unscheduled visits were made by children needing acute care.

Clinical monitoring took into account all clinical events occurring after ART initiation, especially the occurrence of opportunistic infections and AIDS-defining clinical events. The following clinical events were particularly sought: severe malnutrition (<3SD), toxoplasmosis, pulmonary tuberculosis, meningitis, oral candidiasis, Kaposi's sarcoma, ear nose and throat infections, unexplained persistent diarrhea (14 days or more), severe bacterial infections, chronic herpes simplex, pneumocystis pneumonia, severe pneumonia, HIV encephalopathy, severe sepsis.

CD4 cell count and percentage were evaluated every 6 months at the National Reference Laboratory in Bamako and Abidjan, but viral load was not routinely assessed because of infrequent availability of the assay. CD4+ cell counts were measured by a dual-platform flow cytometry technique with an automated blood

cell counter (MaxM, BeckmanCoulter, Miami, FL, USA) at the screening visit, then six and 12 months after ART initiation.

Clinical and laboratory data were documented by physicians during patient visits using standardized forms. They were updated in the leDEA pediatric database every six months. For this study, information on PMTCT exposure was updated through a direct review of children medical records. The following baseline information was collected: date of birth, sex, clinical centre, date of ART initiation, weight, cotrimoxazole prophylaxis, CD4 count and percent, WHO staging 3 or 4 event and first-line ART regimen. Additionally, we collected the same information for the six and twelve-month visits and the date of latest news.

Study end-points

The primary study objective was to compare the 12-month rate of clinical and immunological failure in HIV-infected children treated by ART, according to their PMTCT exposure. Four outcomes were analyzed: overall survival, survival without clinical event, survival without immunological failure and survival without treatment failure (clinical or immunological failure).

We made the assumption that children enrolled in this cohort were adherent to ART. Clinical failure was defined as the appearance or reappearance of WHO clinical stage 3 or 4 events or any death occurring within the first 12 months of ART. Immunological failure was defined according to the World Health Organization (WHO) age-related immunological thresholds for severe immunosuppression (22).

Statistical analysis

Descriptive statistics were presented as median values with inter-quartile ranges (IQR) for continuous variables, and proportions with their 95% confidence intervals for categorical variables. Chi square test was used to compare baseline categorical variables and Kruskal Wallis test to compare medians of baseline continuous variables. The z-scores of weight forage (WAZ) were calculated using SAS program based on the Centers for Disease Control (CDC) 2000 growth reference year.

The 12-month probabilities of survival were computed using the Kaplan-Meier estimates for children with documented PMTCT exposure. The Log-rank test was used to compare survival curves according PMTCT exposure categories.

Baseline factors associated with treatment failure at 12-month after ART initiation were analyzed using univariate and then a multivariate Cox proportional-hazards models. Variables with p-value ≤ 0.20 in the univariate analysis were included in a full multivariate analysis. Then a reduced adjusted model was created in which variables were excluded using a backward procedure.

All statistical analyses were assessed for statistical significance at the $p < 0.05$ and were performed using SAS 9.01 software.

Results

Study cohort

The retrospective data collection was carried out for 1035 eligible children under five years at ART initiation (48% in Mali); PMTCT exposure could not be documented for 682 children (66%). Thus analysis of outcomes according to PMTCT exposure was performed only among 353 children (73 exposed and 280 not exposed) whose information on PMTCT prophylaxis exposure was available (Figure 1). The characteristics of these latter children were different from those excluded (n=682), except for sex (table 1).

Baseline children characteristics

The median time to HIV diagnosis for the 353 included children was 20 months (IQR: [9 months-33 months]), and their median age at ART initiation was 24 months (IQR: [14 months - 36 months]). Of these, 162 (45.9%) were female. Their median CD4% at ART initiation was 14.4% (IQR: [10.0%– 25.8%]) and 86.1% of them presented WHO clinical stage 3 or 4. The first-line ART regimen was based on NNRTI (nevirapine or efavirenz) for 182 (51.6%) children, on protease inhibitor for 159 (45.0%) and 3 NRTIs for 12 (3.4%) children. PMTCT-exposed children were mainly treated by a protease inhibitor based regimen (61.7%). Children characteristics at ART initiation according to their PMTCT exposure are summarized in table 1.

The baseline characteristics of PMTCT-exposed children differed from those unexposed (Table 1): PMTCT-exposed children were significantly more often from Côte d'Ivoire; were significantly younger at ART initiation (median age of 11 months versus 27 months; $p < 0.0001$). They were less often at WHO clinical stage 3 or 4 (72.6% vs 89.6%; $p < 0.0001$). Finally, they were less often treated by a NNRTI-based regimen (34.2% versus 56.1% $p < 0.0001$).

Clinical and immunological failure to ART according to PMTCT exposure (Table 2)

Among the 353 children, 28 (7.9%) died during the first 12 months of ART, including 6 (8.2%) in the exposed and 22 (7.8%) in the unexposed children. Of these, 20 (71.4%) deaths occurred during the first six months of treatment.

The 12-month probability of survival after ART initiation did not differ between the exposed and unexposed children (91.6% vs 91.5%; Log-rank test: $p = 0.91$) (Table 2).

The probability of being followed up at 12-month after ART initiation was 88.8% in the exposed group vs. 82.2% in the unexposed group (Log-rank test: $p=0.17$).

A total of 169 (47.9 %) children had at least one AIDS defining event (WHO clinical stage 3 or 4) during the first 12 months of ART. The 12-month probability of not progressing to an AIDS clinical event (WHO stage 3 or 4) was 63.4% in the exposed group vs. 44.7% in the not-exposed group (Log-rank test: $p=0.01$).

The 12-month probability of survival without clinical failure was significantly higher in the exposed children compared to the unexposed ones (59.0% vs 41.2%; Log-rank test: $p=0.02$).

There were 125 (35.4%) children who experienced an immunological failure during the first 12 months of ART (31.5% in the exposed children and 36.4% in the unexposed group). The probability of survival without immunological failure at 12-month after ART initiation was not different between the exposed children and the unexposed ones (66.7% vs. 57.8%; Log-rank test: $p= 0.19$).

A total of 245 (69.4 %) children experienced a treatment failure (clinical or immunological) within the first 12-months of ART with a significant difference between the two groups. The probability of survival without treatment failure at 12-month after ART initiation was 40.6% in the exposed children vs. 25.2% in the unexposed children (Log-rank test: $p=0.02$).

Factors associated with antiretroviral treatment failure within the first 12 months of ART (Table 3)

In multivariate analysis, factors associated with treatment failure after 12-month of HAART were immunodeficiency at baseline (adjusted hazard ratio [aHR] 1.7; 95% CI: 1.2–2.4; $p=0.001$) and AIDS clinical events at baseline (aHR 1.7; 95% CI: 1.1–2.7; $p=0.001$).

PMTCT exposure was associated with a significant 30% reduction in treatment failure compared to those not-exposed (HR 0.7; 95% CI [0.5–0.9]) in univariate analysis, but this assertion was no longer statistically significant in the adjusted analysis (aHR: 0.8; 95% CI [0.6–1.2]; $p=0.30$).

Discussion

This cohort study represents to our knowledge, the first description, of ART response in HIV-infected children according to their PMTCT prophylaxis exposure under the routine circumstances in West Africa. Our study showed that in the context where only clinical and immunological monitoring are available, the treatment failure after 12-month of ART was high overall but was not differed according to PMTCT exposure in the adjusted multivariate analysis, while the main associated factors were immunodeficiency and AIDS clinical events at ART initiation.

So far, four studies had evaluated the ART response according to the PMTCT exposure based on virological criteria.

The Ugandan observational cohort (13), compared the response to a NVP-based regimen in HIV-infected children exposed and unexposed to sd-NVP at birth, and showed that after 48 weeks of ART, 76% of the NVP-exposed and 80% of those not exposed children had a median viral load of <400 copies/ml ($p=0.74$).

In Botswana, the Mashi randomised clinical trial (15) showed that virologic failure by the six month visit after ART initiation occurred in significantly more infants who had received a sd-NVP at birth than in infants who had received placebo (76,9% vs. 9,1%; $p<0,001$). Maternal and infant findings did not change qualitatively by 12 and 24 months after the initiation of ART.

The cohort 1 of the P1060 randomized trial (14) showed that among children with prior exposure to sd-NVP for PMTCT, subsequent ART consisting of zidovudine and lamivudine plus ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) resulted in better outcomes than NVP-based ART in African children. Indeed, 39.6% of children in the NVP arm were in virologic failure by study week 24, compared to 21.7% in the LPV/r arm ($p=0.02$).

Finally, in the Neverest randomized trial (16), children with prior exposure to sd-NVP, who initiated LPV/r based treatment and achieved viral suppression (<400 copies/ml) for 3 or more months, where randomized to either remain on LPV/r or switch to NVP. The reuse of NVP- after achieving viral suppression with a LPV/r-based regimen resulted in lower rates of viremia greater than 50 copies/ml

(Kaplan-Meier probability, 0.4; 95% CI, 0.3-0.5) than maintaining LPV/r regimen (0.6; 95% CI, 0.5-0.7), $p=0.02$.

In our study, the difference observed between the two groups in the occurrence of treatment failure could be explained partially because PMTCT-exposed infants at ART initiation were younger, had an earlier access to care, had fewer clinical events and were more often treated by a PI-based regimen than the unexposed children. Thus, they were supposed to have a better response to treatment than the unexposed, which were more advanced in the disease with a worse prognosis at ART initiation.

This study confirmed the importance of reducing the delay of care of HIV infected children in resources limited countries. Indeed, children often begin treatment over five years, at an advanced stage of disease, with severe malnutrition and immunosuppression as this was already reported elsewhere (23-28)

The high level of treatment failure observed in this cohort raises many questions on the sensibility and specificity of WHO 2010 criteria of pediatric treatment failure in resource limited countries, where viral load monitoring is rare. The kinetic of weight, CD4% recovery and of the decline of viral load could be more objective end-points even in the operational context. This question is being investigated in the ARROW trial (29).

Many limitations were observed in our study. Information used were collected under routine circumstances in Mali and Ivory Coast, where viral load monitoring was not routinely assessed. This study shows also the difficulty to collect retrospectively the information on children PMTCT exposure. Indeed, although PMTCT interventions brings up many questions on antiretroviral drugs resistances in children, the PMTCT exposure is still infrequently documented in medical records in low and middle-income countries. In numerous countries, the number of HIV infected women and children who received antiretroviral for PMTCT is still unknown or grossly estimated (30, 31). Indeed, in our study, PMTCT exposure has not been documented in medical records of more than half of children in care.

Children with unknown PMTCT exposure differed from others on many baseline characteristics, and were not included in analyze of treatment response. Because of the high number of missing data on PMTCT exposure (66%), a statistical analysis with missing data imputation was not feasible. That could include a selection bias in our study and this loss of information could reduce the statistical power of our analysis. The loss of information on PMTCT exposure could be explained by the long delay of the first contact with a pediatrician. Secondly, PMTCT information was usually traced on maternal medical records and was not electronically recorded. There was not link between children records and maternal records. These institutional determinants were not taken into account in our analysis, and could introduce an information bias.

Conclusion

This study shows that in a context where only clinical and immunological monitoring were available, treatment failure often occurred in young children in the first 12-month on ART. Within six-months, close to fifty percent of PMTCT exposed children and two thirds of unexposed children were in treatment failure. Treatment failure at 12-months of ART was highly significantly associated with severe immunosuppression and WHO clinical stage 3 or 4 at ART initiation. This highlights the need for early initiation of ART in children, prior to occurrence and

detection of growth failure and severe immunosuppression. Further studies to identify predictors of growth and CD4 recovery and interventions to complement ART are needed to optimize health outcomes of HIV infected children.

Our study raises many questions on the success of ART in the operational context with the large delay of initiation of ART among for children, the limited documentation of PMTCT exposure, the follow-up without virological monitoring, the insufficiency of links between maternal health records and child health records, and the insufficient human resources dedicated to pediatric HIV care. In parallel of increasing the access of children to ART, it is urgent to improve their quality of care. Further operational research is needed to optimize the quality of care of HIV infected children in sub-Saharan Africa. Finally, the written documentation of the PMTCT exposure should be improved in order to better understand the impact of these drug combinations on clinical and immunological responses, and survival in the operational context.

References

1. WHO, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS Response. Epidemic Update and Health sector Progress Towards Universal Access: Progress Report 2011. Geneva: WHO2011.
2. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mracna M, Fowler MG, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *Aids*2000 Jul 28;14(11):F111-5.
3. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids*2001 Oct 19;15(15):1951-7.
4. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *Journal of Infectious Diseases*2005 Jul 1;192(1):16-23.
5. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis*2005 Jul 1;192(1):24-9.
6. Flys TS, Chen S, Jones DC, Hoover DR, Church JD, Fiscus SA, et al. Quantitative analysis of HIV-1 variants with the K103N resistance mutation after single-dose nevirapine in women with HIV-1 subtypes A, C, and D. *J Acquir Immune Defic Syndr*2006 Aug 15;42(5):610-3.
7. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS*2005 Dec 2;19(18):2167-9.
8. Eshleman SH, Hoover DR, Hudelson SE, Chen S, Fiscus SA, Piwowar-Manning E, et al. Development of nevirapine resistance in infants is reduced by use of infant-only single-dose nevirapine plus zidovudine postexposure prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis*2006 Feb 15;193(4):479-81.

9. Arrive E, Newell ML, Chaix ML, Rouzioux C, Leroy V, Ekouevi DK, et al., editors. Frequency of nevirapine resistance in women after single dose nevirapine use to prevent HIV-1 vertical transmission: a meta-analysis (abstract TuPe5.2P15). 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; 2005 24-27 July 2005; Rio de Janeiro, Brazil.
10. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Bequet L, Montcho C, et al. Persistence of Nevirapine-resistant virus and pharmacokinetic analysis in women who received intrapartum NVP associated to a short course of zidovudine (ZDV) to prevent perinatal HIV-1 transmission: The DITRAME PLUS ANRS 1201/02 Study, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antiviral Therapy*; 2004;9: S176 (abstract 160).
11. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases* 2006 Feb 15;193(4):482-7.
12. Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007 Oct;36(5):1009-21.
13. Musoke PM, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Mudiope P, Mubiru M, Ajuna P, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandan children exposed and not exposed to single-dose nevirapine at birth. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Dec;52(5):560-8.
14. 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* 2010 Oct 14;363(16):1510-20.
15. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007 Jan 11;356(2):135-47.
16. Coovadia A, Abrams EJ, Stehla R, Meyers T, Martens L, Sherman G, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Sep 8;304(10):1082-90.
17. WHO. Antiretroviral Drugs for HIV Infection in Infants and Children. Recommendations for a public health approach. 2010 Version. Geneva 2010.
18. Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. *J Pediatr* 2008 Nov;153(5):599-604, e1-2.
19. Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Apr 15;47(5):566-9.
20. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach. 2003 Revision. Geneva: WHO; 2003 [cited 2004 15 December 2005]; Available from: http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv_guidelines/en/.
21. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 [cited 2006 09 October 2009]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>.
22. WHO. HIV/AIDS Programme: Strengthening health services to fight HIV/AIDS. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical

staging and immunological classification of HIV related disease in Adults and children Geneva: WHO2007.

23. Arrivé E, Marquis B, Tumwesigye N, Brinkhof MW, Fassinou P, Cotton M, et al. Low Risk of Death, but Substantial Program Attrition, in Pediatric HIV Treatment Cohorts in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* [Original Article]. 2008 49(5):523-31.

24. 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* 2008 Aug;8(8):477-89.

25. Fergusson P, Tomkins A. HIV prevalence and mortality among children undergoing treatment for severe acute malnutrition in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009 Jun;103(6):541-8.

26. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med* 2011 Jul 7;365(1):21-31.

27. Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ* 2010;88:490–9.

28. Ekouevi DK, Azondekon A, Dicko F, Malateste K, Toure P, Eboua FT, et al. 12-month mortality and loss-to-program in antiretroviral-treated children: The leDEA pediatric West African Database to evaluate AIDS (pWADA), 2000-2008. *BMC Public Health* 2011 Jun 30;11(1):519.

29. Nahirya-Ntege P, Bakeera-Kitaka S, Bwakura-Dangarembizi M, Musiime V. ARROW study design and baseline characteristics. Antiretroviral research for Watoto. . XVII International AIDS Conference, 3-8 August 2008 3-8 August 2008; Mexico City. Abstract N°: MOPE0191.

30. UNICEF. Children and AIDS; Fifth Stocktaking Report, 2010. New York: UNICEF2010.

31. UNAIDS. Global report. Unaid report on the global AIDS epidemic | 2010. Geneva: UNAIDS 2010.

Table 1: Baseline characteristics of children at ART initiation according to PMTCT prophylaxis exposure, ledEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire and Mali, 2004-2009 (N=1035)

Children Characteristics	Exposed to PMTCT N=73	Not exposed to PMTCT N=280	p-value (Exposed / Not exposed)	Documented PMTCT exposure N=353	Not documented PMTCT exposure N=682	p-value (documented exposure/ Not documented exposure)
Country	N (%)		0.007			<0.0001
Cote d'Ivoire	60 (82.2)	185 (66.1)		245 (69.4)	287 (42.1)	
Mali	13 (17.8)	95 (33.9)		108 (30.6)	395 (57.9)	
Sex	N (%)		0.14			0.32
Girl	39 (53.4)	123 (43.9)		162 (45.9)	291 (42.7)	
boy	34 (46.6)	157 (56.1)		191 (54.1)	391 (57.3)	
Median age in months [IQR]	N [IQR]	27 [18 – 39]	<0.0001	24 [14 -36]	29 [19 - 44]	<0.0001
Age class in months	N (%)		<0.0001			0.0001
< 12	38 (52.0)	31 (11.1)		69 (19.6)	72 (10.6)	
[12-36[28 (38.4)	162 (57.8)		190 (53.8)	359 (52.6)	
[36-60[7 (9.6)	87 (31.1)		96 (26.6)	251 (36.8)	
Immunosuppression*	N (%)		0.41			0.02
No	20 (27.4)	64 (22.8)		84 (23.8)	209 (30.7)	
yes	53 (72.6)	216 (77.2)		269 (76.2)	473 (69.3)	
WAZ	N (%)		0.62			0.002
≥ - 3	43 (58.9)	156 (55.7)		199 (56.4)	317 (46.5)	
< - 3	30 (41.1)	124 (44.3)		154 (43.6)	365 (53.5)	
WHO staging (3/4)	N (%)		0.0002			<0.0001
No	20 (27.4)	29 (10.4)		49 (13.9)	35 (5.1)	
Yes	53 (72.6)	251 (89.6)		304 (86.1)	647 (94.9)	
Cotrimoxazole Prophylaxis	N (%)		0.41			0.01
No	10 (13.7)	29 (10.4)		39 (11.1)	45 (6.6)	
Yes	63 (86.3)	251 (89.6)		314 (88.9)	637 (93.4)	
First-line regimen	N (%)		<0.003			0.0005
NNRTI-based	25 (34.2)	157 (56.1)		182 (51.6)	435 (63.8)	
PI-based	45 (61.7)	114 (40.7)		159 (45.0)	224 (32.8)	
3 NRTI	3 (3.1)	9 (3.2)		12 (3.4)	23 (3.4)	

PMTCT: prevention of mother-to-child transmission; WAZ: weight for age z-score; ART: antiretroviral treatment; PI: protease inhibitor; NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; * Immunosuppression defined according to the 2006 WHO recommendations: <25% or 1500 CD4 cells in those <12 months of age; <20% or 750 CD4 cells in those aged from 12 months to 35 months; <15% or 350 CD4 cells in those <5 years.

Table 2: Kaplan-Meier estimates of clinical and immunological failures according to PMTCT exposure after 12 months of antiretroviral treatment. IedEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire and Mali, 2004-2009. (N=353)

Outcomes	Exposed to PMTCT (N=73)			Not exposed to PMTCT (N=280)			p-value (Log-Rank)
	n (%)	Free survival probability (%)	95% CI	n	Free survival probability (%)	95% CI	
Deaths							
6 month	6 (8.2)	93.0	[84.1-97.1]	22 (7.8)	93.6	[89.9-95.9]	0.91
12 month		91.6	[82.2-96.1]		91.5	[87.4-94.3]	
Death and lost to follow-up							
6 month	8 (11.0)	93.0	[84.1-97.1]	49 (17.5)	87.0	[82.5-90.5]	0.17
12 month		88.8	[78.9-94.2]		82.2	[77.1-86.2]	
AIDS related clinical events/WHO stage (3 or 4)							
6 month	29 (39.7)	75.8	[63.5-84.4]	140 (50.0)	58.4	[51.9-64.3]	0.01
12 month		63.4	[50.5-73.8]		44.7	[38.3-50.9]	
Clinical failure *							
6 month	35 (47.9)	70.5	[58.4-79.7]	159 (56.8)	54.9	[48.6-60.7]	0.02
12 month		59.0	[46.6-69.4]		41.2	[35.1-47.2]	
Immunological failure *							
6 month	23 (31.5)	72.9	[60.5-82.0]	102 (36.4)	67.4	[61.1-72.9]	0.19
12 month		66.7	[53.9-76.6]		57.8	[51.2-63.8]	
Treatment failure *							
6 month	47 (64.4)	52.2	[40.1-63.0]	198 (70.7)	38.2	[32.2-44.1]	0.02
12 month		40.6	[29.1-51.8]		25.2	[20.0-30.7]	

* see definition in the text; PMTCT: prevention of mother-to-child transmission; CI: confidence limits intervals

Table 3: Factors associated with antiretroviral treatment failure of HIV-infected children after 12 months of antiretroviral treatment (cox model), ledEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire and Mali, 2004-2009. (N=353)

Baseline characteristics		Univariate		Adjusted	
	N=353	HR [CI _{95%}]	p-value	aHR [CI _{95%}]	p-value
Countries			0.03		0.14
Cote d'Ivoire	245	1		1	
Mali	108	1.3 [1.0 - 1.7]		1.2 [0.9 - 1.6]	
Sex			0.72		
Girl	162	1			
Boy	191	0.9 [0.7 - 1.2]			
PMTCT Exposure			0.04		0.34
Not exposed	280	1		1	
Exposed	73	0.7 [0.5 - 0.9]		0.8 [0.6 - 1.2]	
Immunosuppression			0.0005		0.001
No	84	1		1	
Yes	269	1.7 [1.3 - 2.5]		1.7 [1.2 - 2.4]	
AIDS related clinical events/WHO stage (3 or 4)			0.0003		0.001
No	49	1		1	
Yes	304	2.2 [1.4 - 3.3]		1.7 [1.1 - 2.7]	
Cotrimoxazole Prophylaxis			0.04		0.10
No	39	1		1	
Yes	314	1.6 [1.0 - 2.4]		1.4 [0.9 - 2.2]	
NNRTI-based regimen			0.8		
No	171	1			
Yes	182	1.0 [0.8 - 1.3]			

HR: Hazard ratio; aHR: adjusted Hazard ratio; PMTCT: Prevention of mother-to-child transmission; NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

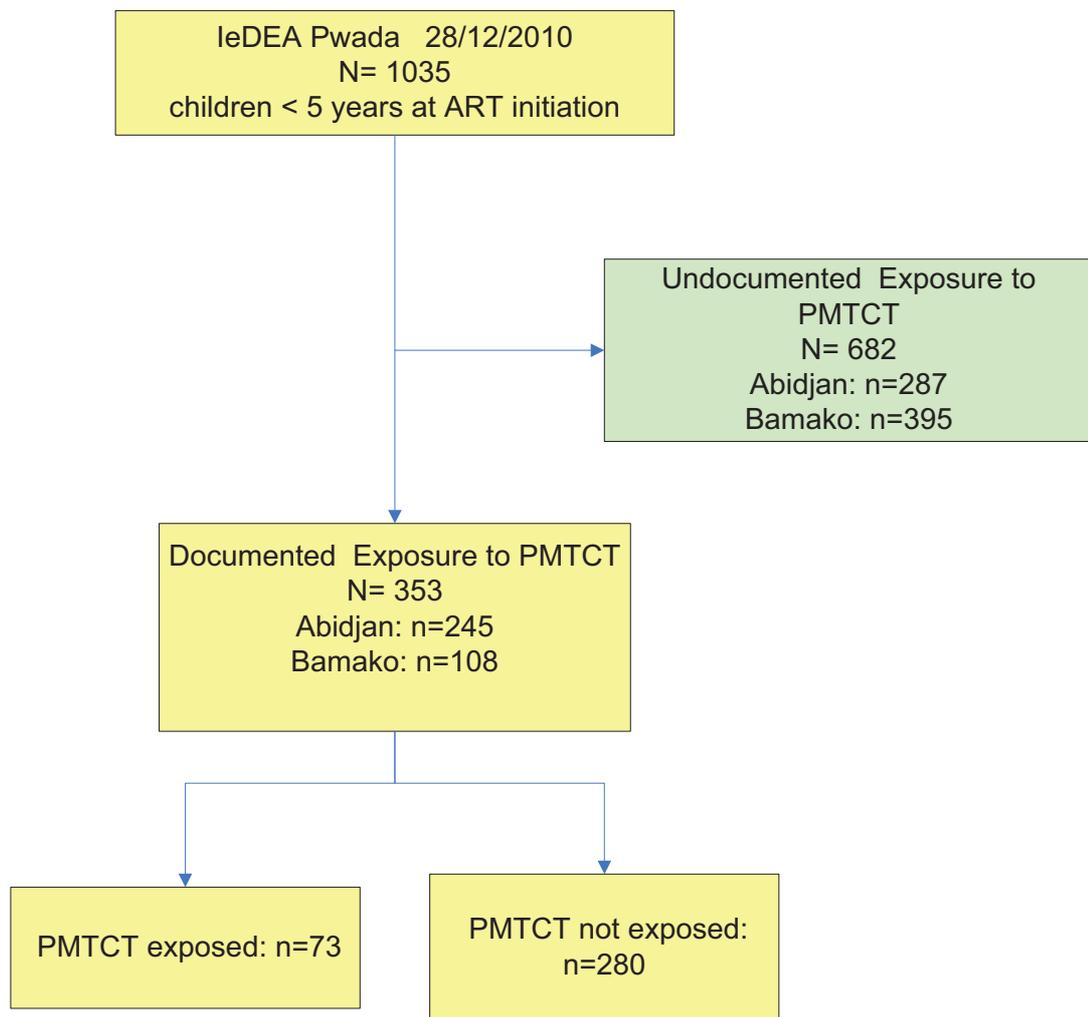


Figure1: Cohort profile. leDEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire and Mali, 2004-2009

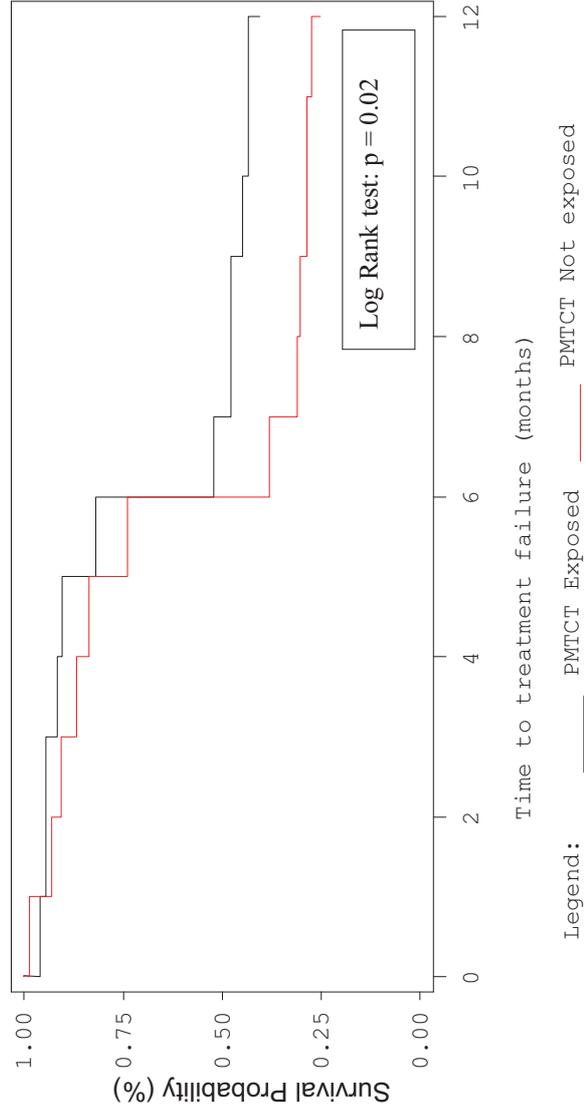


Figure 2: Survival without treatment failure (clinical or immunological failure) at 12 months of antiretroviral treatment in HIV-infected children less than five years in West Africa, ledEA pediatric West-African Database on AIDS, Côte d'Ivoire, Mali, 2004-2009. (N=353)

de dépistage VIH de leurs enfants, mais après discussion avec leur partenaire, seulement 447 (15 % ; IC95 % : 14–16 %) ont autorisé ce dépistage ; 1817 (61 %) mères et 35 pères ont accepté leur propre dépistage VIH. Les mères infectées par le VIH qui connaissaient leur statut étaient 20 fois plus enclines à autoriser le dépistage de leur enfant que celles qui ne le connaissaient pas (OR : 19,8 ; IC95 % : 10,9–35,8 %) ; les mères non infectées par le VIH, connaissant leur statut, acceptaient 9 fois plus le dépistage pédiatrique que celles qui connaissaient pas leur statut (OR : 9,2 ; IC95 % : 6,2–13,6 %).

Conclusion.— L'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH en population est faible à Abidjan. S'il est bien accepté par les mères, l'accord du père est un frein social important. Le renforcement des liens entre les services de dépistage prénatal et de prise en charge pédiatrique du VIH est prioritaire pour améliorer l'accès au traitement précoce par ARV chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.091

D3-4

Prévalence de l'allaitement en Communauté française de Belgique, 2009

E. Robert, B. Swennen

École de santé publique, département d'épidémiologie et de médecine préventive, université libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Mots clés : Allaitement ; Communauté française ; Belgique ; Prévalence

Objectif.— Les objectifs de la protection maternelle et infantile (PMI) en Communauté française de Belgique pour l'allaitement maternel sont de 85 % à la maternité, de 70 % à trois mois, 50 % à six mois et 25 % à un an.

Méthodes.— L'enquête de couverture vaccinale réalisée en 2009 en Communauté française a été l'occasion de récolter des données anamnestiques sur l'allaitement des enfants à la maternité, à 3, 6 et 12 mois. Ces données portent sur 522 enfants.

Résultats.— Les prévalences observées pour l'ensemble de l'échantillon sont respectivement de 75,7 % (72–79,5) à la maternité, 48,3 % (44–52,6) à 3 mois, 26,0 % (22,3–29,8) à 6 mois et 10,0 % (7,4–12,5) à 12 mois. L'analyse des prévalences en fonction de la nationalité d'origine de la mère montre les résultats suivants (belge + française [95 % IC]) versus les non-belges (95 % IC) : à la maternité : 72,4 % (68,1–77) vs 89 % (8,9–9,1)***, à 3 mois 42,5 % (3,9–4,4) vs 72 % (6,2–8,8)***, à 6 mois : 19,3 % (1,6–2,2) vs 53 % (43,2–6,8)***, à 12 mois : 0,8 % (2,7–0,8) vs 31 % (2,9–4,1)***. Selon la strate de nationalité de la mère, le modèle de régression diffère. Au seuil de 0,05, le niveau d'étude des mères est associé positivement à l'allaitement et à la durée de celui-ci chez les Belges. Chez les étrangères, c'est le fait de fréquenter la PMI qui est associé positivement à l'allaitement et à la durée de celui-ci.

Discussion/Conclusion.— Les objectifs de l'allaitement sont atteints au sein de la population non belge alors qu'ils ne le sont pas dans la population belge (+ française). De plus, le profil des femmes allaitantes n'est pas le même au sein des deux strates. Définir plus précisément le profil des femmes allaitantes grâce à des modèles de régression logistique, peut nous permettre d'affiner le public cible et les axes de promotion à développer.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.092

D3-5

Mortinatalité et facteurs de risque dans une ville d'Afrique subsaharienne, Maroua, Cameroun (INCO-DEV)

R. Dongmo^{a,b}, T. Calvez^c, P. Raïna^d, R. Djao^d, P. Thonneau^{c,e}

^a Approche solidaire en santé génésique (projet Européen Passage), Maroua, Cameroun

^b Service de gynécologie obstétrique, hôpital régional de Maroua, Maroua, Cameroun

^c Équipe Accueil EA 3694, université Toulouse-III, Toulouse, France

^d Délégation régionale de la santé publique, Maroua, Cameroun

^e Institut de recherche pour le développement (IRD), Tunis, Tunisie

Mots clés : Mortinatalité ; Accouchement ; Afrique

Introduction.— Le nombre annuel de mort-nés dans le monde est estimé à 3,2 millions. C'est en Afrique subsaharienne que le taux estimé de mortinatalité

est le plus élevé (32/1000 naissances), avec toutefois peu de données valides. Dans le cadre de deux programmes de coopération internationale successifs comprenant chacun un volet d'amélioration des soins obstétricaux, des registres d'accouchement ont été introduits dans les 20 maternités publiques et privées de la ville de Maroua (280 000 habitants, région de l'Extrême-Nord du Cameroun). Les données collectées ont permis d'estimer le taux de mortinatalité et d'identifier les facteurs associés.

Méthodes.— Les registres d'accouchements avaient pour objectifs d'améliorer la prise en charge des accouchements (via notamment l'utilisation systématique du partogramme), et de constituer un système d'information commun à toutes les maternités. Pour chaque femme, une page devait être remplie, comportant ses données démographiques, ses antécédents obstétricaux, l'examen à l'admission, le déroulement de l'accouchement et son issue pour la mère et le nouveau-né. La saisie des données et les rapports de routine ont été réalisés localement (logiciel EpiData).

Résultats.— De janvier 2004 à septembre 2009, 30 052 naissances ont été enregistrées, dont 661 mort-nés « frais » et 312 mort-nés « macérés ». Le taux de mortinatalité est de 32,4 ‰ IC95 % (30,4–34,5). En régression logistique multivariée, les facteurs significativement ($p < 5 %$) associés sont l'âge de la femme (= 35 ans), la primiparité, l'absence de consultations prénatales, un facteur de risque d'accouchement dystocique (petite taille de la mère, présentation non céphalique, grossesse multiple) et une complication décelée à l'admission (hémorragie, hypertension artérielle, travail depuis plus de 24 heures).

Discussion/Conclusion.— Cette surveillance de près de 30 000 accouchements confirme l'importance majeure de la mortinatalité en Afrique subsaharienne, en particulier les mort-nés frais souvent associés à des complications évitables, pour lesquels les femmes primipares et/ou insuffisamment suivies durant leur grossesse, payent le plus lourd tribut.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.093

Session D4 – Épidémiologie des maladies transmissibles – 1

D4-1

Toxoplasmose en France : à quel âge s'infecte-t-on ? Les hommes sont-ils aussi immunisés que les femmes ?

H. Bellali^a, H. Pelloux^b, H. Fricker-Hidalgo^b, I. Villena^c, Y. Le Strat^a, V. Goulet^a

^a Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

^b Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France

^c CNR de la toxoplasmose, CHU de Reims, Reims, France

Mots clés : Toxoplasmose ; Prévalence

Introduction.— La toxoplasmose est une infection très souvent asymptomatique, dont on peut estimer la prévalence par des études sérologiques. Les seules données nationales disponibles en France à ce jour, proviennent des Enquêtes nationales périnatales (ENP), réalisées en 1995 et 2003. Ces études transversales de séroprévalence, réalisées chez les femmes en âge de procréer (18 à 45 ans), ont montré une corrélation positive avec l'âge et une disparité régionale importante. Les objectifs de notre étude étaient d'étudier si la prévalence variait entre les femmes et les hommes et de connaître l'évolution de la séroprévalence chez les enfants selon leur âge.

Méthodes.— C'est une étude transversale portant sur un échantillon de 2064 sérums appartenant à une sérothèque nationale, constituée en 1997 à partir d'un échantillon aléatoire de personnes venant dans un laboratoire de biologie médicale pour un prélèvement sanguin. Les sérums ont été testés en 2008–2009, à la recherche d'anticorps antitoxoplasma par Elisa (AxSYM Abbott, Vidas Bio-Mérieux). L'analyse a été faite grâce au logiciel Stata 9.2.

Résultats.— La séroprévalence de la toxoplasmose dans cet échantillon était associée à l'âge : 4 % (< 10 ans), 24 % (10–17 ans), 56 % (18–45 ans) et 87 % (46–64 ans). Jusqu'à l'âge de 45 ans, la prévalence n'était pas associée au sexe. La prévalence était significativement associée à la région : < 30 % en Alsace, Auvergne et Poitou-Charentes, > 50 % en Île-de-France, Midi-Pyrénées, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Limousin.

I3-4

Attitudes et pratiques des personnels soignants sur le dépistage VIH pédiatrique proposé en routine chez les enfants âgés de moins de 6 mois à Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165

C. Oga Ma^a, H. Brou^a, C. Ndongodi^b, M. Timite-Konan^{a,c},
C. Bosse-Amani^a, H. Dago-Akribi^d, D. Ekouevy^a, V. Leroy^b

^a Programme PACCI, projet Pédi-Test, Abidjan, Côte d'Ivoire

^b Inserm, unité 897, institut de santé publique, épidémiologie et développement (Isped), université V-Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

^c Service de pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

^d Département de psychologie, université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

Mots clés : Dépistage ; VIH ; Enfant ; Soignants

Introduction.– Évaluer les attitudes et pratiques des personnels soignants sur le dépistage pédiatrique du VIH avant la mise en place d'une étude sur l'acceptabilité familiale de cette activité proposée en routine chez les enfants âgés de six à 26 semaines, dans trois centres de santé à Abidjan, Côte d'Ivoire.

Méthodes.– Un autoquestionnaire standardisé a été utilisé pour recueillir les informations sur les attitudes et pratiques sur le dépistage pédiatrique du VIH, des personnels soignants travaillant dans les services de vaccination et de consultation pédiatrique.

Résultats.– Parmi les 120 personnels soignants de pédiatrie de ces centres de santé, 105 (88 %) ont répondu au questionnaire ; 57 % travaillaient dans les services de consultation pédiatrique et 43 % de vaccination. Aucun des personnels soignants des services de vaccination n'avait été formé sur le conseil et dépistage du VIH pédiatrique contre 26 % dans les services de consultation pédiatrique ($p < 0,0001$). Dans leur exercice quotidien, 20 % du personnel des services de vaccination et 37 % des services de consultation pédiatrique ont été confrontés au dépistage chez les enfants âgés de moins de 6 mois ($p < 0,11$). Face à un enfant dont on suspecte une infection à VIH, 44 % du personnel soignant des consultations et 69 % des services de vaccination offrirait un conseil et dépistage à tous les membres de la famille ($p = 0,041$). Bien que tous les personnels soignant estiment qu'il est important d'offrir un dépistage VIH aux enfants âgés de moins de 6 mois, 19 % ne sont pas prêts à s'investir dans cette activité à cause de la charge importante de travail, le manque d'intéressement et selon certains, elle doit être réservée aux médecins.

Discussion/Conclusion.– Une meilleure information et formation du personnel soignant sur le dépistage pédiatrique du VIH est indispensable pour améliorer l'accès au traitement antirétroviral des enfants à Abidjan et en Afrique.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.158

Session I4 – Vaccinations – 2

I4-1

Intérêt et stratégie de vaccination dans le contrôle d'une épidémie communautaire d'hépatite aiguë A. Département du Nord, France, 2008–2009

H. Lecocq^a, S. Haeghebaert^a, S. Moreau-Crépeaux^b, A.-M. Roque-Afonso^c,
E. Couturier^d, P. Chaud^a

^a Cellule de l'InVS en région Nord–Pas de Calais–Picardie, Lille, France

^b Ddass du Nord, Lille, France

^c CNR de l'hépatite A, Villejuif, France

^d Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Mots clés : Hépatite A ; Épidémie ; Vaccination

Introduction.– En 2008 et 2009, une épidémie communautaire d'hépatite A, affectant initialement une commune de la métropole lilloise, a diffusé largement dans le département du Nord. Un suivi épidémiologique a été mis en œuvre afin d'identifier les facteurs favorisant la transmission et adapter les mesures de contrôle.

Méthodes.– Les données épidémiologiques ont été recueillies à partir des déclarations obligatoires et par entretien téléphonique. Un cas certain a été défini comme une personne résidant dans le département du Nord, ayant présenté

une hépatite aiguë A avec immunoglobulines M anti-VHA positives, en 2008 et 2009.

Résultats.– Au total, 492 cas confirmés ont été notifiés à la Ddass du Nord. L'âge médian des cas était de 10 ans (min–max : 1,5–87). Le taux d'hospitalisation était de 28 % et un cas sévère a été rapporté. L'origine de la contamination était liée à une transmission active de personne à personne intrafamiliale (31 %), dans des communautés vivant en situation d'hygiène précaire (20 %), au sein de collectivités d'enfants (10 %), ou lors de séjours en zone d'endémie (7 %). L'enquête virologique a mis en évidence la circulation intriquée de souches de génotype IA appartenant à trois regroupements phylogénétiques. Outre le renforcement des mesures d'hygiène habituellement préconisées, le contrôle de l'épidémie a nécessité la mise en œuvre, à grande échelle, de stratégies individuelles et collectives de vaccination communautaire, conformément aux recommandations du HCSP (février 2009). Cette vaccination a été intégralement prise en charge par la Ddass.

Discussion/Conclusion.– Les caractéristiques évolutives de cette épidémie sont en faveur d'une transmission virale active de personne à personne. Face à la baisse de l'immunité dans la population générale, cet épisode illustre le risque épidémique du VHA et l'intérêt de la vaccination autour des cas comme mesure de contrôle et de prévention complémentaire au renforcement des mesures d'hygiène individuelles et collectives.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.159

I4-2

Investigation d'une hausse d'incidence des effets indésirables des vaccins grippaux saisonniers dans les armées françaises – 2008–2009

A. Mayet^a, P. Nivoix^b, R. Haus-Cheymol^a, J.-B. Meynard^a, X. Deparis^b,
R. Migliani^{a,b}

^a Département d'épidémiologie et de santé publique Nord, École du Val-de-Grâce, Paris, France

^b Département d'épidémiologie et de santé publique Sud, institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille, France

Mots clés : Effet indésirable ; Forces armées ; Vaccin grippal

Introduction.– En septembre 2009, une hausse, par rapport aux années précédentes, de l'incidence des effets indésirables des vaccins (EIV) grippaux saisonniers a été détectée en France métropolitaine, par le système de surveillance épidémiologique des armées suite à une campagne de vaccination élargie.

Méthodes.– La hausse d'incidence des EIV a été détectée par la méthode du *current past graph*. La définition des cas, inspirée des critères des centres de pharmacovigilance, distinguait trois types d'effets : courant, grave et inattendu. Pour chaque cas était renseignée une fiche fournissant des informations sur le patient et le tableau clinique. Les taux d'incidence ont été calculés en rapportant le nombre d'EIV par le nombre de doses injectées.

Résultats.– Quarante-sept EIV ont été déclarés : 18 en 2008 et 29 en 2009. Le taux d'incidence était plus important en 2009 qu'en 2008 (32,4 p. 100 000 versus 16,6 p. 100 000 ; $p = 0,02$). Le pic mensuel de taux d'incidence le plus important, observé en septembre 2009 (60,8 p. 100 000), correspondait à l'alerte initiale. Deux autres pics étaient observés en février 2008 et en mars 2009. Les taux d'incidence de ces trois pics ne différaient pas significativement. Les pics d'incidence semblaient survenir durant des périodes épidémiques pour la grippe. Un EIV grave neurologique avec séquelles est survenu en 2009.

Discussion/Conclusion.– La hausse de taux d'incidence des EIV attribués au vaccin grippal saisonnier survenue fin septembre 2009, qui concernait essentiellement des EIV bénins, semble s'expliquer par un changement de stratégie vaccinale (vaccination groupée sur une courte période avec forte incitation) à la veille de la campagne de vaccination contre le virus pandémique. Le taux d'incidence des EIV apparaissait maximal lors des épidémies de grippe, ce qui pourrait s'expliquer par des événements attribués à tort au vaccin alors que la symptomatologie pourrait être la conséquence d'une infection virale.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.160

Abstract: P_44*Treatment of pediatric HIV infection***Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother to child transmission (PMTCT) in West Africa**

*E. Ndongoki Monny Kosso*¹, *F. Dicko*², *P. Coffié*³, *D. Ekouevi*³, *S. Karamoko*², *A. Aka*⁴, *T. Eboua*⁵, *F. Dabis*¹, *C. Bosse*⁶, *P. Toure*⁴, *V. Leroy*⁷

¹Université Bordeaux Segalen, Inserm U897/ISPED, Bordeaux, France; ²Hôpital Gabriel Touré, Pédiatrie, Bamako, Mali; ³IeDEA Regional Center, PACCI CHU de Treichville, Abidjan, Ivory Coast; ⁴Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation (CePRéF), Pédiatrie, Abidjan, Ivory Coast; ⁵CHU de Yopougon, Pédiatrie, Abidjan, Ivory Coast; ⁶Centre MTCT plus, Pédiatrie, Abidjan, Ivory Coast

Background: The antiretroviral treatment (ART) response of children infected with HIV despite a PMTCT exposure has not been described so far in West Africa, where virological follow-up is not usually available. We aimed to assess the clinical and immunological response of HIV-infected children after 12 months on ART in the Pediatric IeDEA West Africa Collaboration (pWADA) according to their history of perinatal PMTCT exposure.

Methods: We conducted a retrospective cohort study in children <5 years after ART initiation and included between January 2004 and June 2009 in the pWADA clinical centres, in Bamako-Mali and Abidjan-Côte d'Ivoire. Information available in pWADA database was updated through a direct review of medical records. The survival without clinical and immunological failure was estimated according to PMTCT exposure. Clinical failure was defined as any clinical disease progression with a change of WHO staging or recurrence of opportunistic infections despite ART, or any death occurring after treatment initiation. Immunological failure was defined as stability or decrease of CD4% compared to CD4% at initiation or a decline by $\geq 25\%$ compared to the CD4% peak achieved after ART initiation.

Results: Among the 1035 children eligible children, 503 were Malians (48.6%), 56% were male, 7% were previously exposed to PMTCT, 280 (27%) were not exposed and 682 (66%) had an unknown exposure status. The main

PMTCT regimen received by those exposed was AZT + 3TC + NVP (60%). At ART initiation, the median age was 11 months (interquartile range IQR [8.0 – 23.0]) for PMTCT-exposed children, 27 months [18.0 – 39.5] for unexposed children and 29 months [19.0 – 44.0] for the others. About 88% of children presented AIDS clinical manifestations and their median CD4% was 13.5% [9.0 – 18.2]. After 12 months on ART, 89 children died with 77.5% of deaths occurring <6 months. The overall probability of death or loss to follow-up (last visit >6 months) was 19.5% [17.2%-22.1%]. The survival without clinical failure was 87.3% [76.2%-93.4%] for PMTCT-exposed children, 80.4 % [74.3%-85.2%] for unexposed children and 71.0% [66.7%-74.8%] for the others (logrank test <0.0001). The survival without immunological failure was 88.9% [76.9%-94.8%] for PMTCT-exposed children, 91.3 % [85.7%-94.7%] for unexposed children and 87.4% [83.6%-90.3%] for others (logrank test 0.03). Adjusted on age, a PMTCT exposure was not significantly associated with survival without clinical failure (Wald test: $p=0.1$). This event was correlated with immunosuppression (OR: 1.5 [1.1-1.9]) and weight-for-age z-score > -3 (OR: 0.8 [0.6-0.9]) at ART initiation.

Discussion: Virological monitoring of ART-treated children is not available under field conditions in West Africa. We failed to show different clinical and immunological outcomes according to PMTCT exposure. However, children who had received PMTCT prophylaxis tended to have a better survival than the others. Immunosuppression and severe malnutrition appeared as the main risk factors of HIV mortality in this operational context. Virological follow-up of children according to WHO guidelines should be strengthened in resources-limited setting.

No conflict of interest

Observance du traitement antirétroviral précoce par les enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans en Afrique: mesures et facteurs associés

Essai MONOD ANRS 12206

Camille Ndongki^{1,2}, Elisabeth Thio³, Fla Kouéta⁷, Maxime Oga^{4,8}, Karen Malateste^{1,2}, Désiré Nsondo³, Malik Coulibaly³, Issa Siribié³, Nicolas Meda³, Clarisse Bossé-Amani⁴, Suzanne Kouadio⁴, Edmond Aka^{4,5}, Diarra Yé⁷, Marguerite Timité-Konan^{4,6}, Valériane Leroy^{1,2}

Pour le Groupe MONOD ANRS 12206

1. Centre de Recherche Inserm, Unité U-897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France.
2. Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France.
3. Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Université de Ouagadougou, Projet Monod, Ouagadougou, Burkina Faso.
4. Programme PACCI, Site ANRS, Projet Monod, Abidjan, Côte d'Ivoire
5. Service pédiatrie, Centre de Prise en Charge, de Recherche et de Formation (CePReF), Site Aconda-vs, Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire
6. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire
7. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Charles de Gaulle, Ouagadougou
8. Unité de Formation et de Recherche (UFR) Communication Milieu et Société (CMS), Département d'Anthropologie et de Sociologie, Université de Bouaké, Côte d'Ivoire

Objectif

Nous avons mesuré l'observance des quatre derniers jours et déterminé les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral (TAR) chez les enfants âgés de 0 à 5 ans suivis dans des centres de prise en charge pédiatrique à Abidjan, Côte d'Ivoire et à Ouagadougou, Burkina Faso.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale quantitative préalable à la conduite de l'essai Monod ANRS 12206. Tous les parents (pères, mères, tuteurs) consentants et leurs enfants âgés de 0 à 5 ans traités par TAR et suivis dans l'un des centres de prise en charge pédiatrique ont été inclus de mars à août 2011.

L'observance a été définie comme la proportion des doses déclarées par les parents, prises par les enfants par rapport aux doses prescrites dans les 4 jours précédant l'entretien. Les facteurs associés à une très bonne observance (> 95%) ont été investigués par régression logistique.

Résultats

Au total, 97 couples parents-enfants de moins de 5 ans ont été inclus dans l'étude (69 à Ouagadougou, 28 à Abidjan) et L'âge médian des enfants était de 3,4 ans [EIQ : 2,1 – 4,7]. La durée médiane du TAR pédiatrique était de 15 mois [EIQ : 6 -26].

La personne donnant habituellement le TAR à l'enfant était sa mère seule (80%), son père seul (4%), ses deux parents (3%), ou d'autres intervenants (12%) ; 45% des parents savaient écrire et 78% des pères étaient informés du statut VIH de leurs enfants.

Selon les déclarations des parents, 89% des enfants avaient une observance supérieure à 95%, 4% une observance entre 80% et 95% et 7% une observance inférieure à 80%. Ces déclarations étaient conformes aux doses prescrites sur l'ordonnance médicale pour 75% des enfants, sous-estimées pour 13,4% et surestimées pour 11,3% des enfants.

La facilité d'administration du TAR à l'enfant est le principal facteur significativement associé à une observance >95% (ORa : 5.1 ; IC 95% : 1.1-25.1, p=0,04) ajusté sur les autres facteurs (horaires de prise, antirétroviraux prophylactiques pendant la grossesse et à la naissance, capacité à écrire des parents).

Conclusion

Dans les conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique de l'Ouest, l'observance du TAR pédiatrique avant l'âge de 5 ans est excellente. La facilité d'administration du TAR à l'enfant reste très déterminante.

cannabis, 24,6 % (24,9 %) sont fumeurs. On retrouve des prévalences déclarées suivantes : 2,9 % pour le diabète ; 3,3 % de personnes traitées pour asthme ; 15,6 % de symptomatologie dépressive.

Discussion/Conclusion.— Les caractéristiques principales de l'échantillon sont voisines de celles de la population générale, sauf pour la distribution des catégories sociales qui sous-représente les catégories les moins favorisées. À l'issue de la phase pilote, diverses modifications du protocole ont été introduites.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.088

Session D3 – Santé de la mère et de l'enfant – 1

D3-1

Les déterminants individuels et institutionnels du recours à la césarienne au Sénégal et au Mali

V. Briand^a, L. Watier^b, P. Fournier^c, M. Abrahamowicz^d, A. Dumont^{e,f}

^a Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, université de Montréal, Montréal, Canada

^b Inserm, U657, Institut Pasteur, Paris, France

^c Département de médecine sociale et préventive, centre de recherche du CHU de Montréal, université de Montréal, Montréal, Canada

^d Département d'épidémiologie et biostatistiques, McGill University, Canada

^e Département d'obstétrique et de gynécologie, université de Montréal, Montréal, Canada

^f UMR216, institut de recherche pour le développement, Dakar, Sénégal

Mots clés : Santé maternelle ; Césarienne ; Afrique ; Modèles mixtes hiérarchiques

Introduction.— En Afrique sub-saharienne, le recours à la césarienne est encore insuffisant. Toutefois, une augmentation — parfois considérable — des taux de césarienne a récemment été observée dans certains hôpitaux de référence. Au Sénégal et au Mali, cette augmentation s'inscrit dans un contexte de gratuité des soins de santé reproductive. Notre objectif était d'identifier les déterminants individuels et institutionnels du recours à la césarienne dans ces pays.

Méthodes.— Les données sont issues d'un essai d'intervention actuellement réalisé dans 46 hôpitaux de référence du Sénégal et du Mali (ISRCTN46950658). Pour chaque femme, les antécédents obstétricaux et les données cliniques relatives à sa grossesse ont été recueillis à l'accouchement. Les ressources humaines et matérielles disponibles au sein de l'hôpital ont été répertoriées annuellement. Les déterminants individuels et institutionnels ont été identifiés pour chaque type de césarienne (programmée, urgente avant et pendant travail), à l'aide d'un modèle logistique hiérarchique mixte à intercept aléatoire.

Résultats.— L'analyse a concerné 86 891 femmes ayant accouché entre octobre 2007 et octobre 2008. Le taux de césarienne variait considérablement d'un hôpital à l'autre (en moyenne 19 %, extrêmes : 0,8 %–45 %). Trois quarts des césariennes ont été réalisées pendant le travail. Après ajustement sur les facteurs de risque individuels (âge > 35 ans, primiparité, grossesse multiple, antécédent de césarienne, pathologies hypertensives et autres complications obstétricales), la taille et la qualification de l'équipe médicale (en particulier, celle du médecin accoucheur) ont apparu avoir un impact majeur sur la réalisation des césariennes programmées. En revanche, les césariennes urgentes ont principalement été influencées par l'état clinique de la femme, une importante hétérogénéité entre hôpitaux persistant néanmoins après analyse. Les ressources matérielles ont été peu déterminantes.

Conclusion.— La présence de personnels qualifiés et une meilleure formation des équipes à la gestion des complications obstétricales sont souhaitables afin de mieux cibler les femmes à risque nécessitant une césarienne.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.089

D3-2

L'infection palustre pendant la grossesse est-elle réellement peu symptomatique ? Résultats d'une cohorte au Bénin

B.T. Huynh^{a,b}, N. Fievet^{a,b}, A. Massoubodji^c, P. Deloron^{a,b}, M. Cot^{a,b}

^a IRD UMR216, mère et enfant face aux infections tropicales, Paris, France

^b Faculté de pharmacie, université Paris Descartes, Paris, France

^c Faculté des sciences et de la santé, Cotonou, Bénin

Mots clés : Paludisme ; Grossesse ; Symptôme ; Cohorte ; Traitement préventif intermittent

Introduction.— Peu de données existent sur les manifestations cliniques des infections palustres en zone d'endémie stable. En effet, il est admis que possédant une immunité protectrice, les femmes enceintes infectées sont peu symptomatiques. L'objectif de notre étude, basée sur une cohorte prospective, était donc d'évaluer la nature et la fréquence des symptômes associés aux infections palustres pendant la grossesse en zone de transmission stable.

Méthodes.— Un suivi mensuel de 1000 femmes enceintes est en cours dans trois dispensaires ruraux au Bénin. Nous avons analysé par une régression logistique, l'association entre les symptômes présentés par 549 femmes à l'inclusion, durant leurs consultations prénatales (CPN), lors des urgences et à l'accouchement avec une infection palustre détectée par un test de diagnostic rapide (TDR).

Résultats.— Lors des CPN et à l'accouchement, les céphalées étaient le seul signe associé à un risque augmenté d'avoir un TDR positif (27,6 % vs 16,0 % ; $p < 0,001$ et 7,0 % vs 1,5 % ; $p = 0,016$, respectivement). Lors des urgences, la fièvre (47,7 % vs 14,3 % ; $p < 0,001$), la sensation de fièvre dans les 48 h (67,1 % vs 30,2 % ; $p = 0,008$) et les frissons (59,3 % vs 18,7 % ; $p < 0,001$) étaient associés avec une infection palustre et 67 % des femmes infectées présentaient au moins un des trois symptômes. Nos résultats ont montré une augmentation des infections périphériques en fin de grossesse et la majorité des infections palustres lors des urgences survenaient à distance de la dernière prise de TPI.

Discussion/Conclusion.— La majorité des femmes enceintes infectées sont peu symptomatiques durant les visites de routine en zone d'endémie stable. Néanmoins, lors des urgences, une proportion non négligeable des femmes infectées sont symptomatiques. La prévention du paludisme pendant la grossesse pourrait être améliorée en utilisant de manière systématique, les TDR durant les visites d'urgence. De plus, la stratégie du TPI pourrait être améliorée en déterminant un nombre optimal de doses et en identifiant les moments-clés d'administration.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.090

D3-3

Acceptabilité familiale du dépistage du VIH pédiatrique proposé en routine dans les consultations pédiatriques chez les enfants de moins de six mois, Abidjan, Côte d'Ivoire. Projet PEDI-TEST ANRS 12165

C. Ndongdoki^{a,e}, H. Brou^{b,e}, M. Timite-Konan^{b,c,e}, M.A.C. Oga^{b,e}, C. Bosse-Amani^{b,e}, H. Dago-Akribi^{c,e}, H. Menan^{b,d,e}, D. Ekouevi^{a,b,e}, V. Leroy^{a,e}

^a Inserm, unité 897, institut de santé publique, épidémiologie et développement (Isped), université V.-Segalen Bordeaux-2, Bordeaux, France

^b Programme PACCI, projet Pédi-Test, Abidjan, Côte d'Ivoire

^c Service de pédiatrie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

^d Laboratoire de virologie du CeDRes, Abidjan, Côte d'Ivoire

^e Département de Psychologie, université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

Mots clés : Dépistage ; VIH ; Enfant

Objectif.— Évaluer l'acceptabilité du dépistage du VIH en routine dans des consultations postnatales chez des nourrissons à Abidjan, Côte d'Ivoire.

Méthodes.— Tout enfant index âgé de 6 à 26 semaines et ses parents, venu en vaccination ou consultation de pédiatrie dans trois sites avec accès au traitement antirétroviral à Abidjan, a reçu systématiquement une proposition de dépistage VIH. Après consentement signé des deux parents, le test de dépistage de l'enfant, et éventuellement de la mère, et du père, a été réalisé. L'acceptabilité du dépistage VIH de l'enfant et des parents a été mesurée avec son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Résultats.— De mai à octobre 2008, 3013 enfants nés de 2986 mères ont reçu une proposition de dépistage VIH : 1731 (58 %) mères avaient accepté le principe

de dépistage VIH de leurs enfants, mais après discussion avec leur partenaire, seulement 447 (15 % ; IC 95 % : 14–16 %) ont autorisé ce dépistage ; 1817 (61 %) mères et 35 pères ont accepté leur propre dépistage VIH. Les mères infectées par le VIH qui connaissaient leur statut étaient 20 fois plus enclines à autoriser le dépistage de leur enfant que celles qui ne le connaissaient pas (OR : 19,8 ; IC95 % : 10,9–35,8 %) ; les mères non infectées par le VIH, connaissant leur statut, acceptaient 9 fois plus le dépistage pédiatrique que celles qui connaissaient pas leur statut (OR : 9,2 ; IC95 % : 6,2–13,6 %).

Conclusion.— L'acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH en population est faible à Abidjan. S'il est bien accepté par les mères, l'accord du père est un frein social important. Le renforcement des liens entre les services de dépistage prénatal et de prise en charge pédiatrique du VIH est prioritaire pour améliorer l'accès au traitement précoce par ARV chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.091

D3-4

Prévalence de l'allaitement en Communauté française de Belgique, 2009

E. Robert, B. Swennen

École de santé publique, département d'épidémiologie et de médecine préventive, université libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Mots clés : Allaitement ; Communauté française ; Belgique ; Prévalence

Objectif.— Les objectifs de la protection maternelle et infantile (PMI) en Communauté française de Belgique pour l'allaitement maternel sont de 85 % à la maternité, de 70 % à trois mois, 50 % à six mois et 25 % à un an.

Méthodes.— L'enquête de couverture vaccinale réalisée en 2009 en Communauté française a été l'occasion de récolter des données anamnestiques sur l'allaitement des enfants à la maternité, à 3, 6 et 12 mois. Ces données portent sur 522 enfants.

Résultats.— Les prévalences observées pour l'ensemble de l'échantillon sont respectivement de 75,7 % (72–79,5) à la maternité, 48,3 % (44–52,6) à 3 mois, 26,0 % (22,3–29,8) à 6 mois et 10,0 % (7,4–12,5) à 12 mois. L'analyse des prévalences en fonction de la nationalité d'origine de la mère montre les résultats suivants (belge + française [95 % IC]) versus les non-belges (95 % IC) : à la maternité : 72,4 % (68,1–77) vs 89 % (8,9–9,1)***, à 3 mois 42,5 % (3,9–4,4) vs 72 % (6,2–8,8)***, à 6 mois : 19,3 % (1,6–2,2) vs 53 % (43,2–6,8)***, à 12 mois : 0,8 % (2,7–0,8) vs 31 % (2,9–4,1)***. Selon la strate de nationalité de la mère, le modèle de régression diffère. Au seuil de 0,05, le niveau d'étude des mères est associé positivement à l'allaitement et à la durée de celui-ci chez les Belges. Chez les étrangères, c'est le fait de fréquenter la PMI qui est associé positivement à l'allaitement et à la durée de celui-ci.

Discussion/Conclusion.— Les objectifs de l'allaitement sont atteints au sein de la population non belge alors qu'ils ne le sont pas dans la population belge (+ française). De plus, le profil des femmes allaitantes n'est pas le même au sein des deux strates. Définir plus précisément le profil des femmes allaitantes grâce à des modèles de régression logistique, peut nous permettre d'affiner le public cible et les axes de promotion à développer.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.092

D3-5

Mortinatalité et facteurs de risque dans une ville d'Afrique subsaharienne, Maroua, Cameroun (INCO-DEV)

R. Dongmo^{a,b}, T. Calvez^c, P. Raïna^d, R. Djao^d, P. Thonneau^{c,e}

^a Approche solidaire en santé génésique (projet Européen Passage), Maroua, Cameroun

^b Service de gynécologie obstétrique, hôpital régional de Maroua, Maroua, Cameroun

^c Équipe Accueil EA 3694, université Toulouse-III, Toulouse, France

^d Délégation régionale de la santé publique, Maroua, Cameroun

^e Institut de recherche pour le développement (IRD), Tunis, Tunisie

Mots clés : Mortinatalité ; Accouchement ; Afrique

Introduction.— Le nombre annuel de mort-nés dans le monde est estimé à 3,2 millions. C'est en Afrique subsaharienne que le taux estimé de mortinatalité

est le plus élevé (32/1000 naissances), avec toutefois peu de données valides. Dans le cadre de deux programmes de coopération internationale successifs comprenant chacun un volet d'amélioration des soins obstétricaux, des registres d'accouchement ont été introduits dans les 20 maternités publiques et privées de la ville de Maroua (280 000 habitants, région de l'Extrême-Nord du Cameroun). Les données collectées ont permis d'estimer le taux de mortinatalité et d'identifier les facteurs associés.

Méthodes.— Les registres d'accouchements avaient pour objectifs d'améliorer la prise en charge des accouchements (via notamment l'utilisation systématique du partogramme), et de constituer un système d'information commun à toutes les maternités. Pour chaque femme, une page devait être remplie, comportant ses données démographiques, ses antécédents obstétricaux, l'examen à l'admission, le déroulement de l'accouchement et son issue pour la mère et le nouveau-né. La saisie des données et les rapports de routine ont été réalisés localement (logiciel EpiData).

Résultats.— De janvier 2004 à septembre 2009, 30 052 naissances ont été enregistrées, dont 661 mort-nés « frais » et 312 mort-nés « macérés ». Le taux de mortinatalité est de 32,4 ‰ IC95 % (30,4–34,5). En régression logistique multivariée, les facteurs significativement ($p < 5 %$) associés sont l'âge de la femme (= 35 ans), la primiparité, l'absence de consultations prénatales, un facteur de risque d'accouchement dystocique (petite taille de la mère, présentation non céphalique, grossesse multiple) et une complication décelée à l'admission (hémorragie, hypertension artérielle, travail depuis plus de 24 heures).

Discussion/Conclusion.— Cette surveillance de près de 30 000 accouchements confirme l'importance majeure de la mortinatalité en Afrique subsaharienne, en particulier les mort-nés frais souvent associés à des complications évitables, pour lesquels les femmes primipares et/ou insuffisamment suivies durant leur grossesse, payent le plus lourd tribut.

doi:10.1016/j.respe.2010.06.093

Session D4 – Épidémiologie des maladies transmissibles – 1

D4-1

Toxoplasmose en France : à quel âge s'infecte-t-on ? Les hommes sont-ils aussi immunisés que les femmes ?

H. Bellali^a, H. Pelloux^b, H. Fricker-Hidalgo^b, I. Villena^c, Y. Le Strat^a, V. Goulet^a

^a Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

^b Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France

^c CNR de la toxoplasmose, CHU de Reims, Reims, France

Mots clés : Toxoplasmose ; Prévalence

Introduction.— La toxoplasmose est une infection très souvent asymptomatique, dont on peut estimer la prévalence par des études sérologiques. Les seules données nationales disponibles en France à ce jour, proviennent des Enquêtes nationales périnatales (ENP), réalisées en 1995 et 2003. Ces études transversales de séroprévalence, réalisées chez les femmes en âge de procréer (18 à 45 ans), ont montré une corrélation positive avec l'âge et une disparité régionale importante. Les objectifs de notre étude étaient d'étudier si la prévalence variait entre les femmes et les hommes et de connaître l'évolution de la séroprévalence chez les enfants selon leur âge.

Méthodes.— C'est une étude transversale portant sur un échantillon de 2064 sérums appartenant à une sérothèque nationale, constituée en 1997 à partir d'un échantillon aléatoire de personnes venant dans un laboratoire de biologie médicale pour un prélèvement sanguin. Les sérums ont été testés en 2008–2009, à la recherche d'anticorps antitoxoplasma par Elisa (AxSYM Abbott, Vidas Bio-Mérieux). L'analyse a été faite grâce au logiciel Stata 9.2.

Résultats.— La séroprévalence de la toxoplasmose dans cet échantillon était associée à l'âge : 4 % (< 10 ans), 24 % (10–17 ans), 56 % (18–45 ans) et 87 % (46–64 ans). Jusqu'à l'âge de 45 ans, la prévalence n'était pas associée au sexe. La prévalence était significativement associée à la région : < 30 % en Alsace, Auvergne et Poitou-Charentes, > 50 % en Île-de-France, Midi-Pyrénées, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Limousin.