

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2002

Thèse n° 1002

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences Biologiques et Médicales

Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2002

Par Christian LAURENT

Né le 26 juillet 1962 à Etampes

**Spécificités de l'infection par le Virus de
l'Immunodéficience Humaine en Afrique subsaharienne
et conséquences pour la prise en charge
à propos d'études menées au Sénégal et au Cameroun
entre 1996 et 2002**

Membres du jury

Monsieur Roger SALAMON, Professeur, Bordeaux
Monsieur Bernard LAROUZE, Directeur de Recherche, Paris
Monsieur Pierre-Marie GIRARD, Professeur, Paris
Monsieur Philippe VAN DE PERRE, Professeur, Montpellier
Monsieur Eric DELAPORTE, Professeur, Montpellier

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur

Dédicace

A Anke

*pour ta compréhension, ta patience
et tes contributions précieuses et avisées.*

Remerciements

A Eric Delaporte

pour ton aide précieuse dans la préparation de cette thèse et plus largement dans la réalisation de mon projet professionnel, ton soutien constant, ta confiance et ton humanisme.

A Isabelle Lanièce, Bernard Taverne et Alice Desclaux

pour votre collaboration particulièrement agréable, efficace et amicale, vos réflexions, suggestions et commentaires, et votre aide.

A tous les membres de l'UR 36 "Prise en charge du SIDA en Afrique" de l'IRD

Martine Peeters, Florian Liégeois, Monique Saltel, Laurence Vergne, Céline Montavon, Nicole Vidal, Christelle Butel et Valérie Cournaud pour votre aide et votre amitié.

A tous les collègues sénégalais

et notamment Ibra Ndoeye, Mame Awa Faye, Papa Salif Sow, Pape Mandoumbé Gueye, Ndella Diakhaté, Ndeye Fatou Ngom Gueye, Mame Awa Touré, Moussa Seydi, Louis Martin Diouf, Adama Ndir, Ndeye Coumba Touré Kane, Souleymane Mboup, Salif Badiane, Omar Sylla, Mounirou Ciss et Karim Seck pour votre accueil et votre collaboration.

A tous les collègues camerounais

et notamment Eitel Mpoudi-Ngolé pour ton accueil très chaleureux et ton aide.

mais aussi Rose Mougnutou, Joséphine Mbuagbaw, Bernadette Lactouock, Nathalie Nkoué, Isaac Tita Gwenjeng, Micheline Ngalle, Alexandre Ndoumbé, Eugénie Ebong, Guy Bertrand Tengpe et Guy Epoh pour votre collaboration.

A ma famille et mes amis

pour vos encouragements.

A l'Agence nationale de recherches sur le sida

pour la bourse de thèse dont j'ai bénéficié pendant 3 ans.

A Monsieur le Professeur Roger Salamon

pour votre enseignement de qualité, son ouverture et donc celle des métiers de la Santé Publique à des candidats de formations diverses, et pour avoir accepté de présider cette thèse. Je tiens à remercier également à travers vous, tous les enseignants de votre équipe. Par leurs compétences professionnelles et pédagogiques, ils ont largement contribué à la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Bernard Larouzé

pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie Girard

pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Philippe Van de Perre

pour avoir accepté de juger ce travail.

Table des matières

Liste des sigles et abréviations	8
<u>Introduction</u>	10
<u>Chapitre 1 : Epidémiologie de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne</u>	13
1.1 Revue de la littérature : objectif et méthodes	14
1.2 Article : “ <i>Epidemiology of HIV infection in sub-Saharan Africa</i> ”	15
1.3 Données épidémiologiques réactualisées à fin 2001	24
1.4 Discussion	26
<u>Chapitre 2 : Objectif général et contexte des recherches</u>	27
2.1 Objectif général et cadre des recherches	28
2.2 Le Sénégal	30
2.2.1 Indicateurs démographiques, économiques, sociaux et sanitaires	32
2.2.2 Situation épidémiologique de l'infection par le VIH	34
2.2.3 Equipes impliquées dans les recherches	35
2.3 Le Cameroun	36
2.3.1 Indicateurs démographiques, économiques, sociaux et sanitaires	38
2.3.2 Situation épidémiologique de l'infection par le VIH	41
2.3.3 Equipes impliquées dans les recherches	42
<u>Chapitre 3 : Diversité génétique et conséquences cliniques</u>	44
3.1 Etat de la question	45
3.1.1 Diversité génétique	45
a) Origine des VIH	45
b) Classification des souches virales	47
c) Distribution géographique	49
3.1.2 Conséquences de la diversité génétique pour la prise en charge	52
a) Conséquences générales	52
b) Conséquences sur la progression clinique et immunologique	54
3.2 Evaluation des conséquences cliniques de l'infection par la souche recombinante CRF02_AG du VIH-1 prédominante en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale	56
a) Contexte de l'étude	56
b) Article : “ <i>No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in western and west-central Africa: a four-year prospective multicenter study</i> ”	57
c) Discussion	65
3.3 Réflexions méthodologiques	65
3.3.1 Méthodologie d'étude de la progression clinique de l'infection par le VIH	65
3.3.2 Problème des sujets perdus de vue	67
3.3.3 Analyse des données longitudinales répétées en santé	68
3.4 Perspectives	69

Chapitre 4 : Accès au traitement antirétroviral	71
4.1 Etat de la question	72
4.1.1 Avènement des antirétroviraux	72
4.1.2 Objectifs du traitement antirétroviral	72
4.1.3 Médicaments antirétroviraux disponibles en 2002	73
4.1.4 Stratégie actuelle du traitement antirétroviral	73
4.1.5 Obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral en Afrique	76
a) Le coût des médicaments antirétroviraux	76
b) Les difficultés du contrôle biologique	77
c) L'émergence des résistances virales	79
d) L'incertitude liée à l'efficacité du traitement antirétroviral sur les souches non B du VIH-1	80
e) Autres obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral en Afrique	81
4.2 Présentation de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux	81
4.2.1 Présentation générale	81
4.2.2 Organisation	82
4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion	84
a) Critères d'inclusion	84
b) Critères d'exclusion	85
4.2.4 Schémas thérapeutiques	85
4.2.5 Examens biologiques systématiques	86
4.3 Evaluation d'un programme gouvernemental d'accès au traitement antirétroviral	86
4.3.1 Evaluation des aspects médicaux à court terme chez des patients "naïfs" de traitement antirétroviral	87
a) Contexte de l'étude	87
b) Article : <i>"The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study"</i>	88
4.3.2 Evaluation des aspects médicaux à moyen terme chez des patients "naïfs" ou "non naïfs" de traitement antirétroviral	97
a) Contexte de l'étude	97
b) Article : <i>"Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux"</i>	98
4.3.3 Evaluation spécifique de l'émergence des résistances virales au cours du traitement antirétroviral	112
a) Contexte de l'étude	112
b) Article : <i>"Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese Government Initiative of access to antiretroviral therapy"</i>	112
4.3.4 Discussion	129
4.4 Réflexions méthodologiques	131
4.4.1 Validité des résultats	131
4.4.2 Analyse en intention de traiter versus analyse sous traitement	134
4.5 Perspectives	135
4.5.1 Perspectives de Santé Publique	135
4.5.2 Perspectives de recherches	136
Chapitre 5 : Transmission sexuelle du VIH et intervention chez les prostituées	138
5.1 Etat de la question	139
5.1.1 Facteurs favorisant la transmission sexuelle du VIH	139
a) Inventaire des facteurs favorisant	139
b) Interactions entre le VIH et les IST	141
5.1.2 Mesures de prévention disponibles	143

5.1.3 Interventions ciblées sur les prostituées	146
5.2 Evaluation des besoins d'intervention dans une population de prostituées clandestines	147
a) Contexte de l'étude	147
b) Article : <i>"Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections, and risk behaviours in unregistered sex workers in Dakar, Senegal"</i>	149
5.3 Réflexions méthodologiques	166
5.3.1 Représentativité de l'échantillon	166
5.3.2 Le sondage en grappes	169
5.4 Perspectives	174
<u>Conclusions</u>	176
<u>Références</u>	179
<u>Annexes</u>	203
Annexe 1 : Liste des publications et communications	204
Annexe 2 : Brochure d'information sur les risques sanitaires liés au contact avec les singes	207
Annexe 3 : Législation sénégalaise régissant la prostitution	210
<u>Listes des tableaux</u>	218
<u>Listes des cartes et figures</u>	219
<u>Résumé</u> (en français et en anglais)	dos de couverture

Liste des sigles et abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le SIDA
ARN	Acide Ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
AZT	Azidothymidine (= Zidovudine)
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CDC	<i>"Centers for Disease Control and Prevention"</i>
CFA	Communauté Financière Africaine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNLS	Conseil/Comité National de Lutte contre le SIDA
CRF	<i>"Circulating Recombinant Form"</i>
d4T	Stavudine
ddI	Didanosine
DTcoq	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche
HAART	<i>"Highly Active Antiretroviral Therapy"</i>
HIV	<i>"Human Immunodeficiency virus"</i>
HMA	<i>"Heteroduplex Mobility Assay"</i>
IC	Intervalle de confiance
IDV	Indinavir
INNRT	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase
INRT	Inhibiteur Nucléosidique de la Reverse Transcriptase
IP	Inhibiteur de la Protéase
ISAARV	Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux
ISPED	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
IST	Infection Sexuellement Transmissible
NFV	Nelfinavir
NSI	<i>"Non-Syncytium-Inducing"</i>
NVP	Névirapine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies

ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
OR	<i>"Odds Ratio"</i>
PCR	<i>"Polymerase Chain Reaction"</i>
PED	Pays En Développement
PIB	Produit Intérieur Brut
PNLS	Programme National de Lutte contre le SIDA
PMLS	Programme Multisectoriel de Lutte contre le SIDA
PRESICA	Prévention du SIDA au Cameroun
PvVIH	Personne vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
RR	Risque Relatif
SI	<i>"Syncytium-Inducing"</i>
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIDAK	Projet de recherche ANRS sur le SIDA à Dakar
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIH-1	Virus de l'Immunodéficience Humaine type 1
VIH-2	Virus de l'Immunodéficience Humaine type 2
VIS	Virus de l'Immunodéficience Simienne
VIScpz	Virus de l'Immunodéficience Simienne du chimpanzé
VISsm	Virus de l'Immunodéficience Simienne du sooty mangabey
ZDV	Zidovudine (= Azidothymidine)
3TC	Lamivudine

Introduction

Vingt ans après le début de l'épidémie, les ravages de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dépassent les projections les plus pessimistes. Dans certains pays, plusieurs décennies de développement humain, social et économique ont été balayées par ce fléau. Devant l'ampleur du désastre, les appels à l'action se multiplient à l'image encore récemment de Peter Piot, directeur exécutif du programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA), dans sa préface du dernier rapport sur l'épidémie paru en juillet 2002 (1). Un an auparavant, la mobilisation internationale avait atteint son apogée avec la session extraordinaire de l'Assemblée générale de l'Organisation des Nations Unies (ONU) consacrée à la lutte contre l'épidémie de VIH/SIDA (2). La Résolution adoptée à cette occasion lançait un vibrant appel à la mise en œuvre de mesures concrètes.

En Afrique subsaharienne où vivent 70 % des 40 millions de personnes infectées dans le monde et où les conséquences de l'épidémie sont les plus marquées, la prise en charge de l'infection par le VIH et des personnes atteintes demeure problématique. La prévention y est insuffisante, le dépistage et le conseil pré et post-test peu accessibles, et les traitements beaucoup trop rares. Sur ce continent plus qu'ailleurs, tous les efforts doivent converger pour renverser cette situation. Dans ce contexte, la recherche peut et doit contribuer à améliorer la prise en charge (3, 4). Elle doit tout d'abord préciser les spécificités locales de l'infection par le VIH pour aider à la définition de programmes de Santé Publique adaptés. Elle doit ensuite évaluer les actions entreprises pour permettre éventuellement de les réajuster ou de les étendre.

Les spécificités de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne et leurs conséquences pour la prise en charge sont nombreuses. Cette thèse qui leur est consacrée, n'a pas la prétention de toutes les détailler et se limitera à trois d'entre elles auxquelles nos travaux de recherche ont été consacrés.

En préambule, une revue de la littérature sur l'épidémiologie de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne permettra de dessiner les contours du problème (**chapitre 1**). Suivra une présentation du contexte et de l'objectif général de nos recherches. Les trois projets présentés dans cette thèse ont en effet été réalisés au Sénégal et/ou au Cameroun dans le cadre de projets de recherche conjoints entre des équipes sénégalaises et/ou camerounaises d'une

part et françaises d'autre part, sous l'égide de l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS). Le **chapitre 2** présentera brièvement les contextes sénégalais et camerounais et le cadre de cette collaboration.

La première spécificité discutée concerne l'extrême diversité génétique du VIH en Afrique. Ses implications pour la Santé Publique sont nombreuses et encore mal connues pour certaines. Le **chapitre 3** s'intéressera aux conséquences de la diversité génétique sur la progression clinique de l'infection par le VIH dans la perspective de retombées potentielles pour la prise en charge des patients.

La deuxième spécificité tient à l'accès limité aux traitements antirétroviraux (ARV) en Afrique. Dans les pays industrialisés, l'infection par le VIH est entrée dans une ère thérapeutique depuis 1987. A l'inverse, l'introduction de ces traitements sur le continent africain est beaucoup plus récente. Les premiers programmes d'accès aux ARV n'y ont ainsi vu le jour qu'il y a 4 ans à peine. La question essentielle qui se pose aujourd'hui est celle de leur faisabilité dans un contexte économique, culturel, structurel et virologique complexe. Le **chapitre 4** sera ainsi consacré à cette question majeure pour la prise en charge de l'infection par le VIH dans le contexte africain.

La dernière spécificité concerne la prédominance de la transmission hétérosexuelle du VIH en Afrique subsaharienne. La prévention étant le complément indispensable du traitement dans tout programme de Santé Publique, le **chapitre 5** abordera la question de la prévention de ce mode de transmission du VIH.

Pour chacune des spécificités discutées dans ce travail, nous rapporterons les résultats de nos travaux personnels sous forme d'articles soumis, acceptés pour publication, ou publiés. Nous présenterons également une discussion thématique et/ou méthodologique en complément des discussions présentées dans les articles. Nous exposerons enfin les principales perspectives pour la Santé Publique et la recherche.

Chapitre 1

Epidémiologie de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne

1.1 Revue de la littérature : objectif et méthodes

Article correspondant : Laurent C, Delaporte E. Epidemiology of HIV infection in sub-Saharan Africa. *AIDS Rev* 2001, 3(2):59-66.

Cette revue de la littérature avait pour objectif de **faire le point sur les connaissances épidémiologiques** concernant l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne. Sur ce continent plus qu'ailleurs, l'infection par le VIH en est encore au stade d'épidémie non maîtrisée avec une prévalence en augmentation rapide dans certains pays, l'émergence de nouvelles souches recombinantes identifiées grâce au séquençage de fragments du génome de plus en plus longs et des répercussions démographiques, sociales et économiques toujours plus importantes. Dans certains pays, l'instabilité politique, civile ou militaire contribue au développement rapide voire explosif de l'infection. Compte tenu de ce contexte très évolutif, nous nous sommes essentiellement focalisés sur les données des cinq dernières années, soit la période 1995-2000. Les articles publiés ont été recherchés dans un premier temps à l'aide de la base de données informatisée *Medline* et de la revue de presse SIDA publiée mensuellement par l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2. Dans un second temps, la recherche a été complétée par les références citées dans les articles précédemment identifiés. Les communications des dernières conférences internationales ont été recherchées à l'aide du CD-Rom de la 13^{ème} conférence mondiale sur le SIDA (Durban, Afrique du Sud, 2000) et du livre des résumés de la 7^{ème} conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (Chicago, Etats Unis, 2000). Les données de l'ONUSIDA ont été collectées dans les deux derniers rapports en date de l'organisation : "Rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/SIDA" de juin 2000 (5), et "Le point sur l'épidémie de SIDA" de décembre 2000 (6). Pour les données de prévalence des enquêtes épidémiologiques, les articles ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- 1) population d'étude : enquête en population générale ou, à défaut, chez les femmes enceintes
- 2) méthode d'échantillonnage : sélection aléatoire de préférence
- 3) année d'étude : la plus récente possible
- 4) taille de l'échantillon : la plus grande possible
- 5) diversité géographique : la plus hétérogène et complète possible sur le territoire

1.2 Article : “*Epidemiology of HIV infection in sub-Saharan Africa*”

Epidemiology of HIV Infection in sub-Saharan Africa

Christian Laurent and Eric Delaporte

Institut de Recherche pour le Développement, IRD U 36 and Department of International Health, University of Montpellier, Montpellier, France

Abstract

Sub-Saharan Africa is the continent far most severely affected by the HIV pandemic accounting for more than 70% of all cases worldwide. More than 25 million Africans are now living with HIV, of whom 55% are women. The patterns of spread of HIV-1 and HIV-2 are highly dissimilar. In particular, the HIV-2 epidemic seems to have stabilized and may even be declining. In addition, the HIV-1 epidemic itself is geographically heterogeneous. In general, it is in southern Africa that the highest prevalence rates are observed among the general adult population. This review will discuss the multiple factors (host, virus, environment) that could explain this heterogeneous spread. AIDS is now the leading cause of death in Africa, with 2.4 million death per year. The dramatic demographic, social and economic consequences of such disaster are discussed.

Key words

HIV. Epidemiology. Africa.

The AIDS epidemic in sub-Saharan Africa started about 20 years ago. It is increasingly evident however that the virus was present in humans many decades previously when the conditions required for its epidemic dissemination were not present¹.

Recent phylogenetic analysis of different strains of HIV-1 suggest that the pandemic originates from Central Africa, two different methods pointing to the 1930s^{2,3}. The oldest known HIV-1-antibody positive serum dates from 1959 and comes from the Democratic Republic of Congo⁴. HIV-2 was initially identified in two patients from West Africa and the oldest antibody positive sera also comes from a survey done in West Africa in 1965-1969⁵.

It is likely that the human infection is due to zoonotic transmission from chimpanzees (*Pan troglodytes*

troglodytes) in the case of HIV-1 and sooty mangabeys *Cercocebus atys* in the case of HIV-2⁶. The passage of these viruses is readily explained by the close contact between monkeys and humans in this part of the world, and especially by hunting and butchering primates for consumption of their meat. It is very probable that sporadic isolated cases occurred on several occasions, over several decades, without provoking an epidemic. The epidemic was probably the consequence of profound social upheavals in the 1970s, combining massive urban migration, poverty, civil wars and, as a corollary, sexual promiscuity⁷⁻⁹.

Today, Africa is the continent far most severely affected by the HIV pandemic, accounting for more than 70% of all cases worldwide.

The patterns of spread to HIV-1 and HIV-2 are highly dissimilar. In particular, the HIV-2 epidemic seems to have stabilized and may even be declining. In addition, the HIV-1 epidemic itself is geographically heterogeneous. Knowledge of the multiple factors that explain this heterogeneous spread is important for the prevention of the epidemic.

Correspondence to:

Eric Delaporte
Laboratoire des Rétrovirus, IRD
911 Avenue Agropolis, BP 5045,
34032 Montpellier Cedex 1, France

Molecular Epidemiology

One of the major characteristics of HIV is its extremely high genetic variability. The greatest genetic diversity of HIV-1 has been found in Africa (see reference 10 for detailed review).

Phylogenetic analysis of numerous strains of HIV-1, isolated from diverse geographic origins, have revealed the distinct clades of viruses, which have been named groups M (Main), N (New or non-M, non-O) and O (Outlier).

The vast majority of strains found worldwide belong to the group M. Within group M, there is further phylogenetic variability, which has allowed the classification of strains into subtypes.

The subtypes are approximately equidistantly related with 25-35% amino acid sequence difference in their ENV proteins. To be considered as a subtype, isolates should resemble each other across the entire genome. In this light, there are only nine subtypes of HIV-1 group M (A, B, C, D, F, G, H, J, K) since the viruses of subtypes E and I have been found to be recombinants. Within subtypes further phylogenetic clusters can be identified leading to a classification into subclades such as for the subtype F (F1 and F2).

Certain isolates seem to belong to different subtypes, depending on the region studied which indicates that the virus is an inter subtype recombinant. Some of these mosaic HIV-1 genomes are unique but others have been identified in several individuals and play a major role in the global AIDS epidemic: these are named as circulating recombinant forms (CRF).

Group O isolates are highly divergent from group M. This group is endemic in Cameroon and neighbouring countries in West Central Africa where these viruses represent a minority of HIV-1 positive strains: their highest prevalence is 2-5% of HIV-1 positive samples^{11,12}. Group N is represented by only two isolates recently identified from Cameroonian patients¹³. In Africa all the known HIV-1 subtypes and groups are circulating. Group M subtypes A and C are the most common, but all groups and subtypes are found consistent with this continent being the source of the epidemic. As expected, given the presence of numerous co-circulating subtypes, a high frequency and a wide variety of recombinants have also been reported in Africa¹⁴. In South and East Africa, subtype C predominates. In West and Central Africa, as judged by *env* sequences, subtype A-like viruses are most common¹⁵. Full-length genome sequences of *env* subtype A viruses from West Africa, Senegal, Cote d'Ivoire, and Cameroon, showed that these viruses have the same recombinant structure involving subtype A and G as CRF02-AG viruses, and it seems likely that the majority of viruses with subtype A *gag* and/or *env* sequences in West Africa and West Central Africa belong to this circulating recombinant form^{16,17}. In contrast, in East Africa, the subtype A viruses are predominantly non-recombinant¹⁷. Subtype D is present at frequencies of 5-40% in Central and East Africa, while subtype G has been documented in many West and Central African countries.

Subtypes F, H, J and K as well as CRF01-AE, are mainly seen in Central Africa^{14,15}.

The geographical distribution of the different genetic subtypes and recombinant forms is a dynamic process and so they represent a powerful epidemiological marker.

The biological implications of HIV variability are not fully understood. But, importantly diagnostic tests, antiretroviral drugs and HIV-1 vaccines have so far mainly been developed only for subtype B viruses predominant in industrialized countries but extremely rare in Africa.

The genetic diversity of HIV-2 is less extensive and only two subtypes (A and B) have been well characterized. Five other subtypes (C, D, E, F, G) have not been well defined but only partial sequences or full-length sequence of single viral genomes are available.

The HIV-2 subtype A is the most prevalent variant circulating in West Africa. Subtype B has been reported mainly in Cote d'Ivoire and Ghana and the other subtypes are rare and were obtained from rural areas in Sierra Leone and Liberia.

Current state of the epidemic

In 2000, 3.8 million new cases of HIV infection occurred in sub-Saharan Africa, according to the last UNAIDS report¹⁸. This represents 70% of all new infections worldwide. More than 25 million Africans are now living with HIV, of whom 55% are women.

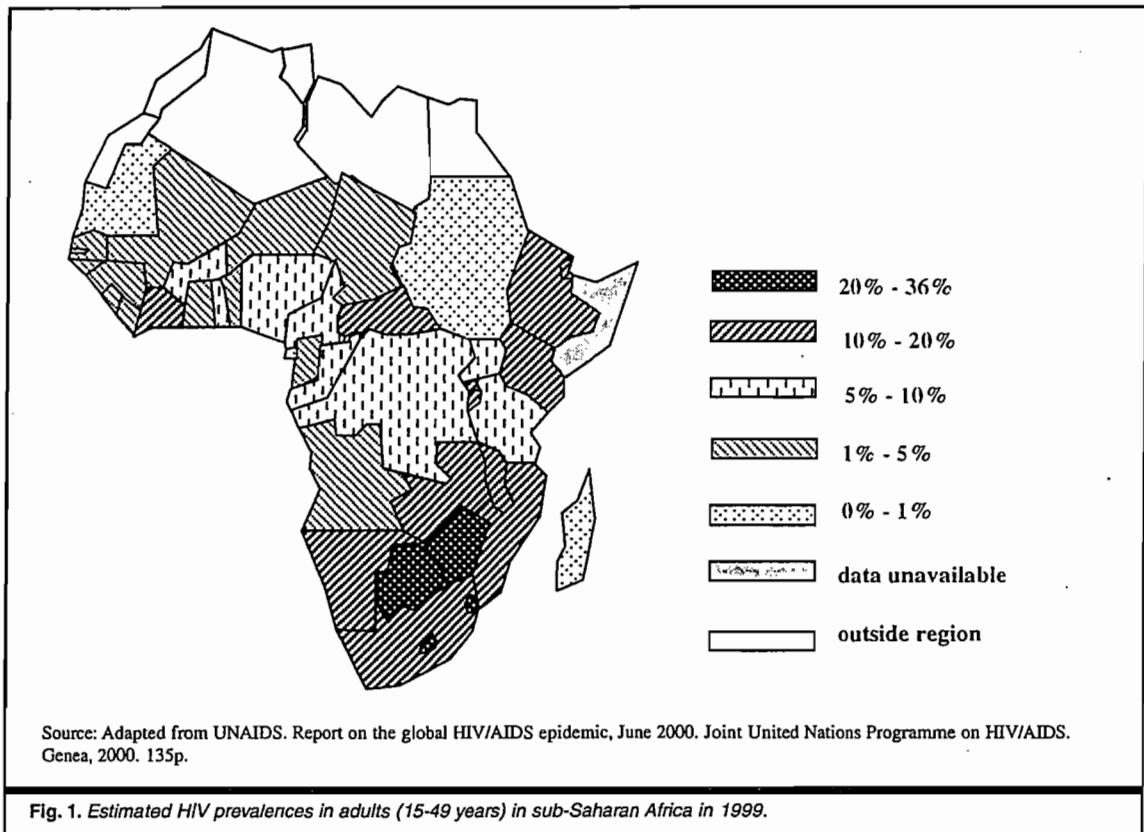
Twenty four million infected persons are aged between 15 and 49 years, and 1 million are children. The overall prevalence among adults in this part of the world is 8.8%, but regional variations are such that this figure has little practical value (Fig. 1). In general, it is in southern Africa that the highest levels are ($\geq 15\%$) is observed among the general adult population, especially in Botswana, Lesotho, Malawi, Namibia, South Africa, Swaziland, Zambia and Zimbabwe (Table 1). High prevalence rates (10 to 15%) have also been reported in countries such as Cote d'Ivoire, Ethiopia, Djibouti, Kenya, Central African Republic, Burundi, Rwanda and Mozambique.

In Botswana, the country most directly affected, levels are particularly alarming: 40% of pregnant women living in the capital are infected, and so are 60% of patients with other sexually transmissible infections.

In countries such as Ethiopia, Ghana, Cote d'Ivoire, Togo and Zimbabwe, more than two-thirds of prostitutes living in large urban centers are seropositive.

It is remarkable that while the first known HIV infections occurred in Central (HIV-1) and West (HIV-2) Africa and in contrast with the dynamic of the epidemic in the Great Lakes area, the epidemic is a recent and explosive one in southern Africa where prevalences, low in 1980's except in Zambia and Zimbabwe, increased rapidly in the 1990's, making now southern Africa the leading affected part of the world.

In addition to the UNAIDS surveillance system, data from epidemiological surveys¹⁹⁻⁴⁰ are helping



to determine the epidemiological profile of HIV infection in providing complementary figures (Table 1). These studies, mainly conducted among pregnant women (a readily accessible population, although the correlation with the general population remains controversial because of the decreased fertility among HIV-1 infected women⁴¹) confirm that the highest prevalence are found in southern Africa. Very high prevalences are also found in pregnant women subgroups from Ethiopia, Kenya and Rwanda whereas UNAIDS estimates are lower in the general adult population. On the other hand, lower prevalence than UNAIDS estimates are provided among subgroups of populations in Lesotho and Mozambique. Thus, epidemiological surveys highlight large differences in prevalences between regions, between rural and urban areas, and between population subgroups.

Blood donors are another readily accessible population group, but they are not very representative of the general population. Bouckennooghe and Shandera⁴², using the US Census Bureau AIDS database, analyzed trends in HIV infection in this population group. In the period 1990-1996, the highest prevalence rates of HIV-1 infection were observed in Congo (15.6%), Zambia (14.3%), Central African Republic (8.4%), Burundi (7.9%), Cameroon (7.7%), Uganda (7.0%), Ethiopia (6.2%) and Tanzania (5.9%).

HIV-2 has a far more restricted geographic distribution. Its epicenter is in West Africa, but more or less sporadic cases are also reported in Lusophone countries such as Angola and Mozambique⁵. The highest levels are found in Guinea Bissau, with

6.8% in a survey of semiurban areas in 1996, and 4.6% among pregnant women from Bissau, the capital, in 1997^{28,43}. Levels are far lower in other West African countries, ranging from 0.5% to 1.6% among pregnant women⁵. Contrary to HIV-1, the highest HIV-2 prevalence rates are in elderly people^{5,28}.

Incidence rates, which are used to study the dynamic of the HIV epidemic, show that the general trend is upwards, with the noteworthy exception of Uganda, where the incidence fell from 0.8 to 0.5 per 100 person-year in rural areas between 1990 and 1996³⁹. In South Africa, in contrast, the incidence in pregnant women residing in rural areas rose from 4 to 10 per 100 person-year between 1992 and 1997³⁷.

Contrary to HIV-1, the incidence rate of HIV-2 infection tends to be stable, and is even falling in Guinea Bissau for example^{5,28}.

Modes of transmission

In sub-Saharan Africa the predominant mode of transmission is heterosexual intercourse. Yet there are extraordinary differences in the spread of HIV infection among African countries, for reasons that are complex, multiple and poorly documented.

In general, the risk of transmission depends on the infectivity of the index person, the type of sexual intercourse, and the susceptibility of the person thus exposed.

Many longitudinal epidemiological studies and direct studies of factors favoring genital HIV carriage have identified parameters influencing infectivity. One major factor is viral load in peripheral blood, as recently demonstrated in Uganda⁴⁴. Other

Table 1. Prevalence of HIV infection in sub-Saharan African countries: 1999 UNAIDS estimates among adults (data from surveillance system) and selected epidemiological surveys' estimates.

Country	UNAIDS estimates		Epidemiological surveys		
	%	Year	Population	%	Reference
Angola	2.8	1997			
Benin	2.4	1997	general population	3.4	19
Botswana	35.8	1999	pregnant women	41.0	20
Burkina Faso	6.4	1996	pregnant women	10.0	21
Burundi	11.3				
Cameroon	7.7		general population	5.9	19
CAR*	13.8	1996	pregnant women	12.2	22
Chad	2.7				
Comoros	0.1				
Congo	6.4				
Cote d'Ivoire	10.8	1996	pregnant women	12.1	23
DRC**	5.1	1997	pregnant women	4.1	24
Djibouti	11.7				
Equatorial Guinea	0.5	1996	general population	0.6	25
Eritrea	2.9				
Ethiopia	10.6	1995	pregnant women	25.3	26
Gabon	4.2	1996	general population	3.0	27
Gambia	1.9				
Ghana	3.6				
Guinea	1.5				
Guinea-Bissau	2.5	1996	general population	8.1	28
Kenya	13.9	1997	pregnant women	26.1	29
Lesotho	23.6	1995	general population	6.3	30
Liberia	2.8				
Madagascar	0.1	1995	general population	0.0	31
Malawi	16.0	1996	pregnant women	32.8	32
Mali	2.0	1997	pregnant women	3.0	33
Mauritania	0.5				
Mauritius	0.1				
Mozambique	13.2	1997	pregnant women	4.5	34
Namibia	19.5				
Niger	1.3				
Nigeria	5.1	1996	pregnant women	1.7	35
Rwanda	11.2	1995	pregnant women	25.4	36
Senegal	1.8				
Sierra Leone	3.0				
South Africa	19.9	1997	pregnant women	26.0	37
Swaziland	25.2				
Togo	6.0				
Tanzania	8.1	1996	general population	13.3	38
Uganda	8.3	1997	general population	6.9	39
Zambia	19.9	1997	general population	28.4	19
Zimbabwe	25.1	1999	general population	24.0	40

*CAR: Central African Republic; **DRC: Democratic Republic of Congo

studies in Kenya and Cote d'Ivoire have underlined the important role of other factors. General factors include CD4 lymphocyte depletion, oral contraception, vitamin A deficiency and pregnancy^{45,46}.

Factors leading to genital inflammation and/or infection, are also important. Sexually transmissible infections, whether or not they cause ulceration, clearly favor HIV transmission⁴⁷. In particular, the role of herpesvirus type 2 has recently been shown⁴⁸. Imbalances in the vaginal flora also influence the risk of transmission⁴⁹. A wide variety of in-

travaginal practices such as "dry sex" which are likely to cause irritation and disruptions of the genital mucosal epithelium have been described in sub-Saharan Africa but there is conflicting evidence for an association between these practices and HIV infection⁵⁰. Concerning sexual practices, multiple partnership is clearly a risk factor, but a study comparing populations living in areas with low and high incidence rates showed no significant behavioral differences⁴⁸. In contrast, this study, and a recent meta-analysis, showed that male circumcision was

clearly a protective factor⁵¹. No genetic factor specific to African populations has yet been demonstrated, either in co-receptors or the HLA system.

Among the other factors involved in the risk of transmission, the role of viral factors has been suggested⁵². Indeed, subtype C is responsible for an explosive epidemic in eastern and southern Africa. This subtype appears to have biological particularities which could favor transmission. Several studies have shown that the phenotype of this subtype is preferentially non syncytium-inducing (NSI), implying that the asymptomatic phase, and thus the contagious period, could be longer. In addition, NSI strains use the CCR5 co-receptor present on macrophages in the genital mucosae (contrary to lymphotropic SI strains), and this could potentially favor sexual transmission of the former.

The control of mother-to-child transmission is a major challenge in Africa⁵³. Indeed, without preventive measures the HIV-1 transmission rate is 25-40% according to various studies⁵⁴. By comparison, the mother-to-child transmission rate of HIV-2 is below 5%⁵.

Two-thirds of these transmissions take place at the end of pregnancy, during delivery or very early after birth, and the viral load in the mother's peripheral blood is the main risk factor. Hence the importance of prevention with antiretroviral drugs. Various trials have assessed the most feasible and cost-effective strategies based on the use of ZDV alone, ZDV combined with 3TC, or nevirapine monotherapy⁵⁵⁻⁵⁹. Some of these studies were based on antiretroviral treatment of the mother only, but some also included treatment of the child for a few days or weeks. Preventive efficacy is 30 to 50%, compared with 68% using the lengthy, complex and costly regimens prescribed in industrialized countries. A single oral dose of nevirapine for the mother and child is the strategy with the best cost-effectiveness, but the emergence of resistance must be monitored⁶⁰. Maternal breast-feeding is a supplementary factor, doubling the risk of transmission. Nearly 75% of cases of postnatal transmission occur within 6 months after birth, as demonstrated by a clinical study in Kenya⁶¹. In Malawi, the risk of HIV infection due to breastfeeding falls with time, with a monthly incidence of 0.7% between 1 and 5 months, 0.6% between 6 and 11 months, 0.3% from 12 to 17 months, and 0.2% from 18 to 23 months⁶². A meta-analysis of 8 cohort studies showed that the risk of late postnatal transmission was 3.2% per year in breastfed children older than 4 months⁶³. In the trial conducted in Kenya, mortality was slightly higher in breastfed than in bottlefed children (24 *versus* 20%). However, the promotion of formula feeding in Africa must take into account the nutritional and infection context, the poor hygiene and the risk of stigmatization.

Various complementary interventions have been proposed. Vitamin A supplementation is simple and cheap but had no impact on vertical HIV transmission in clinical trials⁶⁴. Similarly, vaginal disinfection and washing of newborns with disinfectant has not proven effective in a study in Malawi using 0.25% chlorhexidine⁶⁵. Other studies are underway in

southern Africa using higher concentrations of chlorhexidine. Likewise, while the tolerability and acceptability of vaginal disinfection and newborn bathing with benzalkonium chloride have been demonstrated in Cote d'Ivoire and Burkina Faso, its efficacy remains to be proven⁶⁶.

The importance of parenteral transmission is difficult to evaluate. According to WHO estimates, it accounts for approximately 5% of all new cases. The main causes are blood transfusion, as transfusion safety leaves much to be desired, especially in rural areas. This mode of transmission also involves inadequate (or absent) sterilization of reusable injection materials. Some specialists consider that this played a major role in the spread of the virus.

Impact of HIV infection on other endemic diseases

The spectrum of endemic diseases in Africa is extensive, so we will focus on the two main other diseases which are tuberculosis and malaria.

Tuberculosis is the leading cause of morbidity and mortality of HIV-infected people in both urban and rural areas. HIV-infected patients with tuberculosis have a shorter survival and a higher tendency to acquire new opportunistic infections. For instance active tuberculosis was present at autopsy in half HIV-1 positive cadavers in Nairobi, Kenya⁶⁷. The risk of developing active tuberculosis among persons co-infected with HIV-1 is 5 to 15% per year⁶⁸. Thus the AIDS epidemic is also a powerful factor facilitating the spread of tuberculosis. Several randomized controlled trials have now demonstrated that preventive therapy against tuberculosis is effective in preventing tuberculosis in HIV-infected individuals. However feasibility studies have showed that this intervention is complex and rather inefficient⁶⁹.

Malaria is also one of the most common infections in sub-Saharan Africa. In most studies no interaction between these two infections has been documented. However in Malawi it has been reported that postnatal mortality in HIV-infected infants was greatly increased in case of placental malaria infection⁷⁰. Furthermore in a recent cohort study performed in rural Uganda it has been demonstrated that HIV-1 infection is associated with an increased frequency of clinical malaria and parasitaemia⁷¹. Taking into consideration the frequency of HIV and malaria these interactions could have important public health implications.

Demographic, social and economic consequences

AIDS is now the leading cause of death in Africa, with 2.4 million deaths per year (twice the number due to malaria!) and a total of more than 17 million since the beginning of the epidemic¹⁸.

Thus, in eastern and southern Africa, mortality rates, which had been declining in the last decades, have doubled or tripled in the last 15

years^{72,73}. It is estimated that in 2025 the population in the 20 hardest-hit African countries will be 30 to 120 million lower than it would have been in the absence of the AIDS epidemic⁷⁴.

Contrasting with the higher HIV prevalence rate in women, AIDS-related mortality rate is higher in men⁷⁵.

Infantile mortality is also affected in highly endemic countries, where all the gains made before the 1980s have been lost^{72,74}. In southeast African countries, AIDS is responsible for up to 74% of deaths' increase among children under 5 years of age, with a mortality rate of up to 30 per 1000. In a study in Uganda, the median survival time of an infected child was 21 months. As a result of the epidemic, the population of several African countries (Botswana, South Africa and Zimbabwe) has started to decline^{76,77}. The impact on life expectancy has also been assessed. It is estimated that each 1% rise in the prevalence rate in the general population cuts overall life expectancy by a year⁷⁸.

In the next two decades the standard age pyramid will be deeply modified by the AIDS epidemic in the countries most severely affected, with an abrupt broadening at around 20 years, and a rapid decrease in the 20-40 category⁷⁹.

The social consequences of the epidemic are evident. In particular, the cumulative number of orphans due to AIDS in sub-Saharan Africa rise to 12.1 million, representing 90% of all orphans of this part of the world. In Zimbabwe, 7% of all children are orphans because of AIDS.

The epidemic also has major consequences for education and general development. In Zambia for example, more than 1300 teachers died in 1998, representing two-thirds of all teachers trained annually. The epidemic affects every socioprofessional strata. As most adults fall ill during their most productive years, the economic consequences for households, enterprises and the states are considerable. Excess health expenditures are also a major burden in these countries: 40% of beds at Kenyatta Hospital in Nairobi are occupied by people with AIDS, and this figure reaches 70% at Prince Regent Hospital in Bujumbura^{79,80}.

Conclusion

In sub-Saharan Africa the HIV epidemic is no longer only a public health problem: it is also affecting development. A vaccine is eagerly awaited. Several candidate vaccines are now being studied in Africa (South Africa, Kenya and Uganda) but it will take several years to develop a safe and routinely effective vaccine covering all the circulating strains. In the meantime, access to antiretroviral regimens is a major concern. A few national programs have been started between mid-1998 and late-2000 in Cote d'Ivoire, Uganda, Senegal, Rwanda, the first two ones with support from UNAIDS. Since last October an agreement between some African governments and drug companies led to a mean 85% reduction in the cost of antiretroviral drugs relative to industrialized countries, bringing a ray of hope. The same type of agreement is

now extended to other African countries. As for antiretroviral drugs, the cost of treating some opportunistic infections with drugs such as aciclovir and fluconazole, must be reduced through negotiation, to make them available to all people who need them. Whether antiretroviral treatments are available or not, access to voluntary testing and counselling is essential to improve the management of infected persons. The necessary and legitimate access to antiretroviral drugs must not, however, overshadow the need for prevention. The problem is such that it can only be controlled by coordinated mobilization of communities, patient associations, health professionals, decision-makers and politicians at the highest international and national levels.

Acknowledgements

The authors would like to thank Monique Saltel for her bibliographical assistance. Christian Laurent has a doctoral fellowship from ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA).

References

1. Fauci A. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-50.
2. Korber B, Muldoon J, Theiler F *et al*. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789-96.
3. Salemi M, Strimmer K, Hall W *et al*. Dating the common ancestor of SIV cpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J* 2000; 10: 11096-101.
4. Zhu T, Korber B, Nahmias A *et al*. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391: 594-7.
5. Schim van der Loeff M, Aaby P. Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS* 1999; 13 (suppl A): 69-84.
6. Hahn B, Shaw G, De Cock K, Sharp P. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287: 607-14.
7. Quinn T. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet* 1996; 348: 99-106.
8. Hillis D. Origins of HIV. *Science* 2000; 288: 1757-8.
9. Sande M. Infection with human immunodeficiency virus, an epidemic out of control: personal reflections. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl 2): 387-90.
10. Peeters M, Sharp P. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 2000; 14 (suppl 3): 129-40.
11. Peeters M, Gueye A, Mboup S *et al*. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 1997; 11: 493-8.
12. Zekeng L, Gutler L, Afane E *et al*. Prevalence of HIV-1 subtype O infection in Cameroon: preliminary results. *AIDS* 1994; 8: 1626-8.
13. Simon F, Mauciere P, Roques P *et al*. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998; 4: 1032-7.
14. Janssens W, Buve A, Nkenkason J. The puzzle of HIV-1 subtypes in Africa. *AIDS* 1997; 11: 705-12.
15. Peeters M, Esu-Williams E, Nzilambi N *et al*. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic subtypes in West and Central Africa. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 11163].
16. Montavon C, Toure-Kane C, Liegeois F *et al*. Most env and gag subtype A HIV-1 viruses circulating in West and West Central Africa are similar to the prototype AG recombinant IBNG. *J AIDS* 2000; 23: 363-74.
17. Carr J, Laukkanen T, Salminen M *et al*. Characterization of subtype A HIV-1 from Africa by full genome sequencing. *AIDS* 1999; 13: 1819-26.

18. UNAIDS. AIDS epidemic update, December 2000. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva 2000: 28 p.
19. Ferry B, Katz C, Lydie N. No link between extent of sexual behaviour and HIV prevalence in four cities of sub-Saharan Africa. XIIIth International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract TuPeC3461].
20. Mazhani L, Phiri L, Keapoletswe K *et al.* Implementation of a population-based pilot program to reduce mother-to-child HIV transmission, Botswana. XIIIth International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract WeOrC550].
21. Meda N, Zoudi-Guigui M, Van de Perre P *et al.* HIV infection among pregnant women in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso: comparison of voluntary and blinded seroprevalence estimates. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 738-40.
22. Blankhart D, Muller O, Gresenguet G, Weis P. Sexually transmitted infections in young pregnant women in Bangui, Central African Republic. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 609-14.
23. Desgrees du Lou A, Msellati P, Ramon R *et al.* HIV-1 infection and reproductive history: a retrospective study among pregnant women, Abidjan, Cote d'Ivoire, 1995-1996. Ditrane project. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 452-6.
24. Mulanga-Kabeya C, Nzila N, Edidi B *et al.* Evidence of stable HIV seroprevalences in selected populations in the Democratic Republic of the Congo. *AIDS* 1998; 12: 905-10.
25. Basaras M, Santamaria A, Sarsa M *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and C, and human immunodeficiency type 1 viruses in a rural population from the Republic of Equatorial Guinea. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 250-2.
26. Aseffa A, Ishak A, Stevens R *et al.* Prevalence of HIV, syphilis and genital chlamydial infection among women in north-west Ethiopia. *Epidemiol Inf* 1998; 120: 171-7.
27. Bertherat E, Nabias R, Georges-Courbot M, Renaut A. Seroprevalence of HIV, hepatitis B, and syphilis in an urban population and isolated villages in Gabon. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 271.
28. Larsen O, da Silva Z, Sandström A *et al.* Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau. *AIDS* 1998; 12: 1707-14.
29. Ayisi J, Van Eijk A, Ter Kuile F *et al.* Risk factors for HIV infection among asymptomatic pregnant women attending an antenatal clinic in western Kenya. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 393-401.
30. Colvin M, Sharp B. Sexually transmitted infections and HIV in a rural community in the Lesotho highlands. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 39-42.
31. Zeller H, Ramamonjisoa A, Boisier P *et al.* HIV infection in Madagascar in 1995. *AIDS* 1997; 11: 401-2.
32. Taha T, Dallabetta G, Hoover D *et al.* Trends of HIV-1 and sexually transmitted diseases among pregnant and postpartum women in urban Malawi. *AIDS* 1998; 12: 197-203.
33. Mulanga-Kabeya C, Morel E, Patrel D *et al.* Prevalence and risk assessment for sexually transmitted infections in pregnant women and female sex workers in Mali: is syndromic approach suitable for screening? *Sex Transm Infect* 1999; 75: 358-9.
34. Melo J, Beby-Defaux A, Faria C *et al.* HIV and HTLV prevalences among women seen for sexually transmitted diseases or pregnancy follow-up in Maputo, Mozambique. *J AIDS* 2000; 23: 203-4.
35. Esu-Williams E, Mulanga-Kabeya C, Tena H *et al.* Seroprevalence of HIV-1, HIV-2, and HIV-1 group O in Nigeria: evidence for a growing increase of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 16: 204-10.
36. Leroy V, Ntawinga P, Nziyuvira A, Kagubare J, Salamon R. HIV prevalence among pregnant women in Kigali, Rwanda [letter]. *Lancet* 1995; 346: 1488-9.
37. Wilkinson D, Abdool Karim S, Williams B, Gouws E. High HIV incidence and prevalence among young women in rural South Africa: developing a cohort for intervention trials. *JAIDS* 2000; 23: 405-9.
38. Kwezigabo G, Killewo J, Urassa W *et al.* Monitoring of HIV-1 infection prevalence and trends in the general population using pregnant women as a sentinel population: 9 years experience from the Kagera region of Tanzania. *J AIDS* 2000; 23: 410-7.
39. Kamali A, Carpenter L, Grover Whitworth J *et al.* Seven-year trends in HIV-1 infection rates, and changes in sexual behaviour, among adults in rural Uganda. *AIDS* 2000; 14: 427-34.
40. Gregson S, Nyamukapa C, Mason P *et al.* Population-based survey of HIV infection and its socio-demographic and behavioural determinants in rural Manicaland, Zimbabwe, 1998-1999. XIIIth International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract TuPeC3447].
41. Glynn J, Buvé A, Carael M *et al.* Decreased fertility among HIV-1 infected women attending antenatal clinics in three African cities. *J AIDS* 2000; 25: 345-52.
42. Bouckennooghe A, Shandera W. HIV trends in African blood donors. *J Infect* 1999; 39: 122-8.
43. Norrgren H, Andersson S, Biague A *et al.* Trends and interaction of HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, west Africa: no protection of HIV-2 against HIV-1 infection. *AIDS* 1999; 13: 701-7.
44. Quinn T, Wawer M, Sewankambo N *et al.* Viral load and heterosexual transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9.
45. Ghys P, Fransen K, Diallo M *et al.* The association between cervico-vaginal HIV-1 shedding and STDs, immunosuppression, and serum HIV-1 load in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11: 85-93.
46. Mostad S, Overbaugh J, De Vange D *et al.* Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997; 350: 922-7.
47. Fleming D, Wasserheit J. From epidemiological synergy to public health policy and practice, the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 3-17.
48. Buve A. HIV/AIDS in Africa: why so severe, why so heterogeneous? 7th CROI, San Francisco, January 2000 [abstract 528].
49. Taha T, Hoover D, Dallabetta G *et al.* Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS* 1998; 12: 1699-706.
50. Sandala L, Lurie P, Sunkutu M, Chani E, Hudes E, Hearst N. "Dry sex" and HIV infection among women attending a Sexually Transmitted Diseases clinic in Lusaka, Zambia. *AIDS* 1995; 9: 61-8.
51. Weiss H, Quigley M, Hayes R. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2000; 14: 2361-70.
52. Cohen M. Preventing sexual transmission of HIV - New ideas from sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2000; 342: 970-2.
53. Mofenson L, McIntyre J. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; World AIDS series: WA27-WA34.
54. Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J AIDS* 1995; 8: 506-10.
55. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock P *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 773-80.
56. Wiktor S, Ekpin E, Karon J *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; 353: 781-5.
57. Dabis F, Msellati P, Meda N *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. *Lancet* 1999; 353: 786-92.
58. Guay L, Musoke P, Fleming T *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; 354: 795-802.
59. Lallamant M, Gonzague J, Le Coeur S *et al.* A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-91.
60. Marseille E, Kahn J, Miro F *et al.* Cost effectiveness of single-dose nevirapine regimen for mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354: 803-9.
61. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D *et al.* Effects of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomised clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167-74.
62. Miotti P, Taha T, Kumwenda N *et al.* HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA* 1999; 282: 744-9.

63. Leroy V, Newell M, Dabis F *et al.* International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 597-600.
64. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia H. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999; 13: 1517-24.
65. Biggar R, Miotto P, Taha T *et al.* Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347: 1647-50.
66. Msellati P, Meda N, Leroy V *et al.* Safety and acceptability of vaginal disinfection with benzalkonium chloride in HIV-infected pregnant women in west Africa: ANRS 049b phase II randomised, double blinded placebo controlled trial. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 420-25.
67. Rana F, Hawken M, Mwachar *et al.* Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J AIDS* 2000; 24: 23-9.
68. Raviglione M, Harries A, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997; 11 (suppl B): 115-23.
69. World Health organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiol Rec* 1999; 74: 385-400.
70. Bloland P, Wima J, Slutsker R *et al.* Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 1995; 9: 721-26.
71. Whitworth J, Morgan D, Quigley M *et al.* Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1051-56.
72. Timaeus I. Impact of the HIV epidemic on mortality in sub-Saharan Africa: evidence from national surveys and censuses. *AIDS* 1998; 12 (suppl 1): 15-27.
73. Bradshaw D, Timaeus I, Dornington R, Nannan N. Reversal in adult mortality trends in South Africa. XIIIth International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract MoPeD2508].
74. Stover J, Way P. Projecting the impact of AIDS on mortality. *AIDS* 1998; 12 (suppl 1): 29-39.
75. Gregson S, Garnett G. Contrasting gender differentials in HIV-1 prevalence and associated mortality increase in eastern and southern Africa: artefact of data or natural course of epidemic? *AIDS* 2000; 14 (suppl 3): 85-99.
76. Robinson N, Marindo R. Current estimates of and future projections for adult deaths attributed to HIV infection in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 187-94.
77. Stanecki K, Way P. Estimated and projected declines in populations due to AIDS mortality in some selected sub-Saharan African countries. XIIIth International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract MoPeD2503].
78. Brouard N. Quelques conséquences de l'épidémie du VIH sur la population dans le monde et principalement en Afrique subsaharienne. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2000; 48: 121-5.
79. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic, June 2000. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva 2000; 135 p.
80. Arthur G, Bhatt S, Muhindi D *et al.* The changing impact of HIV/AIDS on Kenyatta National Hospital, Nairobi from 1988/89 through 1992 to 1997. *AIDS* 2000; 14: 1625-31.

1.3 Données épidémiologiques réactualisées à fin 2001

Les deux derniers rapports de l'ONUSIDA parus respectivement en décembre 2001 et juillet 2002 réactualisent les données épidémiologiques (1, 7) :

Nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA

dans le monde	40 millions
en Afrique subsaharienne	28,5 millions
	dont 2,6 millions d'enfants < 15 ans

Taux de prévalence chez les adultes (15 à 49 ans)

dans le monde	1,2 %
en Afrique subsaharienne	9,0 %

Nouveaux cas d'infection par le VIH en 2001

dans le monde	5 millions
en Afrique subsaharienne	3,4 millions
	dont 700 000 enfants < 15 ans

Décès dus au SIDA en 2001

dans le monde	3 millions
en Afrique subsaharienne	2,3 millions
	dont 500 000 enfants < 15 ans

Le tableau 1 présente les estimations les plus récentes de la séroprévalence de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne par pays.

Tableau 1

**Séroprévalence de l'infection par le VIH chez les adultes de 15 à 49 ans
en Afrique subsaharienne par pays en 2001 selon les estimations de l'ONUSIDA**

Pays	Prévalence (%)
Afrique du Sud	20,1
Angola	5,5
Bénin	3,6
Botswana	38,8
Burkina Faso	6,5
Burundi	8,3
Cameroun	11,8
Congo	7,2
Côte d'Ivoire	9,7
Erythrée	2,8
Ethiopie	6,4
Gambie	1,6
Ghana	3,0
Guinée-Bissau	2,8
Guinée équatoriale	3,4
Kenya	15,0
Lesotho	31,0
Madagascar	0,3
Malawi	15,0
Mali	1,7
Maurice	0,1
Mozambique	13,0
Namibie	22,5
Nigeria	5,8
Ouganda	5,0
République centrafricaine	12,9
République démocratique du Congo	4,9
République-Unie de Tanzanie	7,8
Rwanda	8,9
Sénégal	0,5
Sierra Leone	7,0
Somalie	1,0
Swaziland	33,4
Tchad	3,6
Togo	6,0
Zambie	21,5
Zimbabwe	33,7

Source : ONUSIDA. *Rapport sur l'épidémie mondiale de VIH/SIDA 2002*. Genève : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA. 226 p.

1.4 Discussion

Cette revue de la littérature montre clairement les principales spécificités de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne. La première d'entre elles est la force avec laquelle ce continent est frappé. **L'Afrique subsaharienne est en effet, de loin, la région du monde la plus touchée par l'épidémie** avec 70 % des cas mondiaux alors que sa population ne représente que 10 % de la population mondiale. Les répercussions dramatiques en termes de mortalité (première cause de mortalité avec 2,3 millions de décès par an) et les conséquences démographiques, sociales et économiques soulignent l'urgence qu'il y a à agir. Depuis 1998, agir signifie aussi dans certains pays africains permettre l'accès des patients au traitement antirétroviral. C'est dans ce contexte que nous avons évalué l'une des toutes premières initiatives africaines (chapitre 4).

La deuxième spécificité de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne est le mode de transmission prédominant, la **transmission hétérosexuelle**. La conséquence pour les programmes de prévention est évidente : les actions de prévention doivent cibler en priorité les facteurs comportementaux et biologiques favorisant la transmission par voie sexuelle. C'était précisément le sens de la recherche que nous avons menée chez les prostituées clandestines de Dakar (chapitre 5).

La troisième spécificité concerne l'**extrême diversité génétique du VIH** sur ce continent. Les implications potentielles exactes de cette diversité sont mal connues, en particulier sur la progression clinique et l'émergence des résistances virales aux antirétroviraux. Cette double incertitude justifie les recherches qui seront présentées aux chapitres 3 et 4.

Chapitre 2

Objectif général et contexte des recherches

2.1 Objectif général et cadre des recherches

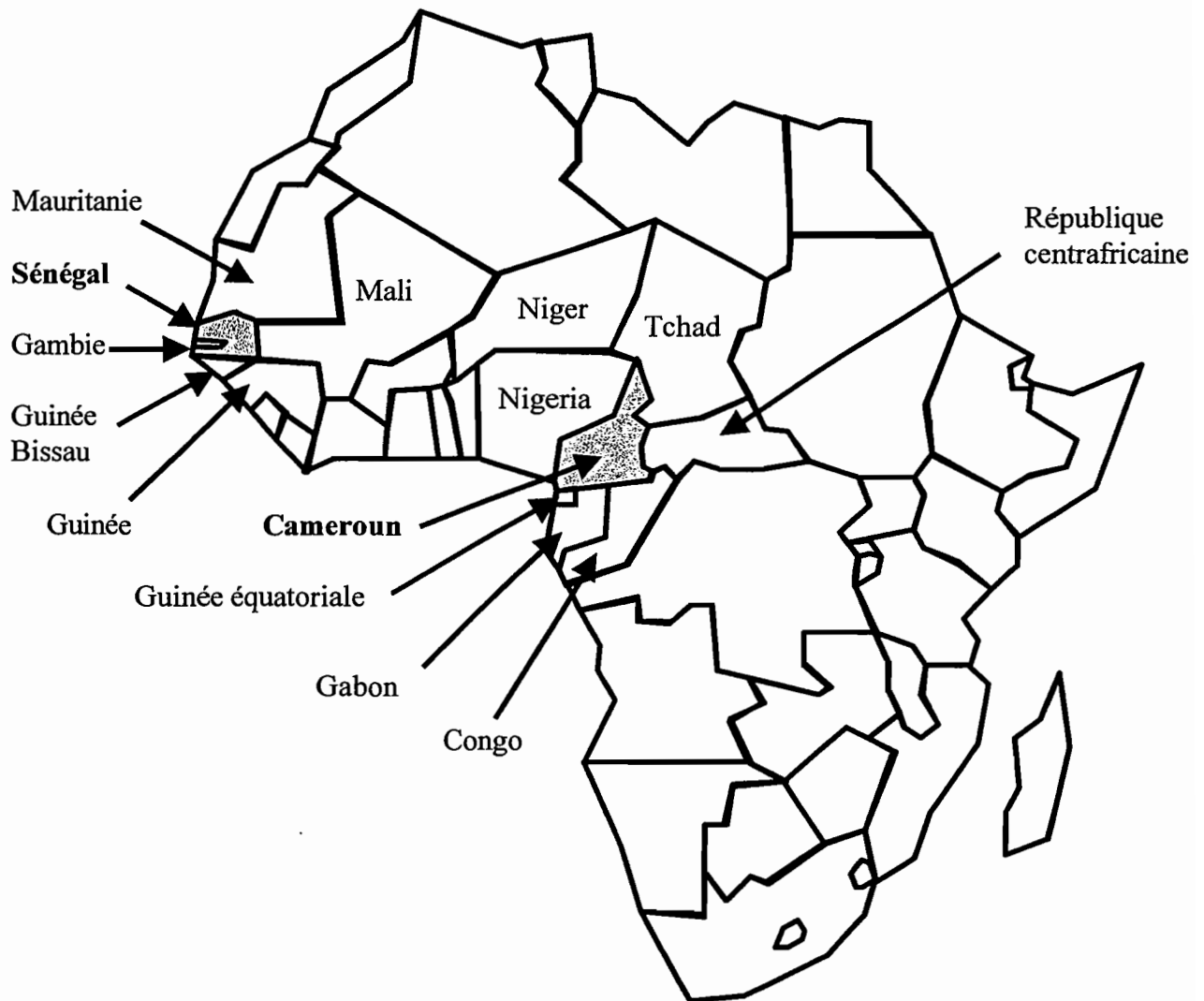
Les travaux présentés ici visaient à **contribuer à l'amélioration de la prise en charge de l'infection par le VIH dans le contexte africain** par une évaluation :

- 1) des conséquences cliniques de l'infection par la souche recombinante CRF02_AG du VIH-1 prédominante en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale
- 2) d'un programme gouvernemental d'accès au traitement antirétroviral
- 3) des besoins d'intervention dans une population de prostituées clandestines

Ils s'inscrivaient dans un ensemble de **recherches menées en partenariat** entre d'une part une équipe française (Institut de Recherche pour le Développement, Unité de Recherche n° 36 "Prise en charge du SIDA en Afrique", Montpellier, E. Delaporte) et, d'autre part, une équipe sénégalaise et/ou une équipe camerounaise qui seront présentées en détail dans les paragraphes concernant chacun de ces pays. Ces recherches sont conduites **sous l'égide de l'ANRS** qui a développé une politique de sites dont trois se trouvent en Afrique : Abidjan (Côte d'Ivoire), Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) et Dakar (Sénégal). Le site de Dakar est coordonné au Nord par E. Delaporte et au Sud par I. Ndoye. Toutefois, des recherches sont également menées en dehors des sites ANRS, soit indépendamment, soit conjointement lors d'études multicentriques par exemple, avec les recherches menées dans les sites ANRS. C'est typiquement le cas des recherches que nous menons au Cameroun. Le financement de ces recherches est assuré à parité par l'ANRS et le Ministère français des Affaires Etrangères. Certains de nos projets bénéficient de financements complémentaires de l'Union Européenne.

Deux des recherches que nous présentons dans cette thèse ont ainsi été menées au Sénégal (évaluations du programme d'accès au traitement antirétroviral et des besoins d'intervention chez les prostituées clandestines) tandis que la troisième (évaluation des conséquences cliniques de l'infection par la souche recombinante CRF02_AG) a été menée conjointement au Cameroun et au Sénégal (carte d'Afrique). Pour ces trois recherches, j'ai contribué à la coordination des études sur le terrain (2 ans au Sénégal puis 1 an au Cameroun), à l'élaboration des outils nécessaires, au recueil, au contrôle et à l'analyse des données, ainsi qu'à la valorisation des résultats (annexe 1). J'ai également rédigé, en collaboration étroite avec E. Delaporte, le protocole de recherche concernant les prostituées clandestines.

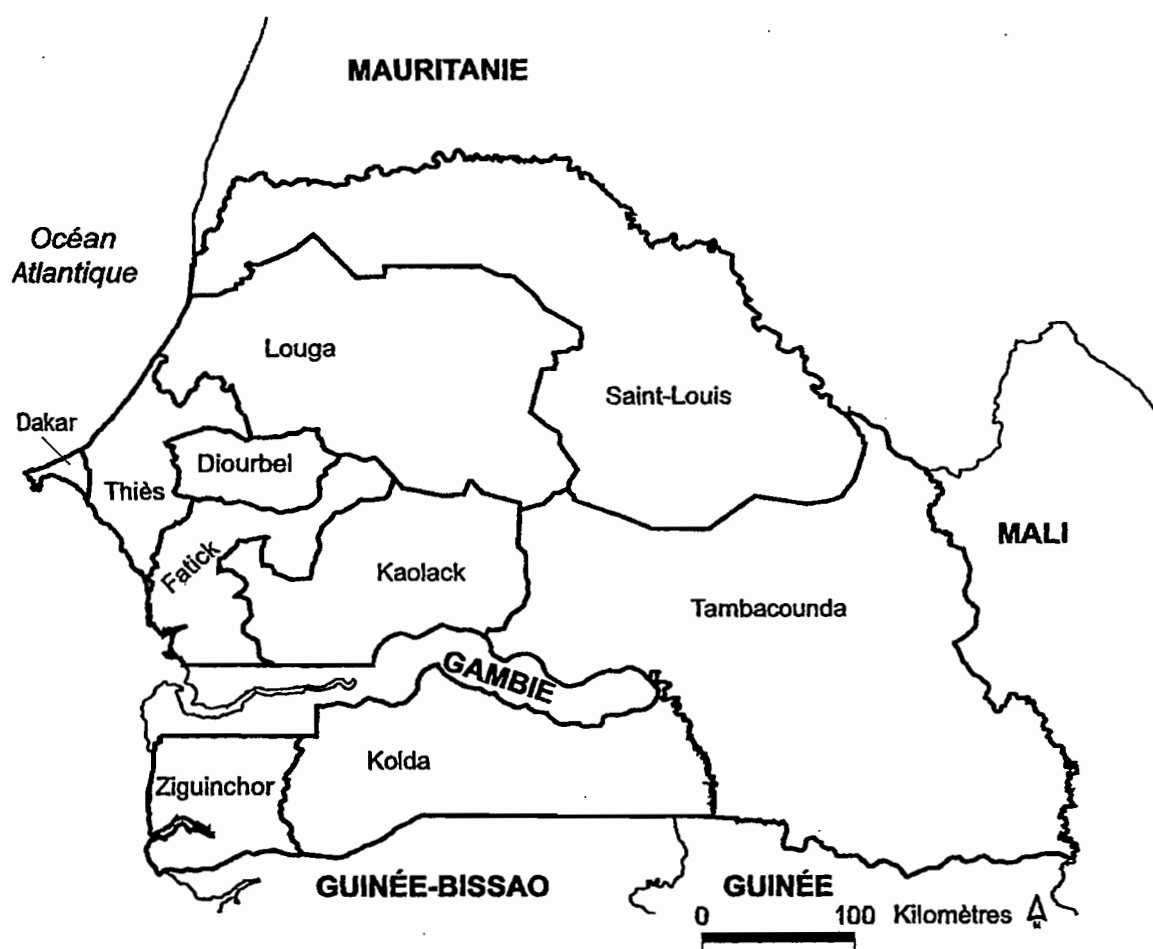
Carte d'Afrique



2.2 Le Sénégal

Situé à l'extrémité ouest du continent africain, le Sénégal est bordé au nord par la Mauritanie, à l'est par le Mali, au sud par la Guinée et la Guinée Bissau, et à l'ouest par l'Océan Atlantique (carte d'Afrique). En outre, le Sénégal entoure presque en totalité la Gambie. Le pays compte 10 régions, 30 départements, 91 arrondissements, 48 communes et 320 communautés rurales (carte du Sénégal). Ses 9 421 000 habitants se répartissent sur une superficie de 196 722 km². La densité globale de la population est ainsi de 48 habitants par km². Cependant, Dakar, la capitale, et sa région accueillent un quart des habitants sur seulement 0,3 % de la superficie nationale (4040 habitants/km²). La langue officielle est le français, mais la plus utilisée est le wolof (maîtrisé par 80 % de la population). Environ 94 % des Sénégalais sont musulmans, 4 % chrétiens et 2 % d'autres religions (animistes notamment). Les principaux groupes ethniques sont les Wolofs (43 % de la population), les Pulars (24 %), les Sérères (15 %), les Diolas (5 %) et les Mandingues (4 %).

Carte du Sénégal



2.2.1 Indicateurs démographiques, économiques, sociaux et sanitaires

La majorité des indicateurs présentés dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous sont issus de l'enquête sénégalaise sur les indicateurs de santé de 1999 (8). Ils sont complétés par les données de l'enquête démographique et de santé de 1997 (9) et par les chiffres fournis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans son rapport annuel de 2001 (10).

Tableau 2

Indicateurs démographiques, économiques et sociaux du Sénégal

Indicateurs démographiques	Valeur
Proportion de la population âgée de moins de 15 ans	46,5 %
Proportion de la population âgée de 15 à 64 ans	48,7 %
Répartition hommes/femmes	47 %/53 %
Taux d'accroissement annuel	2,5 %
Proportion de la population urbanisée	39,8 %
Indicateurs économiques	
PIB* par habitant	650 euros
Proportion d'hommes de plus de 20 ans sans emploi	10,4 %
Indicateurs sociaux	
Fréquence d'analphabétisme chez les hommes de plus de 15 ans	48,3 %
Fréquence d'analphabétisme chez les femmes de plus de 15 ans	64,8 %
Niveau d'instruction secondaire chez les hommes de plus de 15 ans	26,3 %
Niveau d'instruction secondaire chez les femmes de plus de 15 ans	12,7 %
Age médian des femmes aux premiers rapports sexuels	17,5 ans
Age médian des femmes à la première union	18,0 ans

* Produit Intérieur Brut.

Tableau 3

Indicateurs sanitaires du Sénégal

Indicateurs sanitaires	Valeur
Dépenses de santé	4,5 % du PIB*
Dépenses publiques de santé par habitant	15,5 euros
Taux brut annuel de natalité	42,0 pour 1000 habitants
Taux brut annuel de mortalité	13,0 pour 1000 habitants
Quotient de mortalité néonatale	31,4 pour 1000 naissances †
Quotient de mortalité infantile	63,5 pour 1000 naissances †
Quotient de mortalité juvénile	84,4 pour 1000 naissances †
Quotient de mortalité infanto-juvénile	142,5 pour 1000 naissances †
Quotient de mortalité maternelle	1200 pour 100 000 naissances †
Espérance de vie à la naissance pour les hommes	54,0 ans
Espérance de vie à la naissance pour les femmes	56,1 ans
Indice synthétique de fécondité	4,8
Taux de fécondité global	5,3
Utilisation de méthodes contraceptives (femmes 15-50 ans)	9,0 %
Couverture en soins prénatals	82,2 %
Vaccination antitétanique des femmes enceintes	81,2 %
Assistance médicale lors de l'accouchement	48,3 %
Enfants de 1 an complètement vaccinés ‡	30,3 %

* Produit Intérieur Brut. † Naissances vivantes. ‡ BCG, rougeole, 3 doses de DTcoq et de polio.

Ces indicateurs montrent la jeunesse de la population sénégalaise mais aussi sa faible instruction et l'état sanitaire précaire dans lequel elle se trouve du fait de la pauvreté générale du pays. Le Sénégal vient d'ailleurs, en 2001, d'être admis dans le groupe des pays les moins avancés (11).

2.2.2 Situation épidémiologique de l'infection par le VIH

Au Sénégal, les premiers cas connus d'infections par le VIH datent de 1983 (10 cas) et le premier cas connu de SIDA de 1985 (12). Après une phase initiale de déni de l'infection, un Programme National de Lutte contre le SIDA (PNLS) coordonné par un Comité national pluridisciplinaire de prévention du SIDA a été institué dès la déclaration des premiers cas de SIDA à l'OMS en 1986 (13-15). Immédiatement, la lutte contre le SIDA a été couplée à la lutte contre les infections sexuellement transmissibles (IST). Depuis cette année 2002, pour renforcer l'implication politique au plus haut niveau, la lutte contre le SIDA est placée directement sous la responsabilité du Premier ministre par le biais d'un Conseil National de Lutte contre le SIDA dont il assure la présidence assisté par le ministre de la santé et de la prévention, vice-président (16). La surveillance sentinelle a été débutée en 1989 puis étendue progressivement, tant géographiquement qu'en terme de groupes sentinelles. Aujourd'hui, elle concerne les femmes enceintes, les donneurs de sang, les patients hospitalisés, les patients tuberculeux, les patients porteurs d'IST et les prostituées de Dakar, Kaolack, Saint-Louis, Ziguinchor, Thiès, Louga, et Fatick (carte du Sénégal). L'extension aux principales villes des trois dernières régions, Diourbel, Kolda et Tambacounda, est programmée d'ici à 2004 (17).

Le Sénégal a connu jusqu'à nos jours une croissance lente de l'infection par le VIH. Aujourd'hui encore, le Sénégal demeure un pays à relative faible prévalence. Ainsi, en 2001, la prévalence était estimée à 1,1 % chez les femmes enceintes, variant selon les régions de 0,4 à 3,0 % (0,8 % à Dakar) (18). Bien que plus élevée dans les groupes vulnérables, cette prévalence reste inférieure à celle trouvée dans des groupes similaires d'autres pays africains : 14,3 à 29,8 % chez les prostituées en 2001, 5,3 à 15,5 % chez les patients hospitalisés en 1999, 8,3 à 9,1 % chez les patients tuberculeux en 1999 selon les régions, et 4,1 % chez les hommes porteurs d'IST à Dakar.

A la fin de 2001, l'ONUSIDA estimait que 24 000 adultes de 15 à 49 ans (dont 14 000 femmes) et 2900 enfants de moins de 15 ans étaient infectés par le VIH au Sénégal (1). La prévalence chez les adultes était ainsi évaluée à 0,5 %. Au cours de la seule année 2001, 2500 décès dus au SIDA seraient intervenus. Les enfants sont doublement touchés. A la morbidité et la mortalité qui les affectent personnellement s'ajoute le décès de leurs parents. Ainsi, fin 2001, on estimait à 15 000 le nombre d'orphelins vivants dont l'un au moins des deux parents étaient morts du SIDA. Ces chiffres qui marquent un net recul par rapport aux

dernières estimations de l'ONUSIDA en 1999, sont toutefois surprenants, y compris au regard des chiffres de la surveillance sentinelle nationale, et devront être confirmés lors des prochaines estimations.

Presque tous les sous-types du VIH-1 groupe M circulent au Sénégal (A, B, C, D, F1, G, H) (19). Cependant, la majorité des souches (50 à 60 %) sont des formes recombinantes CRF02_AG (20, 21). Récemment, un autre CRF impliquant les sous-types A, G, K et J désigné CRF06_cpx a été découvert au Sénégal (22). Les infections par des souches du groupe O sont rares (moins de 1 %) (23). Prédominantes jusqu'en 1993, les infections par le VIH-2 représentent aujourd'hui un peu moins de la moitié de toutes les infections par le VIH (17, 24).

2.2.3 Equipes impliquées dans les recherches

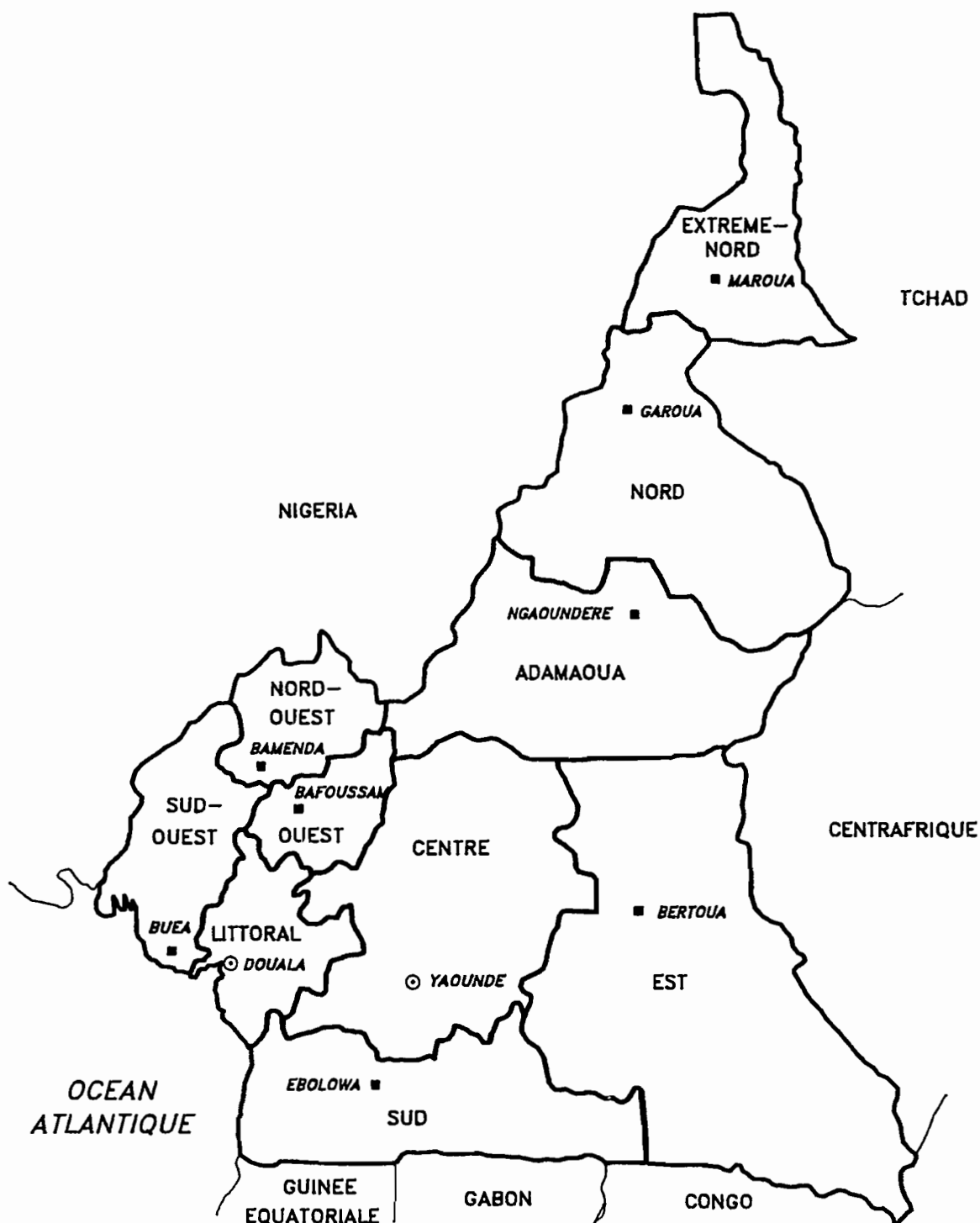
Au Sénégal, les travaux de recherche effectués dans le cadre de l'ANRS sont coordonnés par I. Ndoye, secrétaire exécutif du Programme Multisectoriel de Lutte contre le SIDA (PMLS). De nombreux acteurs et structures nationales de Dakar sont impliqués dans ces recherches regroupées sous le nom de "Projet SIDAK". Ainsi, le volet clinique se déroule au service des Maladies infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fann (P.S. Sow) incluant un service de consultations et hospitalisations (40 lits) et un centre de traitement ambulatoire, et dans les services de Médecine de l'hôpital militaire (P.M. Gueye), le volet biologique au laboratoire de bactériologie-virologie du CHU Le Dantec (S. Mboup) et le volet IST/prostituées clandestines à l'Institut d'Hygiène Sociale (I. Ndoye).

Dans le cadre de cette collaboration, les structures nationales ont été renforcées en équipement et en personnel. Les recherches participent ainsi directement à l'amélioration de la prise en charge quotidienne des patients et du potentiel de recherche sénégalais.

2.3 Le Cameroun

Le Cameroun est un pays d'Afrique Centrale de 475 442 km² bordé à l'ouest par le Nigeria, au nord par le Tchad, à l'est par la République Centrafricaine, et au sud par le Congo, le Gabon et la Guinée équatoriale (carte d'Afrique). Au sud-ouest, le Cameroun s'ouvre sur le golfe de Guinée. Le pays est divisé en 10 provinces, 58 départements, 269 arrondissements et 53 districts (carte du Cameroun). Il compte 14 876 000 habitants répartis de façon très inégale sur le territoire. La densité globale de la population est ainsi de 31 habitants par km². Yaoundé est la capitale politique mais Douala, sur le littoral, est la plus grande ville et la capitale économique. Le Cameroun possède deux langues officielles : le français (le plus couramment utilisé) et l'anglais (utilisé surtout à l'ouest). En fait, la caractéristique essentielle du Cameroun est sa très grande diversité culturelle (plus de 230 ethnies et 24 langues principales) et géographique.

Carte du Cameroun



2.3.1 Indicateurs démographiques, économiques, sociaux et sanitaires

Les indicateurs présentés dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous sont pour la plupart issus de l'enquête démographique et de santé réalisée en 1998 (25). Ils sont complétés par les chiffres fournis par l'OMS dans son rapport annuel de 2001 (10).

Tableau 4

Indicateurs démographiques, économiques et sociaux du Cameroun

Indicateurs démographiques	Valeur
Proportion de la population âgée de moins de 15 ans	45,2 %
Proportion de la population âgée de 15 à 64 ans	50,3 %
Age médian	17,4 ans
Répartition hommes/femmes	48 %/52 %
Taux d'accroissement annuel	2,5 %
Proportion de la population urbanisée	32,0 %
Indicateurs économiques	
PIB* par habitant	573 euros
Proportion d'hommes de plus de 15 ans sans emploi	21,2 %
Proportion de femmes de plus de 15 ans sans emploi	31,3 %
Indicateurs sociaux	
Fréquence de scolarisation chez les hommes de 6 à 15 ans	74,3 %
Fréquence de scolarisation chez les femmes de 6 à 15 ans	70,5 %
Fréquence d'analphabétisme chez les hommes de plus de 15 ans	14,9 %
Fréquence d'analphabétisme chez les femmes de plus de 15 ans	28,1 %
Niveau d'instruction secondaire chez les hommes de plus de 15 ans	45,8 %
Niveau d'instruction secondaire chez les femmes de plus de 15 ans	33,3 %
Age médian des hommes aux premiers rapports sexuels	18,3 ans
Age médian des femmes aux premiers rapports sexuels	15,8 ans
Age médian des hommes à la première union	25,1 ans
Age médian des femmes à la première union	17,4 ans
Orphelins de moins de 15 ans d'au moins l'un des 2 parents	8,9 %

* Produit Intérieur Brut.

Tableau 5

Indicateurs sanitaires du Cameroun

Indicateurs sanitaires	Valeur
Dépenses de santé	2,7 % du PIB*
Dépenses publiques de santé par habitant	5,5 euros
Taux brut annuel de natalité	37,4 pour 1000 habitants
Taux brut annuel de mortalité	13,0 pour 1000 habitants
Quotient de mortalité néonatale	37,2 pour 1000 naissances [†]
Quotient de mortalité infantile	77,0 pour 1000 naissances [†]
Quotient de mortalité juvénile	79,9 pour 1000 naissances [†]
Quotient de mortalité infanto-juvénile	150,7 pour 1000 naissances [†]
Quotient de mortalité maternelle	430 pour 100 000 naissances [†]
Espérance de vie à la naissance pour les hommes	49,0 ans
Espérance de vie à la naissance pour les femmes	50,4 ans
Indice synthétique de fécondité	5,2
Taux de fécondité global	4,9
Utilisation de méthodes contraceptives (femmes 15-50 ans)	24,0 %
Couverture en soins prénatals	78,8 %
Vaccination antitétanique des femmes enceintes	69,4 %
Assistance médicale lors de l'accouchement	58,2 %
Enfants d'un an complètement vaccinés [‡]	29,4 %

* Produit Intérieur Brut. [†] Naissances vivantes. [‡] BCG, rougeole, 3 doses de DTcoq et de polio.

Comme au Sénégal, la population camerounaise est jeune mais en revanche plus fréquemment instruite. A l'inverse, la situation économique est encore plus précaire au Cameroun qu'au Sénégal, et en particulier les dépenses publiques consacrées à la santé par habitant sont trois fois plus faibles. L'espérance de vie y est légèrement inférieure. Nonobstant ces quelques différences, le Cameroun et le Sénégal appartiennent tous deux au groupe des pays en développement (PED), et même au sein de ce groupe ont des situations très voisines.

2.3.2 Situation épidémiologique de l'infection par le VIH

Au Cameroun, **le premier cas de SIDA a été signalé en 1985** (26). Le nombre de cas rapportés chaque année est resté stable (autour de 200) jusqu'en 1990 puis a augmenté rapidement : 604 cas en 1991, 1761 en 1994 et 5410 en 1998 (26, 27). Au total de 1985 à 1998, 18 986 cas ont ainsi été notifiés. La réponse des pouvoirs publics à l'infection par le VIH a été quasiment immédiate (avant même la déclaration des premiers cas de SIDA) avec une sensibilisation de la population sous forme de conférences à travers tout le pays dès 1984 et la création d'un Comité de suivi sur le SIDA en 1985 remplacé par un Comité National de Lutte contre le SIDA (CNLS), organe exécutif du PNLS, en 1987 (14, 28, 29). La surveillance sentinelle chez les femmes enceintes a été instaurée en 1989 à Yaoundé et Douala, puis étendue en 1993 à Bamenda (province du Nord-Ouest), Limbé (province du Sud-Ouest), Bertoua (province de l'Est) et Garoua (province du Nord) (carte du Cameroun).

La prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes est restée inférieure à 1 % jusqu'en 1989 puis a augmenté progressivement (30). En 2000, elle **se situait à 10,8 %**, variant selon les provinces de 6,2 à 17,0 % (31). A Yaoundé et Douala, elle était respectivement de 10,3 % et 3,9 % (ce dernier chiffre obtenu sur un petit échantillon ($n = 76$) semble toutefois sous-estimé). Une enquête transversale réalisée à Yaoundé chez des adultes de 15 à 49 ans en 1997/1998 dans le cadre d'une étude multicentrique sur les facteurs comportementaux et biologiques pouvant expliquer les différences de prévalence observées entre pays trouvait une prévalence de 4,1 % (intervalle de confiance à 95 % [$IC_{95\%}$] : 3,0-5,7 %) parmi 896 hommes et 7,8 % ($IC_{95\%}$: 6,2-9,6 %) parmi 1017 femmes (32). Au même moment, la surveillance sentinelle rapportait une prévalence de 5,5 % chez les femmes enceintes (5).

Concernant d'autres populations spécifiques, les derniers chiffres donnés par l'ONUSIDA indiquaient une prévalence de 16,5 % chez les prostituées des principaux centres urbains en 1995, 16,0 % chez les patients de centres IST de Yaoundé en 1996, 16,0 % chez les consommateurs de drogue par injection en 1996, 15,0 % chez les camionneurs testés à Douala en 1993/1994 et 15,0 % chez le personnel militaire en 1996 (27). L'enquête transversale réalisée à Yaoundé chez 320 prostituées en 1997/1998 rapportait toutefois une prévalence deux fois plus élevée (34,4 %, $IC_{95\%}$: 29,2-39,9 %) (32).

A la fin de 2001, l'ONUSIDA estimait que 860 000 adultes (dont 500 000 femmes) et 69 000 enfants étaient infectés par le VIH au Cameroun (1). La prévalence chez les adultes était ainsi évaluée à 11,8 %. Au cours de l'année 2001, 53 000 décès dus au SIDA seraient intervenus. Ici aussi, les enfants paient un lourd tribut à l'épidémie. Fin 2001, ils étaient ainsi 210 000 orphelins vivants dont l'un au moins des deux parents étaient morts du SIDA.

Le Cameroun se caractérise par une **extrême diversité génétique** du VIH-1. Tous les sous-types du groupe M y circulent (A, B, C, D, F2, G, H, J, K) mais la majorité des souches sont des formes recombinantes incluant le plus souvent le sous-type A. La plupart de celles-ci sont des CRF (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF11_cpx), mais les souches recombinantes non répertoriées comme CRF sont également fréquentes (AD, AE, AG, AJ, AGJ, AFG, AJU, AFGHJU) (20, 33-41). La souche recombinante CRF02_AG est responsable à elle seule de la moitié des infections. Bien que beaucoup plus rare, le groupe O représente 2 à 6 % des infections, plaçant le Cameroun en tête des pays touchés par ce groupe (23, 42). Quelques cas de recombinants O/M ont également été rapportés (43, 44). En outre, les trois seules souches du groupe N retrouvées jusqu'à maintenant proviennent de patients camerounais (45-47). A l'inverse, les infections par le VIH-2 et les doubles infections VIH-1+2 sont rares.

2.3.3 Equipes impliquées dans les recherches

Au Cameroun, les recherches effectuées dans le cadre de l'ANRS sont réalisées en partenariat avec l'Hôpital Militaire de Yaoundé et sont **coordonnées par E. Mpoudi Ngolé (projet PRESICA, Prévention du SIDA au Cameroun)**. Notre projet (PRESICA) est implanté dans le service de dermato-vénérologie (E. Mpoudi Ngolé) de l'hôpital militaire de Yaoundé, lequel est ouvert à l'ensemble de la population. Par extension, les études sur les conséquences cliniques de l'infection par la souche recombinante CRF02_AG se déroulent aussi au centre médical militaire de Douala (A. Nsangou). Comme l'hôpital militaire de Yaoundé, le centre médical militaire de Douala est ouvert à toute la population mais ne comporte pas de services spécialisés (médecine générale uniquement).

Pour mener à bien ces recherches, l'équipe de l'hôpital militaire de Yaoundé a été renforcée et l'équipement du laboratoire complété. Outre les recherches, le projet PRESICA apporte son soutien quotidien, tant humain que logistique, à des actions de Santé Publique

(dépistage, suivi de patients hors cohorte, conseil individuel, information, éducation, communication) et à l'amélioration de la prise en charge générale des patients (élaboration d'algorithmes de prise en charge, recommandations de suivi biologique des patients sous ARV, formation continue médicale et paramédicale, etc... sous la coordination du PNLS). L'effet structurant de ce projet de recherche a permis l'accès au traitement antirétroviral gratuit pour les patients suivis dans le cadre du projet PRESICA grâce à un accord de collaboration avec Médecins Sans Frontières – Suisse.

Chapitre 3

Diversité génétique et conséquences cliniques

3.1 Etat de la question

Comme nous l'avons vu au chapitre 1, l'extrême diversité génétique des souches virales circulant notamment en Afrique constitue l'une des caractéristiques fondamentales de l'infection par le VIH sur ce continent. Nous aborderons successivement l'origine des VIH, la classification des souches virales et leur distribution géographique. Nous discuterons ensuite des conséquences de la diversité génétique en insistant sur les conséquences sur la progression clinique en préambule à la présentation des résultats de nos travaux dans ce domaine

3.1.1 Diversité génétique

a) Origine des VIH

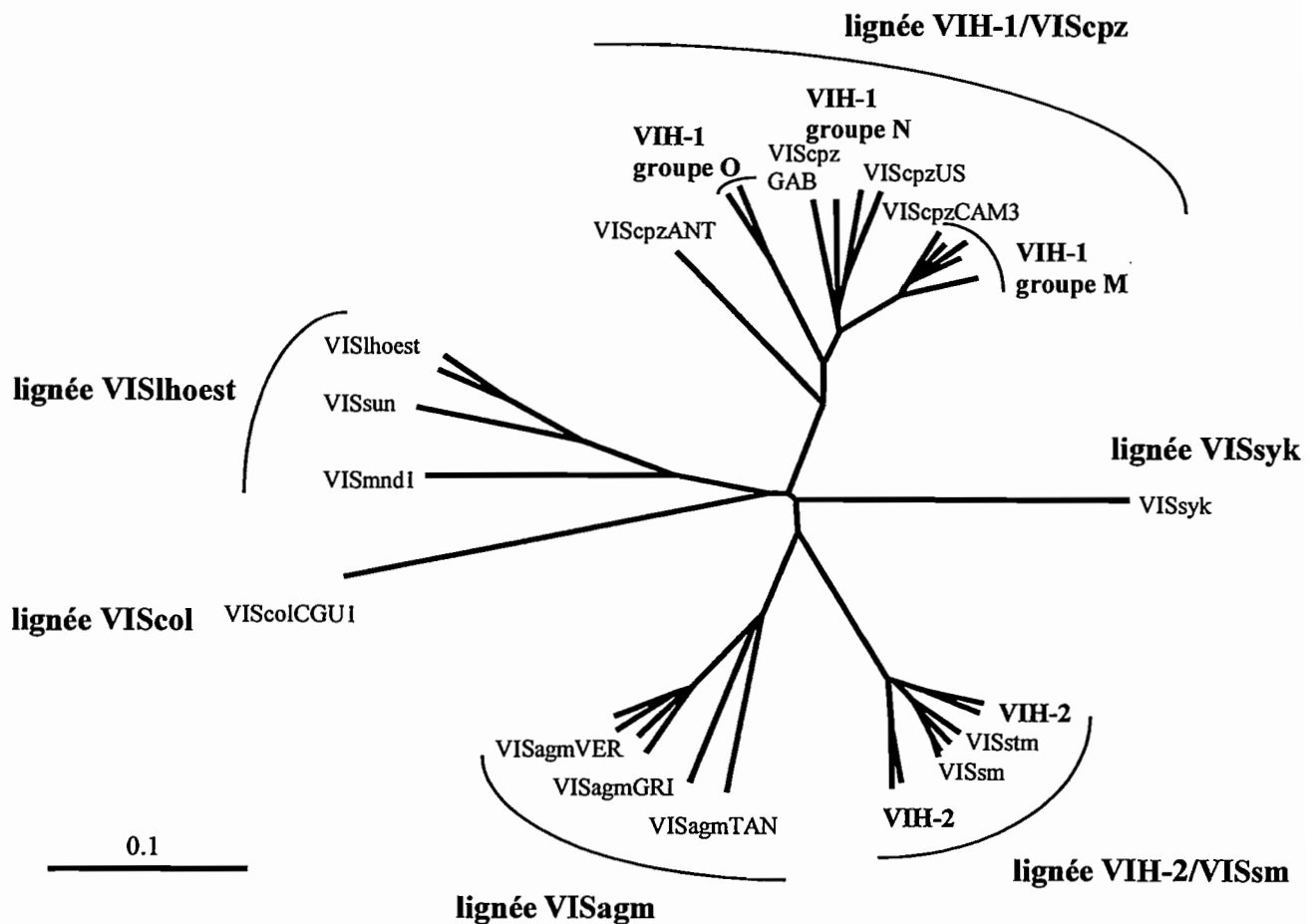
A ce jour, deux virus distincts responsables de l'immunodéficience humaine ont été découverts : le VIH type 1 (VIH-1) en 1983 et le VIH type 2 (VIH-2) en 1986. Tous deux sont des lentivirus de la famille des rétrovirus mais sont issus de deux lignées différentes : les **Virus de l'Immunodéficience Simienne du chimpanzé *Pan troglodytes* (VIScpz) pour le VIH-1 et du sooty mangabey *Cercocebus atys* (VISsm) pour le VIH-2** (figure 1) (48, 49). Des études virologiques récentes suggèrent par ailleurs que le VIScpz serait lui-même issu d'une recombinaison entre différents VIS (50). Les génomes des deux VIH présentent seulement de 40 à 50 % d'homologie des séquences d'acides aminés (51). Le passage singe-homme se serait produit à huit reprises au moins : les distances phylogénétiques entre les diverses souches suggèrent en effet que les trois groupes du VIH-1 (M, N, O) et la plupart des sous-types du VIH-2 résultent d'épisodes différents de transmissions inter-espèces (48, 52, 53). Les contaminations accidentelles transcutanées lors de la préparation de la viande de brousse seraient le plus fréquemment à l'origine de ces transmissions inter-espèces (48). Les morsures et les contacts avec les selles ou urines de singes infectés constituent d'autres modes de transmission possibles. Sur la base du nombre élevé de sous-types circulants, de la grande diversité génétique intra-sous-types, de la fréquence des souches recombinantes et des souches inclassables en Afrique Centrale, les études phylogénétiques suggèrent que le VIH-1 serait originaire de cette région où, d'ailleurs, le chimpanzé est fréquemment chassé et consommé (54). A l'inverse, l'endémicité du VIH-2 en Afrique de l'Ouest, le fait que les plus

anciens sérums humains connus comportant des anticorps dirigés contre le VIH-2 proviennent de cette région, la prévalence élevée des VISsm chez les sooty mangabey de cette région et le fait que les sooty mangabey y sont souvent consommés ou utilisés comme animaux domestiques font penser que le VIH-2 serait originaire d'Afrique de l'Ouest (48).

Le moment exact de cette transmission zoonotique est méconnu. Le plus ancien sérum humain dans lequel des séquences du VIH-1 ont été trouvées, date de 1959 (République Démocratique du Congo) (55) et ceux comprenant des anticorps dirigés contre le VIH-2 datent de la période 1965-1969 (Côte d'Ivoire, Nigeria et Gabon) (56). Cependant, **deux études utilisant différentes méthodes dites d'horloge moléculaire suggèrent que les événements de transmissions inter-espèces à l'origine de l'épidémie actuelle remontent aux années 1920-1930 (57, 58).**

Figure 1

Relation phylogénétique entre les virus de l'immunodéficience humaine type 1 et type 2 et les virus de l'immunodéficience simienne



Une étude récente montre par ailleurs que les habitants d'Afrique Centrale notamment, en particulier les chasseurs et consommateurs de viande de brousse, sont exposés à de multiples autres VIS (52). Le risque exact pour la Santé Publique de cette exposition est méconnu et doit être étudié, d'autant plus que le commerce de la viande de brousse augmente avec le développement de l'exploitation forestière qui s'accompagne du développement des voies de communication jusque dans les endroits les plus reculés, favorisant les mouvements de populations.

b) Classification des souches virales

L'extrême diversité génétique des VIH est essentiellement due à la combinaison de taux élevés de réplication d'une part, et d'erreurs de réplication de la reverse transcriptase d'autre part, ainsi qu'au pouvoir recombino-gène de cette enzyme chez les personnes infectées (59, 60). Trois groupes du VIH-1 sont ainsi distingués en fonction de la divergence des souches : **le groupe M (majeur), le groupe O (“outlier” en anglais) et le groupe N (nouveau ou “non M, non O”)**. Les groupes sont caractérisés par une homologie génomique des souches virales de l'ordre de 50 % seulement.

Au sein du groupe M responsable de la plupart des infections, 9 sous-types “purs” ont été identifiés : A, B, C, D, F, G, H, J et K. Leurs génomes diffèrent de 25 à 35 %, alors que la différence au sein d'un même sous-type est de 20 % maximum. En outre, certains sous-types ont été subdivisés en sous-sous-types, certaines souches présentant une homologie génomique plus importante. C'est typiquement le cas pour le sous-type F avec les sous-sous-types F1 et F2 ou le sous-type A avec le sous-sous-type A2. De façon similaire, les études phylogénétiques montrent que les sous-types B et D sont en fait deux sous-sous-types d'un même sous-type. Cependant, pour des raisons historiques, on continue à les désigner sous-type B et sous-type D. A côté des sous-types purs, des génomes présentant des séquences de différents sous-types forment des **souches recombinantes**. Les souches recombinantes présentant la même succession de séquences de sous-types différents avec les mêmes points de recombinaison sont désignées par le terme de “formes recombinantes circulantes” (“*circulating recombinant forms*” en anglais, CRF). Les souches recombinantes résultent soit de co-infections soit de surinfections. Jusqu'à présent, quatorze CRF ont été identifiés (tableau 6).

Depuis peu, la définition d'un nouveau sous-type, sous-sous-type ou CRF est subordonnée au séquençage quasi-complet de trois souches ou, à défaut, au séquençage complet de deux souches avec des séquences partielles d'une troisième souche chez des individus sans lien épidémiologique. Le séquençage a permis de montrer que les souches initialement identifiées comme sous-type E ou I étaient en fait des recombinants.

Tableau 6

**Souches recombinantes du VIH-1 groupe M identifiées spécifiquement
comme "formes recombinantes circulantes"**

Désignation	Sous-types impliqués
CRF01_AE	A, E
CRF02_AG	A, G
CRF03_AB	A, B
CRF04_cpx	A, G, H, K, U*
CRF05_DF	D, F
CRF06_cpx	A, G, J, K
CRF07_BC	B, C
CRF08_BC	B, C
CRF09_cpx	non encore publié
CRF10_CD	C, D
CRF11_cpx	A, E, G, J
CRF12_BF	B, F
CRF13_cpx	A, E, G, J, U
CRF14_BG	B, G

* U désigne une séquence non classée ("*unclassifiable*" en anglais).

Beaucoup plus rare que le groupe M, le **groupe O** dont les plus fortes prévalences, trouvées au Cameroun, varient de 2 à 6 % de l'ensemble des infections par le VIH, a été moins étudié et les séquences disponibles sont moins nombreuses. Les souches du groupe O n'ont pu être classées en sous-types bien que la diversité génétique et les distances phylogénétiques soient comparables à celles observées dans le groupe M (61). Par ailleurs, plusieurs cas de recombinaisons M/O ont été rapportés. Pour le **groupe N**, trois souches seulement ont été identifiées.

Les souches du **VIH-2** ont également été classées en sous-types. On en distingue actuellement sept : A, B, C, D, E, F et G (51, 62). Seules la souche A et, à un moindre degré, la souche B sont fréquemment retrouvées mais là encore, le VIH-2, beaucoup plus rare que le VIH-1, a été moins étudié. Les souches A et B ont été subdivisées en A1, A2 et B1, B2 (48). Les doubles infections VIH-1/VIH-2 ne sont pas exceptionnelles dans les régions où ces deux virus circulent.

c) Distribution géographique

Tous les sous-types du VIH-1 groupe M circulent en Afrique, la plus grande diversité étant observée en Afrique Centrale (figure 2) (59). Cependant, leurs prévalences respectives ne sont pas connues avec exactitude par manque d'enquêtes épidémiologiques au sein d'échantillons de populations représentatifs. On sait toutefois que les sous-types A et C y sont les plus fréquents. Le sous-type C prédomine surtout en Afrique de l'Est et en Afrique Australe tandis que le sous-type A prédomine en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale mais aussi dans certains pays d'Afrique de l'Est (Ouganda par exemple) (63). Toutefois, en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, le sous-type A est souvent associé à d'autres sous-types sous diverses formes recombinantes. En particulier, le recombinant CRF02_AG identique à la souche IbNg isolée à Ibadan (Nigeria) et constituée des sous-types A et G, est largement prédominant dans ces deux régions (20). Au contraire, en Afrique de l'Est, les souches du sous-type A seraient principalement des formes pures (64). Le sous-type D semble également fréquent dans certains pays d'Afrique de l'Est et d'Afrique Centrale. Plus rares, les sous-types B, F, G, H, J et K sont essentiellement retrouvés en Afrique Centrale et, à un moindre degré, en Afrique de l'Ouest.

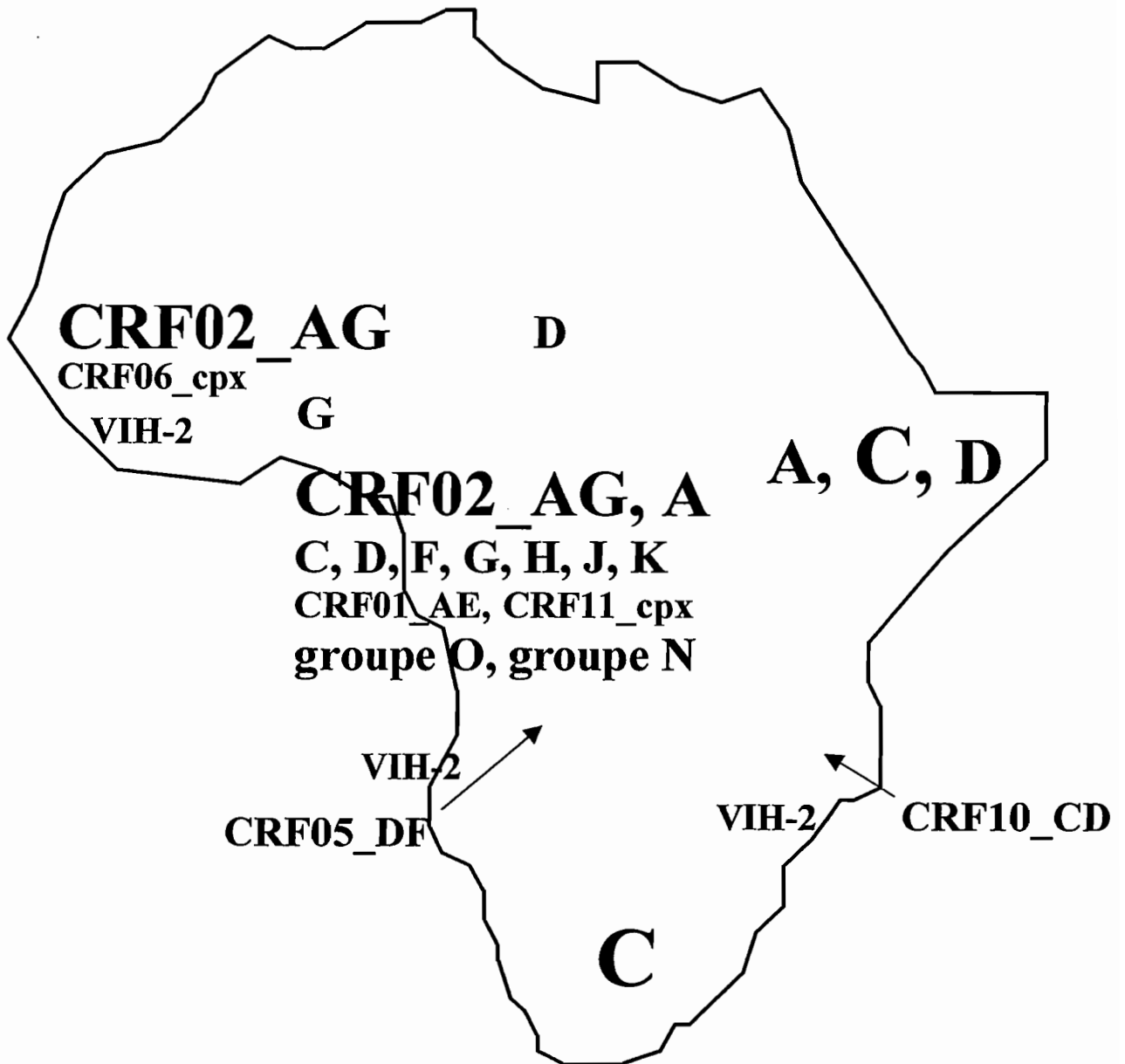
Comme nous venons de le voir, **le recombinaut CRF02_AG est la souche prédominante en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, mais c'est aussi le recombinaut globalement le plus fréquent sur tout le continent.** La très large prédominance de cette souche dans l'épidémie africaine justifie l'attention toute particulière qui lui est portée et que traduit notamment l'étude que nous présenterons dans ce chapitre. D'autres CRF sont retrouvés de façon plus occasionnelle : le CRF01_AE au Sénégal et au Cameroun, le CRF05_DF en République Démocratique du Congo, le CRF06_cpx en Afrique de l'Ouest (Mali, Sénégal, Nigeria, Burkina Faso et Niger), le CRF09_cpx au Sénégal, le CRF10_CD en Tanzanie et le CRF11_cpx en Afrique Centrale (Cameroun, République Centrafricaine et Gabon) (65).

Les souches du groupe O ont été essentiellement retrouvées au Cameroun et, à un moindre degré, dans les pays avoisinant : Nigeria, Gabon et Guinée Equatoriale. Cependant, bien que plus rarement, des souches du groupe O ont aussi été retrouvées en Afrique de l'Ouest (Sénégal, Côte d'Ivoire, Bénin, Niger, Togo), dans d'autres pays d'Afrique Centrale (Tchad), en Afrique de l'Est (Kenya) et en Afrique Australe (Zambie) (23, 61). Comme nous l'avons déjà précisé au chapitre 2, **les trois seules souches du groupe N identifiées à ce jour provenaient de patients camerounais** (45, 46).

Comparativement au VIH-1, **la distribution africaine du VIH-2 est beaucoup moins hétérogène.** Elle est essentiellement limitée à l'Afrique de l'Ouest, à l'Angola et au Mozambique, avec pour épicode la Guinée Bissau (56). Ces trois pays ont en commun d'être d'anciennes colonies portugaises et d'avoir longtemps conservé des liens commerciaux étroits.

Figure 2

Distribution géographique des principales souches du VIH-1 et du VIH-2 en Afrique



NB : la taille des caractères figure l'importance numérique

3.1.2 Conséquences de la diversité génétique pour la prise en charge

a) Conséquences générales

En amont de la diversité génétique des VIH, celle des VIS et l'exposition fréquente de certaines populations africaines à nombre d'entre eux représentent un **risque potentiel d'émergence de nouvelles souches virales**, voire d'un nouveau VIH (49, 52).

Au plan épidémiologique, la diversité génétique des VIH fournit de **puissants marqueurs permettant d'étudier la dynamique de l'infection**. L'étude de la distribution géographique, temporelle et humaine, des différents sous-types et formes recombinantes permet en effet de comprendre l'origine de l'infection dans certaines populations (ce fut le cas par exemple en Afrique du Sud parmi les homosexuels infectés majoritairement par des souches occidentales de sous-type B alors que le sous-type C prédomine largement dans ce pays) et d'adapter en conséquence les mesures de lutte (66).

A l'inverse, la diversité génétique des VIH constitue un **problème pour la fiabilité des tests biologiques**. Tout d'abord, à l'instar de ce qui a été observé dans le passé avec le VIH-2 et, pour le VIH-1, avec le groupe O et certains sous-types non B, les tests de dépistage actuels pourraient faillir à détecter de nouvelles souches, pures ou recombinantes (67). On sait déjà que les tests actuels ne détectent qu'une minorité des VIS (49). Ensuite, la fiabilité des tests sérologiques et des méthodes basées sur l'amplification génique (PCR) comme la technique dite "HMA" ("*heteroduplex mobility assay*" en anglais) pour le génotypage, qui n'étudient qu'une partie du génome viral (gène *env* pour les tests sérologiques et gènes *env* ou *gag* pour le HMA), présente des limitations dans un contexte où de nombreux sous-types circulent et où les souches recombinantes sont fréquentes comme c'est le cas en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale. Ces tests ne peuvent en effet distinguer tous les sous-types ni dépister les recombinants. Dans ce contexte, seul le séquençage de portions de plus en plus longues du génome permet de caractériser précisément les souches virales (59). Enfin, les tests commerciaux disponibles à ce jour ne permettent pas de quantifier l'ARN plasmatique du VIH-2 et un seul test, développé récemment, permet de quantifier l'ARN des souches du groupe O (68).

Comme nous le verrons au chapitre 4, la diversité génétique a aussi des **implications pour le traitement des patients par les antirétroviraux** en termes d'efficacité et de résistance. Elle complique également la **mise au point des vaccins** (69). En l'absence de certitude de protection croisée entre sous-types conférée par les lymphocytes T cytotoxiques, il est recommandé dans un premier temps d'inclure dans les candidats vaccins les souches virales prédominantes dans les pays où se dérouleront les essais vaccinaux (70). Les vaccins à l'étude, y compris dans certains pays en développement dont l'Ouganda, sont le plus souvent préparés à partir de souches B, prédominantes dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, mais il n'est pas certain que ces candidats vaccins aient la même efficacité sur des souches africaines majoritairement non B (71, 72). De la même façon, les candidats vaccins préparés à partir d'autres souches telle que la souche A, actuellement à l'étude au Kenya, ou la souche C dont l'étude devrait démarrer cette année en Afrique du Sud auront-ils la même efficacité sur des souches respectivement non A et non C ? Des recherches sont actuellement menées en vue de découvrir des épitopes conservés quelles que soient les souches. Les souches recombinantes pourraient poser encore un autre problème si l'hypothèse d'un vaccin vivant atténué était retenue puisque des phénomènes de recombinaison entre les souches vaccinales et les souches infectantes ne peuvent être exclus (65).

A l'instar de la différence de transmissibilité entre le VIH-1 et le VIH-2 (73-75), une **différence potentielle de transmissibilité** en fonction des sous-types du VIH-1 a été évoquée à plusieurs reprises, en particulier pour le recombinant CRF01_AE et le sous-type C. Le recombinant CRF01_AE a ainsi été supposé plus facilement transmissible par voie hétérosexuelle que le sous-type B (76). Certains auteurs expliquaient cette différence par un tropisme, dissemblable selon les souches, pour les cellules de Langerhans présentes massivement dans les muqueuses génitales (77). Cet argument biologique a été contesté par la suite et l'hypothèse d'une différence de transmissibilité n'a pas été confirmée (78, 79). Concernant le sous-type C, l'hypothèse d'une différence de transmissibilité par rapport à d'autres sous-types repose sur le phénotype de ces souches : le plus souvent "*Non-Syncytium-Inducing*" (NSI), c'est à dire n'entraînant pas la formation de syncytia dans les cellules, elles seraient de ce fait plus transmissibles que les souches de phénotype "*Syncytium-Inducing*" (SI) (80, 81). En effet, les souches NSI utilisent préférentiellement le co-récepteur CCR5 présent sur les cellules de la muqueuse génitale alors que les souches SI utilisent plutôt le co-récepteur CXCR4 présent sur les lymphocytes T. Cette hypothèse n'a pas été non plus confirmée. Du fait des nombreux co-facteurs impliqués dans la transmission, l'existence de

différences de transmissibilité selon les sous-types est difficile à démontrer, et n'a pas pu pour l'instant être établie.

b) Conséquences sur la progression clinique et immunologique

La démonstration de la pathogénicité réduite du VIH-2 comparativement au VIH-1 n'est plus à faire (82-84). A l'inverse, l'existence d'une telle différence entre sous-types ou recombinants du VIH-1 est toujours discutée. Peu d'études ont été consacrées à cette question et leurs résultats divergent.

Une étude de cohorte séroincidente réalisée au Sénégal sur 53 prostituées suivies pendant une durée totale de 199 personne-années a montré une progression vers le stade SIDA plus rapide pour les femmes infectées par une souche de sous-type C, D ou G réunies dans un même groupe, par comparaison avec les femmes infectées par une souche de sous-type A (risque relatif [RR], 8,23 ; IC₉₅ %, 1,70-39,8 ; $p = 0,009$) (85). Il faut toutefois noter que les recombinants n'ayant pas été recherchés, il est probable que le groupe du sous-type A ait compris également des femmes infectées par la souche recombinante CRF02_AG dont on sait maintenant qu'elle est largement prédominante dans ce pays (20).

En Ouganda, une étude de cohorte prospective comparant des personnes infectées par des souches de sous-types A et D allait dans le même sens. La première évaluation, qui portait sur 164 patients, ne permettait toutefois pas de conclure catégoriquement (86). Les patients infectés par une souche de sous-type D progressaient plus rapidement (passage au stade 3 ou 4 de la classification de l'OMS, ou décès) que ceux infectés par une souche de sous-type A (RR, 1,88 ; IC₉₅ %, 1,11-3,19 ; $p = 0,02$) mais les délais de survenue du décès ($p = 0,08$), du SIDA ou du décès ($p = 0,39$), de la chute des lymphocytes T CD4 en dessous de 200/mm³ ($p = 0,53$), ainsi que la pente des lymphocytes T CD4 ($p = 0,15$) étaient identiques dans les 2 groupes. Cette première évaluation vient d'être complétée par une seconde dont les conclusions sont plus explicites (87). Celle-ci incluait 1045 patients (durée médiane de suivi, 18 mois). Le risque de décès était cette fois-ci significativement plus élevé pour les patients infectés par une souche de sous-type D comparativement à ceux infectés par une souche de sous-type A (RR, 1,29 ; IC₉₅ %, 1,07-1,56 ; $p = 0,009$) et la moyenne du nombre de

lymphocytes T CD4 pendant le suivi était significativement plus faible dans le premier groupe ($p = 0,001$).

De même, une autre étude de cohorte séroprévalente conduite au Brésil chez 331 patients suivis en moyenne 30 mois montrait une progression vers le stade SIDA plus rapide chez les patients infectés par une souche de sous-type B que chez ceux infectés par une souche de sous-type B-Br, un variant du sous-type B présent au Brésil (RR, 1,59 ; IC_{95 %}, 1,03-2,43 ; $p = 0,035$) alors que la progression vers soit le stade SIDA, soit le décès n'était pas significativement différente entre les 2 groupes même si la tendance allait dans le même sens (RR, 1,43 ; IC_{95 %}, 0,95-2,13 ; $p = 0,083$) (88).

A l'inverse, une étude longitudinale séroprévalente réalisée en Suède ne montrait aucune différence entre sous-types (89). Cette étude dont certaines données étaient recueillies de façon prospective et d'autres de façon rétrospective, comparait dans un premier temps la pente des lymphocytes T CD4 entre 2 groupes de 49 patients appariés : les premiers, majoritairement Africains, étaient infectés par des souches d'origine africaine (sous-types A, B, C, D, G, H et J) tandis que les seconds, des patients suédois, étaient infectés par une souche de sous-type B ($p = 0,87$). Dans un second temps, la progression clinique était comparée chez 126 patients de toutes origines ethniques répartis selon leur sous-type (A, B, C et D) en termes de pente des lymphocytes T CD4 ($p < 0,20$) et de changement de stade clinique ($p = 0,20$).

En Israël, deux études comparant des Ethiopiens infectés par un sous-type C et des Israéliens infectés par un sous-type B ne montraient pas de différence de progression clinique (90, 91). La première, longitudinale, montrait une pente des lymphocytes T CD4 comparable entre les 2 groupes après quatre ans de suivi ($p = 0,2$) tandis que la seconde, transversale, montrait un profil d'activation immunitaire (marqueurs sanguins, sécrétions de cytokines et phénotype lymphocytaire) comparable entre ces deux populations.

Les seules données disponibles concernant une souche recombinante proviennent d'une enquête transversale réalisée chez 2104 patients thaïlandais recrutés dans un hôpital de référence (92). Chez ces patients infectés par le recombinant CRF01_AE et le sous-type B', aucune différence de stade SIDA ou de mortalité au cours de l'hospitalisation n'était observée tandis que, pour les lymphocytes totaux, la différence était à la limite de la significativité (odds ratio [OR], 1,39 ; IC_{95 %}, 1,00-1,94 ; $p = 0,05$). Le schéma d'étude de type transversal ne

permettait toutefois pas de savoir si les patients des deux groupes avaient une durée d'infection similaire et donc de répondre à la question d'une éventuelle différence de pathogénicité entre ces différentes souches.

3.2 Evaluation des conséquences cliniques de l'infection par la souche recombinante CRF02_AG du VIH-1 prédominante en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale

Article correspondant : Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, Mounutou R, Seydi M, Gueye M, Liégeois F, Touré Kane C, Butel C, Mbuagbaw J, Zekeng L, Mboup S, Mpoudi-Ngolé E, Peeters M, Delaporte E. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in western and west-central Africa: a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis* 2002, **186**(4):486-92.

a) Contexte de l'étude

L'élaboration de cette étude est antérieure à la disponibilité des traitements antirétroviraux en Afrique, et à cette période, ceux-ci semblaient totalement inaccessibles pour ce continent. Dans ce contexte, cette étude avait pour objectif de mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection par le VIH en fonction des souches virales infectantes pour adapter *in fine* la prise en charge aux différences éventuelles de pathogénicité. Cette étude faisait partie d'un projet plus vaste dont les deux autres objectifs étaient :

- 1°) d'identifier les différents sous-types génétiques circulants
- 2°) de développer une stratégie rapide d'identification des sous-types génétiques et d'étudier leurs caractéristiques virologiques et sérologiques

Initialement, pour obtenir une plus grande diversité de souches virales, ce projet devait être réalisé au Sénégal, en Guinée Bissau et au Cameroun. Le site de Guinée Bissau a été abandonné en 1997 du fait de problèmes militaro-politiques. Au Sénégal, ce projet est venu se

greffer sur d'autres projets virologiques et cliniques en cours dans les mêmes sites et avec les mêmes partenaires. Au contraire, au Cameroun, ce projet était le premier dans le cadre de la collaboration présentée au chapitre 2. La formation des partenaires et les méthodes biologiques et épidémiologiques ont été harmonisées dans ces deux pays pour la cohérence de ce projet multicentrique.

Le premier objectif, virologique, a permis de montrer l'extrême diversité génétique des souches virales circulant au Sénégal et encore plus au Cameroun, et la prédominance de la souche recombinante CRF02_AG dans ces deux pays (19, 20). On sait maintenant que ce recombinant prédomine plus largement dans toute l'Afrique de l'Ouest et dans plusieurs pays d'Afrique Centrale (65). Tenant compte de ces éléments, l'étude des conséquences cliniques de la diversité génétique a permis de comparer la pathogénicité des souches CRF02_AG à celle des autres souches circulant dans ces deux pays.

b) Article : *“No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in western and west-central Africa: a four-year prospective multicenter study”*

No Difference in Clinical Progression between Patients Infected with the Predominant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Circulating Recombinant Form (CRF) 02_AG Strain and Patients Not Infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa: A Four-Year Prospective Multicenter Study

Christian Laurent,¹ Anke Bourgeois,^{1,2}
 Mame Awa Faye,⁴ Rose Mougnotou,² Moussa Seydi,⁴
 Mandoumbé Gueye,⁵ Florian Liégeois,¹
 Coumba Touré Kane,⁶ Christelle Butel,¹
 Josephine Mbuagbaw,² Léopold Zekeng,³
 Souleymane Mboup,⁶ Eitel Mpoudi-Ngolé,²
 Martine Peeters,¹ and Eric Delaporte¹

¹Institut de Recherche pour le Développement (IRD-UR 36)
 and Department of International Health, University of Montpellier,
 Montpellier, France; ²Projet Presica, Military Hospital
 and ³Laboratoire d'Hygiène Mobile, Yaounde, Cameroon;
⁴Department of Infectious Diseases, Fann University Teaching
 Hospital, ⁵Department of Medicine, Military Hospital,
 and ⁶Laboratory of Bacteriology-Virology, Le Dantec University
 Teaching Hospital, Dakar, Senegal

To compare human immunodeficiency virus (HIV) type 1 disease progression in patients infected by the predominant strain circulating recombinant form (CRF) 02_AG in western and west-central Africa and in patients infected by other strains, a prospective multicenter cohort study was conducted in Cameroon and Senegal. Among the 335 patients, a broad HIV-1 group M subtype diversity was observed in the envelope V3-V5 region, but strain CRF02_AG predominated in both Cameroon and Senegal (61.2% and 62.9%, respectively; $P < .8$). Multivariate analyses showed no difference between patients infected by CRF02 strains and those infected by other strains in terms of survival (adjusted hazards ratio [HR], 1.16; 95% confidence interval [CI], 0.76–1.78; $P = .5$), clinical disease progression (HR, 0.79; 95% CI, 0.50–1.25; $P = .3$), or square root CD4 cell decline (regression coefficient, -0.01; 95% CI, -0.82 to 0.81; $P = .9$). This study suggests that the predominance of HIV-1 CRF02_AG strain in western and west-central Africa should have no major clinical consequences.

One of the main characteristics of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 is its extremely high genetic diversity [1, 2]. On the basis of phylogenetic analyses, HIV-1 strains are classified into 3 groups (M, O, and N), with group M being largely predominant. Nine distinct subtypes have been identified within group M (A–D, F–H, J, and K), and some subtypes have further been subdivided (e.g., F1 and F2). The identification of similar HIV-1 recombinant genomes with identical breakpoints in several unlinked persons led recently to the term “circulating recombinant forms” (CRFs). To date, up to 14 CRFs have been described. It remains unclear whether differences in disease progression exist between HIV-1 subtypes or CRFs, as has been clearly documented between HIV-1 and HIV-2 [3].

Few prospective studies have examined the relevance of the

HIV-1 subtype or CRF to disease progression, and conflicting results have been obtained [4–7]. Nevertheless, results tend to suggest that the viral genetic subtype is not a major determinant of disease progression, with the noteworthy exception of a Senegalese study in which patients infected by subtypes C, D, and G were 8 times more likely to develop AIDS than those infected by subtype A [8].

Extremely high HIV-1 genetic diversity has been reported in Cameroon, a west-central African country [9] and, to a lesser extent, in Senegal, a western African country [10]. However, in both countries, as in the rest of western Africa, the AG recombinant strain CRF02 is largely predominant over all other circulating strains [11, 12]. Recombinant viruses may have some advantages over the parental strains, including eventual modifications of tropism and fitness. It is therefore crucial to determine whether this AG recombinant strain is more pathogenic than other strains circulating in this part of the world. In this study, we compared disease progression between patients infected by the CRF02_AG strain and those infected by other strains, by examining survival, clinical disease progression, and the rate of decline in CD4 cells.

Methods

Study design. This prospective multicenter cohort study was conducted in Cameroon and Senegal. HIV-1-infected patients >15

Received 14 January 2002; revised 15 April 2002; electronically published 19 July 2002.

Written informed consent was obtained from all patients. The national ethics committees of Cameroon and Senegal approved the study protocol.

Financial support: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS); European Union (IC18-CT97-0216). C.L. received a doctoral fellowship from ANRS.

Reprints or correspondence: Dr. Eric Delaporte, IRD-UR 36, 911 Ave. Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France.

The Journal of Infectious Diseases 2002; 186:486–92

© 2002 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
 0022-1899/2002/18604-0006\$15.00

years old were recruited and monitored at military hospitals in Yaounde and Douala in Cameroon and Dakar, Senegal, and at the infectious diseases department of Dakar University hospital. The patients were asked to attend medical examinations quarterly, more often if necessary. Immunologic status was recorded at baseline and then every 6 months. No patients were receiving antiretroviral treatment (ART) at enrollment, and those who subsequently received ART were excluded from analysis after they began therapy. Patients lost to follow-up for >6 months were visited by a social worker either to determine the reason and to ask them to return to the hospital or to determine the date and, if possible, the cause of death. Seven patients with dual HIV-1 + 2 seropositivity were excluded from this analysis.

Laboratory testing. The HIV screening test was an ELISA (Murex HIV-1.2.0; Abbott). All positive samples were confirmed by a line immunoassay (Innolia; Innogenetics). HIV-1 isolates were genetically characterized in the envelope V3–V5 region by sequencing and phylogenetic analysis, as described elsewhere [10]. In brief, DNA was extracted from dry cell pellets with the IsoQuick isolation kit (Microprobe) or by Quiagen DNA extraction kit. Primers previously described for heteroduplex mobility analysis were used to amplify the fragment ED5–ED12 in the first round and ES7–ES8 in the second round [13]. The purified polymerase chain reaction (PCR) products were directly sequenced by cycle sequencing and dye terminator methodologies (ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit) with AmpliTaq FS DNA polymerase (PE Biosystems), according to the manufacturer's instructions. Electrophoresis and data collection were done on an automatic DNA sequencer (model 373A Stretch; Applied Biosystems).

Nucleotide sequences were aligned by use of CLUSTAL W [14], with minor manual adjustments, and by consideration of protein sequences. The newly determined HIV-1 sequences were aligned with known HIV-1 sequences representing the different genetic subtypes and reference strains from the CRFs documented in western and west-central Africa (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF06_cpx, and CRF11_cpx) [15]. Phylogenetic trees were constructed by the neighbor-joining method [16], and reliability of the branching orders was assessed by bootstrap approach with CLUSTAL W. Genetic distances were calculated by the Kimura 2-parameter method [17]. To clearly identify whether a sequence belongs to a subgroup representing a CRF within a certain subtype or not, phylogenetic analysis was done for each sequence individually. CD4 cell counts were determined with a FACSCount apparatus (Becton Dickinson) in freshly collected whole blood.

Statistical analysis. Data were obtained from 1996 to 2000 in Senegal and from 1997 to 2001 in Cameroon. To compare the distribution of qualitative variables according to the group, we used the χ^2 test, and, when sample sizes were too small, Fisher's exact test. For continuous variables, comparisons were based on the non-parametric Mann-Whitney *U* test.

We compared the natural history of HIV disease between the patients infected by CRF02_AG strains (CRF02 group) and those infected by other strains (non-CRF02 group) by using 3 end points: survival, clinical disease progression, and CD4 cell count decline. Clinical disease progression was assessed by the onset of a first AIDS-defining event, based on the revised 1993 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification [18]. The first analysis was based on clinical progression alone (progression from class A [asymptomatic] or B [mildly symptomatic] to class C [clinical

AIDS]). The second analysis also included the immunologic definition of AIDS (CD4 cell count <200 cells/mm³). We completed the analysis by examining all changes in clinical status—that is, from class A to class B or C or from class B to class C. If a patient progressed from class A to class B then from class B to class C, only the first event was considered.

Survival and clinical disease progression curves were plotted by using the Kaplan-Meier product-limit method, and differences between groups were tested for significance by log-rank test. Patients whose last clinical visit took place >1 year before the end of the follow-up period were considered to be lost to follow-up. For the survival analysis, patients who did not die during follow-up were censored at the date of last news. For the clinical disease progression analysis, patients who failed to reach the end point during follow-up were censored at the date of their last visit. We used a Cox proportional hazards model to compare the CRF02 and non-CRF02 groups adjusted on other covariates. The assumption of hazards ratio (HR) proportionality over time was evaluated by both a graphical method $\{-\ln [-\ln (\text{survival probabilities})]\}$ with regard to $\ln [\text{time}]$ curves and statistical testing based on Schoenfeld residuals. When this assumption was violated, we used a stratified Cox model.

We used a linear regression model to evaluate the slope of the CD4 cell count over time. As successive CD4 cell counts for a given patient correlate with each other, we performed a multilevel analysis [19]. We also used a square root transformation of CD4 cell counts, which is consistent with a linear decline, normalized distribution, and stable variance across visits [20, 21].

Independent variables associated with dependent variables with a conservative $P < .25$ cutoff in univariate analysis were subsequently tested in multivariate analysis. A backward elimination procedure was used to determine the final model containing only the main variable of interest (CRF02/non-CRF02 group), together with significant covariates and potential confounders [22]. As the date of seroconversion was not known in most cases, all multivariate analyses were adjusted for the baseline CDC stage and CD4 cell count. All statistical tests were interpreted at the 5% significance level, and 95% confidence intervals (CIs) were computed. Data were analyzed by using Epi-Info (6.04 CDC) and STATA (release 7.0 StataCorp) software.

Results

Patient characteristics. In total, 335 HIV-1-infected patients were enrolled in the study from February 1996 to August 1999: 190 at Yaounde military hospital, 29 at Douala military hospital, 101 at Dakar University hospital, and 15 at Dakar military hospital (table 1). Fifty-six patients (16.7%) were military or police personnel. Most patients were women ($n = 202$ [60.3%]) and young (median 33 years; interquartile range [IQR], 28–39 years). Women represented a larger proportion of the Senegalese cohort than of the Cameroonian cohort (72.4% vs. 53.9%, respectively; $P < .001$). There was no age difference between the 2 cohorts ($P = .9$). At baseline, the Senegalese patients were at a more advanced-stage of HIV disease than the Cameroonian patients (18.1%, 62.1%, and 19.8% vs. 37.9%, 43.4%, and 18.7%, respectively, CDC classes A–C; $P < .001$)

Table 1. Characteristics of the 335 patients, according to circulating recombinant form (CRF) 02 group in Cameroon and Senegal (1996–2001).

Characteristic	CRF02 (n = 207)	Non-CRF02 (n = 128)	P
Sex, no. (%)			
Male	83 (40.1)	50 (39.1)	
Female	124 (59.9)	78 (60.9)	.9
Age, median years (IQR)	33 (28–39)	33 (28–39)	.7
Marital status, no. (%)			
Single	48 (23.2)	30 (23.4)	1.0
Monogamous marriage	57 (27.5)	39 (30.5)	.6
Polygamous marriage	22 (10.6)	11 (8.6)	.5
Free union	13 (6.3)	17 (13.3)	.03
Divorced	27 (13.0)	10 (7.8)	.1
Separated	1 (0.5)	1 (0.8)	1.0
Widowed	36 (17.4)	19 (14.8)	.5
Employed, no. (%)			
Yes	111 (53.6)	69 (53.9)	
No	86 (41.5)	52 (40.6)	
Student	8 (3.9)	6 (4.7)	.9
Risk factors for HIV infection, no. (%)			
Multiple sex partners	108 (52.2)	82 (64.1)	.03
HIV-positive sex partners	74 (35.7)	40 (31.3)	.4
Blood transfusion	13 (6.3)	9 (7.0)	.8
Injection drug use	0	2 (1.6)	.1
CDC class, no. (%)			
A	61 (29.5)	43 (33.6)	
B	108 (52.2)	59 (46.1)	
C	38 (18.4)	26 (20.3)	.6
CD4 cells/mm ³ , median (IQR)	279 (140–444)	258 (126–424)	.6
Final status, no. (%)			
Completed study	86 (41.5)	57 (44.5)	
Died	61 (29.5)	35 (27.3)	
Lost to follow-up	41 (19.8)	21 (16.4)	
Excluded (ART)	19 (9.2)	15 (11.7)	.7
Length of follow-up, median months (IQR)	25.3 (15.2–37.3)	26.9 (18.1–38.6)	.4

NOTE. ART, antiretroviral therapy; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

and had lower CD4 cell counts (median, 208 vs. 306 cells/mm³; $P = .001$). The length of follow-up was slightly shorter in Senegal (median, 23.4 vs. 27.3 months; $P = .02$), but there was no significant difference between the 2 cohorts in the proportions of patients who completed the study, died, were lost to follow-up, or were excluded because of initiation of ART ($P = .1$). The distribution of the main risk factors for HIV infection between men and women was very different; in particular, 81.2% of men and 40.6% of women had multiple sex partners ($P < .001$), whereas 12.0% of men and 48.5% of women had ≥ 1 HIV-infected sex partner ($P < .001$).

Two patients were infected by HIV-1 group O, and 333 were infected by HIV-1 group M. As expected, broad HIV-1 group M subtype diversity was observed: subtype A, 59; B, 6; C, 10; D, 10; F, 17; G, 15; H, 4; J, 3; CRF01_AE, 2; and CRF02_AG, 207. In Cameroon ($n = 219$), the subtype distribution was 0.9% group O, 19.2% subtype A, 1.4% subtype C, 3.7% subtype D, 7.8% subtype F, 4.1% subtype G, 1.4% subtype H, 0.5% CRF01_AE, and 61.2% CRF02_AG. In Senegal ($n = 116$), the subtype distribution was 14.6% subtype A, 5.2% subtype B, 6.0% subtype C, 1.7% subtype D, 5.2% subtype G, 0.9% subtype H, 2.6% subtype J, 0.9% CRF01_AE, and 62.9% CRF02_AG. Thus,

strain CRF02_AG predominated in both Cameroon and Senegal ($P < .8$). Because few patients were infected by other HIV-1 subtypes, we subsequently categorized the patients as those either infected by strain CRF02_AG or those infected by other strains. The 2 groups were comparable for most baseline characteristics (table 1), but patients in the non-CRF02 group were significantly more likely to cohabit and to have multiple sex partners.

Study participants were followed-up for a total of 759 person-years. At the cutoff date for analysis, 42.7% ($n = 143$) of the patients were still being monitored, 28.7% ($n = 96$) were dead, 18.5% ($n = 62$) had been lost to follow-up, and 10.1% ($n = 34$) were excluded from the study because they started ART. There was no significant difference between the 2 groups in length of follow-up or final outcome (table 1).

Survival. Ninety-six patients (28.7%) died during follow-up. The incidence rates of death were 13.3 and 11.7 per 100 person-years in the CRF02 and non-CRF02 groups, respectively. The survival curves did not differ significantly between the 2 groups ($P = .5$; figure 1A).

By univariate analysis, survival was associated with country ($P = .01$), hospital ($P = .01$), sex ($P = .01$), age ($P < .001$), marital status ($P = .004$), baseline CDC class ($P < .001$), and

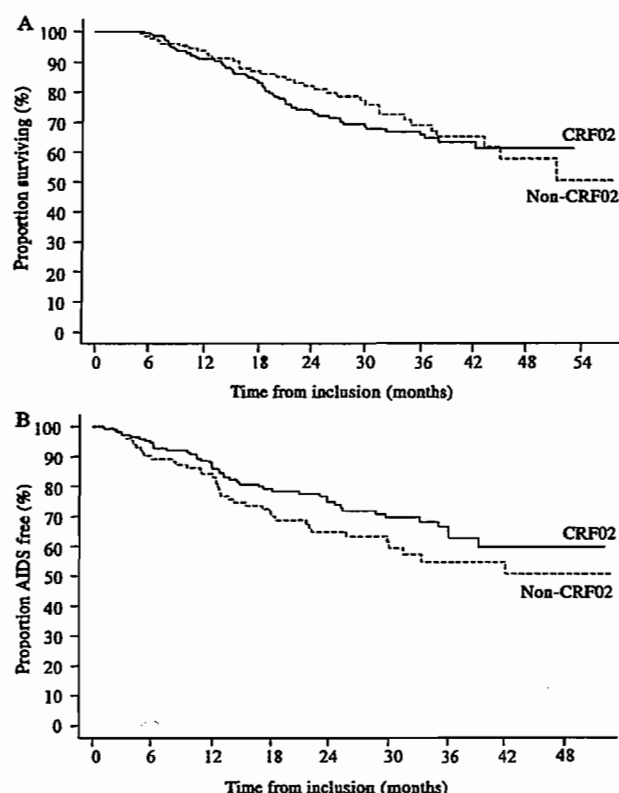


Figure 1. Kaplan-Meier curves for mortality among 335 patients (A) and clinical AIDS among 271 asymptomatic or mildly symptomatic patients (B), according to circulating recombinant form (CRF) 02 group in Cameroon and Senegal (1996–2001).

baseline CD4 cell count ($P < .001$) but not with occupation ($P = .4$) or risk factors for HIV infection, such as multiple sex partners ($P = .1$), HIV-infected sex partners ($P = .2$), history of blood transfusion ($P = .6$), or injection drug use ($P = .9$).

In multivariate analysis, patients infected by CRF02 strains were not more likely to die than patients infected by other strains (table 2). In contrast, older age and advanced disease stage at baseline were negative factors. The risk of death was twice as high among mildly symptomatic and AIDS stage patients than among asymptomatic patients and nearly 13 times higher among patients with a baseline CD4 cell count < 200 cells/mm³ than among those with a count > 500 cells/mm³.

Clinical disease progression. Eighty-five (31.4%) of the 271 patients who were asymptomatic or mildly symptomatic at baseline developed a clinical AIDS-defining event during follow-up. The incidence rates were 14.0 and 19.6 per 100 person-years in the CRF02 and non-CRF02 groups, respectively. There was no significant difference in AIDS-free survival between the 2 groups ($P = .1$; figure 1B). The most common first AIDS-defining events were tuberculosis (56.3%), Kaposi sarcoma (15.0%), and esophageal candidiasis (13.8%). Tuberculosis and

Kaposi sarcoma were more frequent first AIDS-defining events in Cameroon than in Senegal (62.8% and 18.6% vs. 48.6% and 10.8%, respectively), contrary to findings for esophageal candidiasis (11.6% vs. 16.2%).

In univariate analysis, progression to clinical AIDS was associated with the country ($P < .001$), hospital ($P < .001$), baseline CDC class ($P < .001$), and baseline CD4 cell count ($P < .001$) but not with sex ($P = .9$), age (≤ 30 vs. > 30 years; $P = .1$), marital status ($P = .1$), employment status ($P = .9$), or risk factors for HIV infection, such as multiple sex partners ($P = .8$), HIV-infected sex partners ($P = .9$), history of blood transfusion ($P = 1.0$), or injection drug use ($P = .3$).

When stratified according to baseline CDC class and adjusted for other covariates, the occurrence of a first clinical AIDS-defining event was not more frequent in patients infected by CRF02 strains than in other patients (table 3). The risk was, however, significantly higher among patients monitored in Douala than among those monitored in Yaounde and increased with the degree of immunodeficiency at baseline.

When the risk of onset of a first immunologic or clinical AIDS-defining event was compared in the subset of the 184 asymptomatic or mildly symptomatic patients with baseline CD4 cell counts > 200 cells/mm³, similar results were obtained between the CRF02 and non-CRF02 groups (HR, 0.76; 95% CI, 0.47–1.25; $P = .3$) after stratification by CDC class and adjustment for other covariates. Not surprisingly, the excess risk of disease progression among patients with lower baseline CD4 cell counts (200–499 cells/mm³ vs. ≥ 500 cells/mm³) was nearly twice that obtained in the previous analysis (HR, 5.90; 95% CI, 2.36–14.77; $P < .001$). No differences were found by study hospital.

Finally, in the analysis of all changes in clinical status, again CRF02-infected patients were not more likely than other patients to progress, after stratification by baseline CD4 cell count and adjustment for other covariates ($P = .9$). In this multivariate analysis, the risk of clinical progression was higher among pa-

Table 2. Multivariate analysis of mortality among 335 patients in Cameroon and Senegal (1996–2001).

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P
Subtype			
Non-CRF02	1.00		
CRF02	1.16	0.76–1.78	.5
Age ^a (per 1-year increment)	1.04	1.02–1.07	.001
CDC class ^a			
A	1.00		
B	2.03	1.08–3.80	.03
C	2.19	1.10–4.39	.03
CD4 cell count, ^a cells/mm ³			
≥ 500	1.00		
200–499	2.86	0.86–9.54	.09
< 200	12.68	3.90–41.22	$< .001$

NOTE. CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; CRF, circulating recombinant form.

^a Baseline characteristic.

Table 3. Multivariate analysis of clinical AIDS-defining events among 271 asymptomatic or mildly symptomatic patients in Cameroon and Senegal (1996–2001).

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P
Subtype			
Non-CRF02	1.00		
CRF02	0.79	0.50–1.25	.3
Hospital			
Yaounde military	1.00		
Douala military	4.15	1.66–10.35	.002
Dakar University	1.55	0.92–2.60	.1
Dakar military	1.97	0.68–5.75	.2
CD4 cell count, ^a cells/mm ³			
≥500	1.00		
200–499	3.12	1.08–8.97	.04
<200	11.11	3.80–32.43	<.001

NOTE. CI, confidence interval; CRF, circulating recombinant form.

^a Baseline characteristic.

tients followed in Douala (HR, 3.12; 95% CI, 1.43–6.79; $P = .004$) or at Dakar University hospital (HR, 1.97; 95% CI, 1.23–3.15; $P = .005$) than among those monitored in Yaounde. No such difference was found between Dakar and Yaounde military hospitals (HR, 1.45; 95% CI, 0.61–3.46; $P = .4$). Surprisingly, patients who were mildly symptomatic at baseline had a lower risk of clinical progression than patients who were asymptomatic (HR, 0.48; 95% CI, 0.30–0.77; $P = .002$).

CD4 cell decline. In all, 1112 CD4 cell counts were recorded in 331 patients (median, 3; IQR, 2–4). The mean monthly decline in the CD4 cells was 3.43 cells/mm³ (95% CI, 2.92–3.94). There was no significant difference by CRF02 group (CRF02 [3.35/mm³; 95% CI, 2.67–4.04] vs. non-CRF02 groups [3.53/mm³; 95% CI, 2.78–4.28]).

By univariate analysis, the square root CD4 cell count decline was associated with the month of follow-up ($P < .001$), country ($P = .004$), hospital ($P = .03$), age ($P < .001$), baseline CDC class ($P < .001$), and baseline CD4 cell count ($P < .001$) but not with the CRF02 group ($P = .6$), sex ($P = .2$), marital status ($P = .1$), employment status ($P = .2$), or risk factor for HIV infection such as multiple sex partners ($P = .1$), HIV-infected sex partners ($P = .5$), history of blood transfusion ($P = .2$), and injection drug use ($P = .4$). After adjustment for the baseline CDC class and CD4 cell count, the square root CD4 cell count decline over time was similar in the CRF02 and non-CRF02 groups (table 4). Patients with low CD4 cells and more advanced stage disease at baseline had steeper declines in CD4 cells.

Discussion

This large prospective study suggests that the rate of HIV-1 disease progression, as measured by survival, clinical progression, and CD4 cell decline, does not differ between patients infected by the CRF02_AG strain and those infected by other strains in western and west-central Africa. In these regions, this

specific AG recombinant is the most prevalent strain, as confirmed in our cohort of patients in Cameroon and Senegal.

As many environmental, host, and viral factors influence HIV-1 disease progression, virulence studies of different subtypes are highly complex. We conducted a prospective cohort study of treatment-naïve persons infected by different subtypes who were monitored for similar lengths of time and who received similar standards of care, as previously recommended in this setting [23]. In contrast to studies that compared African and white persons infected by different subtypes [5, 7], our 2 groups recruited in the same populations were extremely homogeneous for demographic characteristics, risk factors for HIV infection, and disease stage.

The main potential limitation of our study is that the date of infection was not known. Unfortunately, there are very few natural history cohorts in regions in which diverse subtypes circulate, and incident cohorts are even rarer. Only 2 studies, 1 each in Senegal [8] and Uganda [4], have been based on incident cases. However, our multivariate analyses were adjusted for the baseline clinical CDC stage and CD4 cell count, an approach that is adequate for comparing clinical differences between HIV strains [24].

The grouped comparison of non-CRF02 versus CRF02 strains, because of small sample size per each strain other than CRF02, might have introduced a bias. However, we observed the same trends in survival, disease progression, and CD4 cell decline when we compared subtypes present in larger numbers (e.g., A, F, and G; data not shown).

The multicenter nature of our study—necessary to increase patient accrual—might have introduced another bias in the comparison of the CRF02 groups. The Senegalese patients were more frequently women and at an advanced disease stage at baseline than Cameroonian patients. However, these discrepancies would not have interfered with our results for 3 reasons: the distribution of these 2 factors was similar in the CRF02

Table 4. Multivariate analysis of square root CD4 cell decline in Cameroon and Senegal (1996–2001).

Characteristic	Coefficient	95% CI	P
Intercept	25.91	24.72 to 27.10	<.001
Time (per 1-month increment)	−0.11	−0.13 to −0.10	<.001
Subtype			
Non-CRF02	Reference		
CRF02	−0.01	−0.82 to 0.81	.9
CDC class ^a			
A	Reference		
B	−1.48	−2.41 to −0.55	.002
C	−2.05	−3.22 to −0.87	.001
CD4 cell count, ^a cells/mm ³			
≥500	Reference		
200–499	−7.03	−8.15 to −5.91	<.001
<200	−14.11	−15.32 to −12.90	<.001

NOTE. CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; CRF, circulating recombinant form.

^a Baseline characteristic.

groups, the proportion of CRF02-infected patients was similar in Cameroon and Senegal, and these factors were controlled in multivariate analyses. In addition, it was recently shown that the rate of progression to AIDS does not differ by sex [25], and this was confirmed by our results. On the other hand, the genetic diversity in the non-CRF02 group was comparable between Cameroon and Senegal in terms of number and proportion of subtypes involved. Of importance, this study was coordinated by the same person in both countries, and the same follow-up and standard of care were proposed in the 4 hospitals.

Possible explanations for the more advanced stage disease at baseline in Senegalese than in Cameroonian patients include recruitment was mainly among those monitored for long periods in Senegal; in contrast, in Cameroon, common systematic HIV screening for patients admitted to hospital favored earlier follow-up. During follow-up, the higher clinical progression observed in patients followed in Douala than in Yaounde was mainly due to a higher incidence of tuberculosis in the Douala patients (data not shown).

When this study began, ART was not routinely available in these 2 countries. Patients who subsequently had access to treatment were excluded from the analyses but were still monitored in the study sites. All patients of this cohort now have access to ART [26, 27].

One of the main difficulties in comparing our results with those of other prospective studies is that the genetic subtype distribution is not the same. Furthermore, some patients in other studies were receiving ART, and there were differences in geographic origin, route of HIV infection, or demographic composition. A Ugandan cohort study of 164 subjects suggested that subtype A might be less virulent than subtype D [4]. No such tendency was found in a Swedish study of 126 persons infected by subtypes A–D [5] nor in another study in which Ethiopian patients infected by subtype C and Israeli patients infected by subtype B had similar degrees of immunosuppression [7]. In fact, only 1 study, in Senegal, which compared the natural history of 54 seroconverters, reported faster progression to AIDS in women infected by non-A subtypes than in those infected by subtype A [8]. However, in this study, begun in 1985, the diagnosis of CRFs was not done so the proportion of CRF02_AG strains was unknown. In our cohort, subtype A represented only 17.6% of all isolates, making it difficult to compare the 2 studies. Taken together, our results suggest that the widespread diffusion of the HIV-1 recombinant strain CRF02_AG in western and west-central Africa should have no major clinical consequences relative to other strains circulating in this region.

Acknowledgments

We thank Isaac Tita, Eugénie Ebong, Justin Wadi, Martin Diouf, and Ndeye Fatou Ngom Gueye for contributions to the study.

References

1. Peeters M, Sharp P. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 2000;14:S129–40.
2. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000;14:S31–44.
3. Schim van der Loeff MF, Aaby P. Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S69–84.
4. Kaleebu P, Ross A, Morgan D, et al. Relationship between HIV-1 env subtypes A and D and disease progression in a rural Ugandan cohort. *AIDS* 2001;15:293–9.
5. Alaeus A, Lidman K, Björkman A, Giesecke J, Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A–D. *AIDS* 1999;13:901–7.
6. Amornkul PN, Tansuphasawadikul S, Limpakarnjanarat K, et al. Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. *AIDS* 1999;13:1963–9.
7. Weisman Z, Kalinkovich A, Borkow G, Stein M, Greenberg Z, Bentwich Z. Infection by different HIV-1 subtypes (B and C) results in a similar immune activation profile despite distinct immune backgrounds. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:157–63.
8. Kanki P, Hamel D, Sankalé JL, et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* 1999;179:68–73.
9. Takehisa J, Zekeng L, Ido E, et al. Various types of HIV mixed infections in Cameroon. *Virology* 1998;245:1–10.
10. Touré-Kane C, Montavon C, Faye MA, et al. Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:603–9.
11. Montavon C, Touré-Kane C, Liégeois F, et al. Most env and gag subtypes A HIV-1 viruses circulating in West and West Central Africa are similar to the prototype AG recombinant virus IBNG. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:363–74.
12. Carr JK, Torimiro JN, Wolfe ND, et al. The AG recombinant IBNG and novel strains of group M HIV-1 are common in Cameroon. *Virology* 2001;286:168–81.
13. Delwart EL, Shpaer EG, Louwagie J, et al. Genetic relationships determined by a DNA heteroduplex mobility assay: analysis of HIV-1 env genes. *Science* 1993;262:1257–61.
14. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W. Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994;22:4673–80.
15. Peeters M. Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic. In: Kuiken CL, Foley B, Hahn B, et al., eds. *Human retroviruses and AIDS 1999: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences*. Los Alamos, NM: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, 1999:39–45.
16. Saitou N, Nei M. The neighbour-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 1987;4:406–25.
17. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequence. *J Mol Evol* 1980;16:111–20.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41 (RR-17):1–19.
19. Goldstein H. *Multilevel statistical models*. 2nd ed. London: Arnold, 1995.
20. Map Workshop. Marker paths. *Stat Med* 1993;12:2099–126.
21. Cozzi Lepri A, Sabin CA, Pezzotti P, England PD, Phillips AN, Rezza G. Is there a general tendency for CD4 lymphocyte decline to speed up during human immunodeficiency virus infection? Evidence from the Italian seroconversion study. *J Infect Dis* 1997;175:775–80.

22. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.
23. Hu DJ, Buvé A, Baggs J, Van der Groen G, Dondero TJ. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS* 1999; 13:873–81.
24. Cascade Collaboration. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. *AIDS* 2000; 14:1899–906.
25. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720–5.
26. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002; 16:1363–70.
27. Mounutou R, Bourgeois A, Bray-Mitchell A, et al. Implementation of an antiretroviral (ART) program in Yasunde, Cameroon. In: Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7–12 July 2002 [abstract MoPeB3239].

c) Discussion

Il s'agit, pour l'instant, de la seule étude de type longitudinal concernant une souche recombinante. Elle suggère l'**absence de différence de progression clinique** entre la souche recombinante CRF02_AG et d'autres souches virales. **La prédominance de ce recombinant en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale ne devrait donc pas avoir de conséquences majeures sur la dynamique de l'épidémie** dans ces régions. En effet, le risque de transmission est lié notamment à la durée de la phase asymptomatique et à la virulence des souches, deux événements pour lesquels la souche recombinante CRF02_AG ne semble pas différer des autres souches.

Ces résultats sont en faveur d'une **prise en charge médicale des patients identique quelle que soit la souche infectante du VIH-1**, en particulier pour la prévention des infections opportunistes et l'espacement des visites médicales et contrôles biologiques. A titre de comparaison, du fait de la progression plus lente de l'infection par le VIH-2, un suivi clinique et biologique plus espacé a été proposé lors de la phase initiale, asymptomatique (93).

3.3 Réflexions méthodologiques

3.3.1 Méthodologie d'étude de la progression clinique de l'infection par le VIH

La méthodologie la plus appropriée pour comparer la progression clinique entre deux groupes de patients infectés par le VIH repose sur l'**étude de cohorte prospective** (94). Idéalement, il s'agit même d'une étude de **cohorte incidente** dans laquelle les sujets sont inclus dès leur contamination. Dans l'infection par le VIH, ce dernier schéma d'étude est difficile à mettre en œuvre en raison de l'absence de politique de dépistage des infections récentes, de la durée prolongée de la phase asymptomatique et donc du retard au diagnostic, particulièrement fréquent en Afrique. Les deux seules études de cohorte incidente sur ce sujet ont consisté à suivre des sujets séronégatifs pour le VIH qui ont été testés régulièrement (tous les 6 mois ou tous les ans), avec un suivi clinique des sujets nouvellement séroconvertis (85, 86). A défaut de connaître la date de contamination avec précision, celle-ci peut, dans ce cas,

être approximativement déduite à partir de la dernière date de séronégativité et de la première date de séropositivité. A l'inverse, les études de **cohorte prévalente** incluent des sujets dont la date de contamination est inconnue. L'hypothèse sous-jacente d'une durée d'infection identique entre les deux groupes est toutefois difficilement vérifiable mais il a été montré que l'ajustement sur le nombre de lymphocytes T CD4 et le stade clinique à l'inclusion permettait d'évaluer avec une approximation suffisante l'effet sur le pronostic de variables fixes telles que le génotype (95). En revanche, les études de cohorte prévalente ne permettent pas d'évaluer le délai de survenue, depuis la contamination, d'évènements tels que le passage au stade SIDA ou le décès.

Le choix du groupe de comparaison est fondamental puisque **les sujets des deux groupes doivent présenter les mêmes caractéristiques hormis la variable étudiée** – dans le cas présent le génotype. En particulier, les sujets doivent avoir les mêmes caractéristiques démographiques, économiques et sociales, les mêmes facteurs de risque, la même prise en charge médicale et la même durée de suivi dans l'étude. Dans les études de cohorte prévalente, les sujets doivent avoir en plus la même durée d'infection. Assurément, les études comparant des Africains et des Caucasiens sont loin de remplir ces conditions (89-91). Au contraire, les patients de nos deux groupes étaient issus des mêmes populations. Dans tous les cas, le contrôle de l'ensemble des facteurs de confusion potentiels est difficile étant donné la multiplicité des facteurs liés à l'hôte, au virus et à l'environnement impliqués dans la progression clinique. Aussi, ce contrôle doit-il être recherché *a priori* avec un choix convenable du groupe de comparaison et une sélection aléatoire des sujets puis, *a posteriori*, avec l'usage d'analyses multivariées.

L'extrême diversité génétique complique énormément l'étude de cette question, les nombreux sous-types et recombinaisons représentant autant de "groupes" à comparer. La situation idéale serait de disposer, dans différents contextes, d'effectifs suffisants dans chacun des groupes. En pratique, les investigateurs se trouvent en présence soit de seulement deux génotypes prédominant comme dans les études ougandaise (86, 87), thaïlandaise (92) et brésilienne (88), soit d'un génotype largement prédominant et d'une multitude d'autres génotypes présents en petits nombres chacun comme dans l'étude sénégalaise de Kanki *et al* (85) et la nôtre. Dans les études suédoise (89) et israéliennes (90, 91), deux populations d'origines très différentes ont été incluses pour pouvoir comparer deux génotypes. La

comparaison et l'interprétation des résultats de toutes les études consacrées à ce sujet sont en outre compliquées par la diversité des génotypes étudiés.

3.3.2 Problème des sujets perdus de vue

Une des principales difficultés des études de cohorte prospective tient aux sujets perdus de vue. Ces sujets sont définis comme les patients qui, en cours d'étude, ne se présentent plus aux consultations de suivi. Il y a de ce fait, pour ces patients, une **perte d'information sur leur état de santé**. Leur date des “dernières nouvelles” est antérieure à la “date de point” de l'étude et l'on parle de données censurées à droite (96). Le problème est majeur si le facteur étudié est à l'origine de l'abandon (par exemple, dans l'étude de la mortalité, si les “perdus de vue” sont en fait décédés). Si, en plus, les “perdus de vue” sont plus nombreux dans l'un des deux groupes comparés, ils peuvent invalider les conclusions de l'étude. Même en l'absence de différence entre les deux groupes, un nombre élevé de “perdus de vue” peut avoir la même conséquence. Dans notre étude, la proportion de “perdus de vue” était acceptable et similaire dans les 2 groupes (19,8 % versus 16,4 %, $p = 0,44$).

Dans tous les cas, il convient de **chercher à limiter le nombre des “perdus de vue”**. Dès la conception du protocole, des mesures favorisant l'adhésion des patients doivent être prévues. Ainsi, dans notre étude, les consultations, les examens complémentaires et les traitements préventifs et curatifs les plus courants étaient gratuits, et l'importance du suivi était expliquée précisément aux patients par les médecins et les travailleurs sociaux lors de la présentation de l'étude puis aussi souvent que nécessaire. En cours d'étude, une recherche active des patients qui n'étaient pas venus à l'une des visites était entreprise grâce à la connaissance de leur domicile et, si possible, de personnes-contact identifiées dès l'inclusion. Si le patient était retrouvé, il était invité à revenir et, le cas échéant, une aide lui était proposée pour résoudre le problème responsable. Si le patient n'était pas retrouvé, le maximum d'informations possible était recueilli auprès de son entourage, notamment en cas de décès.

Les méthodes statistiques utilisées doivent prendre en compte le temps de participation réel de chaque patient. C'est typiquement le cas des méthodes d'analyse de survie et de régression pour données répétées.

3.3.3 Analyse des données longitudinales répétées en santé

Les études longitudinales sont le plus souvent caractérisées par les mesures répétées d'un ou plusieurs facteurs. Ainsi, dans notre étude, les lymphocytes T CD4 étaient mesurés tous les 6 mois. Au plan statistique, **ces données ne peuvent être considérées comme indépendantes** puisque, dans notre exemple, le nombre de lymphocytes T CD4 à un moment donné chez un patient dépend en partie de ce qu'il était auparavant. L'analyse statistique doit donc tenir compte de cette corrélation entre les données par **l'utilisation de tests spécifiques**. Différents tests permettent de faire cette analyse et leur choix dépend de la nature de la variable étudiée. Ainsi, pour comparer la moyenne d'une variable continue distribuée normalement à deux moments différents, l'on pourra utiliser le test de Student pour séries appariées. Si la variable continue n'est pas distribuée normalement ou si l'on ne veut pas faire d'hypothèse de normalité sur sa distribution, le test du signe ou le test de rang de Wilcoxon pour séries appariées, plus puissant, pourront être utilisés. Si la variable est dichotomique, l'on aura recours au test de χ^2 de Mac Nemar ou, si les effectifs sont faibles, au test exact pour séries appariées. Enfin, si la variable qualitative comporte plus de deux classes, l'on pourra utiliser des tests de symétrie ou d'homogénéité marginale. L'utilisation de plusieurs de ces tests est illustrée au chapitre 4 de ce travail. Leur intérêt majeur est leur simplicité. En revanche, ils ne permettent pas d'étendre la comparaison à plus de deux moments ni de prendre en compte l'effet d'une ou plusieurs autres variables potentiellement de confusion dans une analyse multivariée.

Une alternative à ces tests est offerte par les **modèles de régression mixtes** également appelés modèles à effets aléatoires, modèles hiérarchiques ou modèles multi-niveaux (97, 98). Comme les tests précédents, ces modèles tiennent compte de la corrélation entre les données. Pour comparer la pente des lymphocytes T CD4 au cours du temps entre deux groupes de patients comme nous l'avons fait dans cette étude, l'on utilise un modèle à 2 niveaux. Le premier niveau correspond aux variations individuelles du nombre de lymphocytes T CD4 qui peuvent être dues, notamment, aux méthodes de laboratoire ou à la variabilité biologique naturelle liée au moment de la journée. Au contraire, le second niveau correspond aux variations du nombre de lymphocytes T CD4 entre patients. Ce faisant, ces modèles permettent l'estimation de paramètres "fixes" (intercept et pente) communs aux modèles à effets fixes classiques et de paramètres dits "aléatoires" (intercept et pente) variables selon les

patients. Différents modèles de régression peuvent être utilisés selon la nature de la variable dépendante (régression linéaire, régression logistique, régression de Poisson, etc...). Contrairement aux tests discutés ci-dessus, ces modèles permettent la prise en compte de tierces variables dans des analyses multivariées.

3.4 Perspectives

Avec la diffusion des ARV, y compris en Afrique, notre étude devrait probablement être l'une des dernières études prospectives sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez des patients non traités par les antirétroviraux. Malgré leurs résultats contradictoires, ces études auront permis de mieux connaître la pathogénèse de l'infection par le VIH. **La problématique s'est déplacée et les études ont maintenant pour objectif la révélation de différences de progression clinique selon les souches infectantes chez des patients sous traitement antirétroviral. Il s'agit alors de montrer l'existence de différences d'efficacité de ces traitements *in vivo* selon les souches.** Ce point sera détaillé au chapitre suivant. Signalons au passage que tous les patients de notre cohorte ont maintenant accès aux ARV s'ils satisfont aux critères d'inclusion définis dans les projets respectifs du Cameroun et du Sénégal.

Les **relations entre d'une part le génotype des souches et d'autre part leur phénotype** (souches NSI versus SI, à croissance lente et faible ou au contraire rapide et élevée, tropisme pour les macrophages ou au contraire pour les lymphocytes T), **les co-récepteurs utilisés** par les souches (CCR5, CXCR4) ou **les réponses antigéniques**, notamment sur les épitopes clés du virus impliqués dans la réponse immunitaire devraient par ailleurs être approfondies avec *in fine* l'étude de leur répercussion sur la progression clinique (99, 100).

L'étude de la diversité génétique des VIH devrait également être poursuivie pour dépister le plus précocement possible l'émergence de nouvelles souches virales, le cas échéant adapter les tests biologiques (dépistage, génotypage, charge virale), contrôler l'efficacité des ARV sur ces souches et adapter la composition des vaccins. De la même façon, **la poursuite de l'étude des VIS est primordiale** pour évaluer le niveau d'exposition et si possible prévenir la transmission de nouveaux virus potentiellement dangereux pour l'homme. Sans attendre,

des mesures de prévention doivent être instaurées, à commencer par l'information et l'éducation des personnes les plus exposées aux VIS à l'aide, par exemple, d'une brochure comme celle élaborée par notre équipe en association avec le ministère des eaux et forêts du Cameroun (annexe 2).

Chapitre 4

Accès au traitement antirétroviral

4.1 Etat de la question

L'accès au traitement antirétroviral en Afrique est l'un des défis majeurs auxquels sont confrontés les responsables politiques nationaux et internationaux, les scientifiques, les décideurs de Santé Publique et, au-delà, les communautés. Ci-dessous, après avoir exposé brièvement l'histoire des antirétroviraux, les objectifs du traitement, les médicaments disponibles et la stratégie actuelle de la prise en charge par les ARV, nous discuterons des obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral en Afrique avant de rapporter et discuter les résultats de nos travaux d'évaluation de l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux ARV.

4.1.1 Avènement des antirétroviraux

Dans l'infection par le VIH, la période pré-thérapeutique a été assez brève, du moins dans les pays industrialisés. **Moins de quatre ans se sont écoulés entre la découverte du VIH et la mise sur le marché en 1987 du premier médicament antirétroviral, l'azidothymidine (AZT), également connu sous le nom de zidovudine (ZDV) (101).** Le développement exceptionnellement rapide de ce médicament après la découverte de l'agent en cause a été possible grâce aux connaissances approfondies dont on disposait concernant la transcriptase inverse des rétrovirus et l'existence d'inhibiteurs nucléosidiques de cette enzyme. Ces inhibiteurs avaient été préparés initialement en tant que traitements antiviraux et anticancéreux mais n'étaient pas encore passés au stade du développement clinique. Ainsi, le développement de cette première classe d'antirétroviraux a pu débuter dès 1985. Cependant, l'échec thérapeutique à moyen terme des monothérapies a conduit à l'utilisation de bithérapies puis, à partir de 1996, de trithérapies associant plusieurs classes d'antirétroviraux.

4.1.2 Objectifs du traitement antirétroviral

Dès sa pénétration dans l'organisme, le virus se réplique massivement (1 à 10 milliards de particules virales produites par jour) et détruit un nombre à peu près équivalent de lymphocytes T CD4 avec de multiples conséquences (102). En particulier, le risque de transmission croît avec la charge virale et le risque d'infection opportuniste croît avec le

déficit immunitaire. Aussi, le traitement antirétroviral de l'infection par le VIH poursuit-il différents objectifs complémentaires et parfois intriqués (103). Son objectif principal est de favoriser la restauration immunitaire. L'atteinte de cet objectif passe par le contrôle de la réplication virale qui, en outre, permet de diminuer l'infectiosité et donc la transmissibilité. *In fine*, la restauration immunitaire permet de prévenir les infections opportunistes et donc d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la vie.

4.1.3 Médicaments antirétroviraux disponibles en 2002

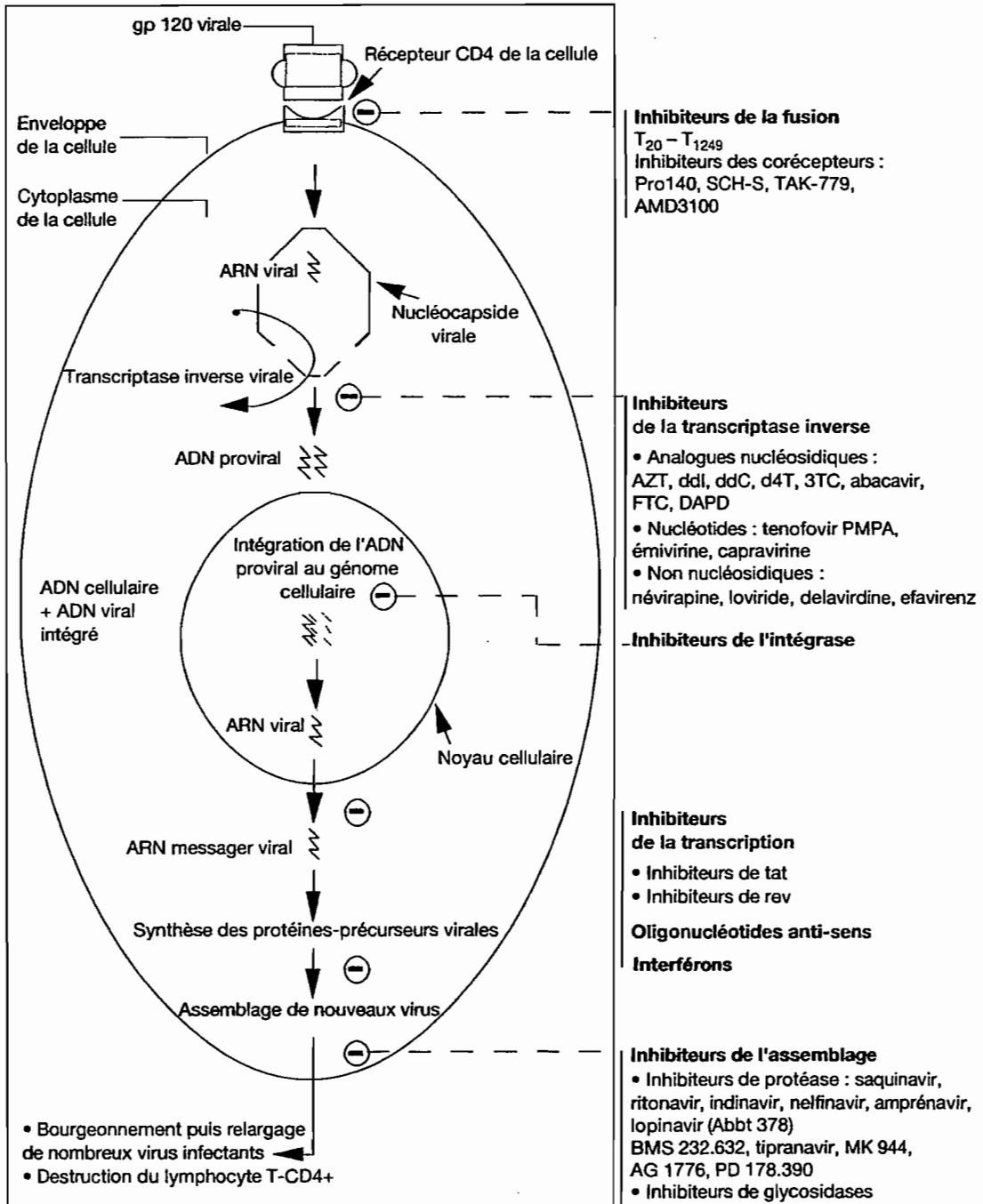
Actuellement, **trois classes de médicaments antirétroviraux sont disponibles : les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT), les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) et les inhibiteurs de la protéase (IP).** Les deux premières bloquent l'action de la reverse transcriptase, enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral, tandis que la dernière bloque l'action de la protéase, enzyme nécessaire à l'assemblage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales (figure 3). Dans chacune de ces trois classes, nous disposons d'ores et déjà de plusieurs molécules (tableau 7). En outre, d'autres molécules de ces trois classes sont à l'étude ainsi que d'autres classes telles que les analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'entrée du VIH dans la cellule-cible (inhibiteurs d'attachement, inhibiteurs des co-récepteurs CXCR4 et CCR5, inhibiteurs de la fusion) et les inhibiteurs de l'intégrase (102, 104).

4.1.4 Stratégie actuelle du traitement antirétroviral

Pour obtenir une réduction maximale de la charge virale en vue de ralentir la progression de la maladie et éviter l'apparition de résistances virales, **la stratégie recommandée aujourd'hui est l'utilisation de multithérapies efficaces dites hautement actives** (*"Highly Active Antiretroviral Therapy"*, HAART, en anglais) associant soit 2 INRT et 1 IP, soit 2 INRT et 1 INNRT, soit encore 3 INRT.

Figure 3

Sites d'action des antirétroviraux



Source : Katlama C, Pialoux G, Girard PM. Traitements antirétroviraux. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. *VIH. Edition 2001*. Paris : Doin, 2000. pp 301-28.

Tableau 7

Médicaments antirétroviraux disponibles en 2002

Nom générique	Posologie quotidienne habituelle (poids \geq 60 kg) (nombre total de gélules/jour)
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase</i>	
Didanosine (ddl)	2 gél. à 200 mg x 1/j (2)
Lamivudine (3TC)	1 gél. à 150 mg x 2/j (2)
Stavudine (d4T)	1 gél. à 40 mg x 2/j (2)
Zalcitabine (ddC)	1 gél. à 0,75 mg x 3/j (3)
Zidovudine (ZDV)	1 gél. à 250 mg x 2/j (2)
Abacavir (1592U89)	1 cp. à 300 mg x 2/j (2)
Zidovudine + lamivudine	1 cp. à 300/150 mg x 2/j (2)
Zidovudine + lamivudine + abacavir	1 cp. à 300/150/300 mg x 2/j (2)
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase</i>	
Delavirdine (DLV)	4 gél. à 100 mg x 3/j (12)
Névirapine (NVP)	1 gél. à 200 mg x 2/j (2)
Efavirenz (DMP266)	3 gél. à 200 mg x 1/j (3)
<i>Inhibiteurs de protéase</i>	
Indinavir (IDV)	2 gél. à 400 mg x 3/j (6)
Nelfinavir (NFV)	3 gél. à 250 mg x 3/j (9)
Ritonavir (RTV)	6 gél. à 100 mg x 2/j (12)
Saquinavir (SQV)	3 gél. à 200 mg x 3/j (9)
Saquinavir nouvelle formulation	6 gél. à 200 mg x 3/j (18)
Amprénavir	8 gél. à 150 mg x 2/j (16)
Lopinavir (+ ritonavir) (ABT 378/r)	3-4 gél. à 133/33 mg x 2/j (6-8)

Source : Adapté de Katlama C, Pialoux G, Girard PM. Traitements antirétroviraux. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. *VIH. Edition 2001*. Paris : Doin, 2000. pp 301-28.

4.1.5 Obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral en Afrique

Dans les pays industrialisés où ces trithérapies sont utilisées en pratique quotidienne depuis plusieurs années, les bénéfices sont patents : **réduction de la mortalité, de la morbidité, du nombre et de la durée des hospitalisations, ralentissement de la progression vers le stade SIDA, amélioration de la qualité de vie des personnes infectées** (105-108). Du coup, malgré les effets secondaires et les complications de ces traitements, de nombreux patients retrouvent également un intérêt à un suivi médical parfois négligé auparavant du fait de l'absence de perspectives thérapeutiques. Malgré ces bénéfices, de nombreux obstacles ont limité l'utilisation de ces traitements dans les pays pauvres en général, et en particulier en Afrique alors que 70 % des personnes infectées vivent sur ce continent.

a) Le coût des médicaments antirétroviraux

Le coût des ARV a été et demeure, dans une moindre mesure, l'un des principaux obstacles à la généralisation de leur usage. Il y a peu de temps encore, le coût prohibitif des ARV les rendait inaccessibles aux pays pauvres (109-111). De nombreuses voix se sont élevées pour réclamer une augmentation de l'aide de la part des pays riches envers les pays pauvres, sous forme de dons plutôt que de prêts (112), une réduction très nette des prix des ARV par les industries pharmaceutiques, la renégociation des droits de propriété intellectuelle et la possibilité de fabriquer, importer et utiliser des médicaments génériques (109, 113).

Force est de reconnaître aujourd'hui que la situation a significativement évolué. Les négociations entre les principaux groupes pharmaceutiques et des gouvernements africains, sous l'impulsion des organisations internationales dont l'ONUSIDA, ont abouti à des **réductions des prix des ARV** de l'ordre de 80 à 90 % par rapport aux prix en vigueur dans les pays industrialisés. Les prix pratiqués auparavant dans certains pays africains étant déjà substantiellement inférieurs à ceux des pays industrialisés (environ 40 à 50 %), la baisse des prix est moins nette pour eux mais néanmoins réelle (114). A titre d'exemple, une trithérapie incluant 2 INRT et 1 IP coûtait mensuellement 360 000 francs CFA (549 euros) avant les négociations contre 42 500 francs CFA (65 euros) aujourd'hui au Sénégal et 250 000 francs CFA (381 euros) contre 28 000 francs CFA (43 euros) au Cameroun (pour le Cameroun, le prix indiqué ici tient compte de la réduction des prix obtenue auprès des industries

pharmaceutiques et de la subvention gouvernementale – 60 % sur les prix négociés – accordée, en plus, depuis le 1^{er} août 2002). Toutefois, cette baisse ne concerne pas tous les médicaments disponibles. Typiquement, le nelfinavir, très utilisé aujourd'hui dans les pays industrialisés, n'a bénéficié d'aucune réduction significative au Sénégal et au Cameroun. La **disponibilité de médicaments génériques** fabriqués au Brésil, en Thaïlande ou en Inde n'est, de toute évidence, pas étrangère à cette nouvelle politique des prix proposés par les industries pharmaceutiques (115, 116). Le procès ayant opposé en avril 2001 le gouvernement d'Afrique du Sud à 39 compagnies pharmaceutiques au sujet de l'importation et la fabrication des médicaments génériques a encore accéléré le processus des négociations. Rappelons que ce procès a été interrompu par le retrait de la plainte déposée par les groupes pharmaceutiques qui ont finalement cédé devant l'émotion suscitée dans le public et la pression médiatique et politique exercée par de nombreuses organisations non gouvernementales venues soutenir le gouvernement sud-africain. Néanmoins, malgré ces évolutions, le coût des ARV demeure aujourd'hui encore un obstacle majeur à une large utilisation en Afrique, et le rapport coût-efficacité de cette stratégie reste bien plus élevé que celui de stratégies préventives notamment (117, 118).

b) Les difficultés du contrôle biologique

La charge virale et les lymphocytes T CD4 sont fortement prédictifs de la progression clinique et sont, de ce fait, les deux principaux marqueurs biologiques utilisés pour décider du démarrage d'un traitement antirétroviral et évaluer son efficacité (106, 119-122). La charge virale est aujourd'hui essentiellement mesurée par quantification de l'ARN VIH plasmatique, tout au moins dans l'infection par le VIH-1, puisque aucun test commercial n'est encore disponible pour mesurer l'ARN VIH-2 (123). De son côté, la quantification des sous-populations lymphocytaires T CD4 est réalisée le plus souvent par cytométrie de flux. Malheureusement, **ces techniques nécessitent un équipement sophistiqué et coûteux, hors de portée de la plupart des laboratoires africains**. Rien que le prix des réactifs nécessaires est à lui seul prohibitif (40 euros par mesure pour la charge virale plasmatique, 12 euros pour les lymphocytes T CD4).

Des **alternatives plus simples et moins onéreuses** ont été proposées pour remplacer ces techniques de référence, par exemple la mesure de l'antigène p24 ou la méthode de la PCR

en temps réel pour la charge virale et le comptage des lymphocytes T CD4 par la méthode Dynabeads®. Cependant, la mesure de l'antigène p24 par une technique ELISA simple s'est révélée peu sensible, surtout chez les patients asymptomatiques ou au contraire à un stade avancé de l'infection, et peu prédictive de la progression clinique (124-126). En revanche, la mesure de l'antigène p24 par une technique ELISA améliorée semble donner des résultats satisfaisants aussi bien en termes de sensibilité que de valeur prédictive de la progression clinique (127-131). Ces résultats, obtenus essentiellement chez des patients occidentaux, doivent toutefois être confirmés dans d'autres contextes – en particulier sur des plasmas de patients africains qui contiennent fréquemment des complexes immuns – avant de pouvoir recommander l'utilisation de cette méthode. La méthode de PCR en temps réel est rapide et ses performances en termes de sensibilité et reproductibilité sont correctes, mais l'étalonnage qu'elle nécessite de façon répétitive, risque de compliquer sérieusement son utilisation dans des laboratoires peu expérimentés (132-134). Pour le comptage des lymphocytes T CD4, la méthode Dynabeads® (Dynal Biotech, Oslo, Norvège), qui permet une lecture directe au microscope à immunofluorescence, est simple, peu onéreuse en équipement et réactifs (3,5 euros l'unité) et ses résultats sont bien corrélés avec ceux de la cytométrie de flux (135, 136). En revanche, elle est lente et fastidieuse, et de ce fait, son acceptabilité par les techniciens est faible. En microscopie optique, cette méthode est encore plus fastidieuse rendant sa performance et son acceptabilité encore plus discutables. De nouveaux équipements utilisant la cytométrie de flux, plus simples et moins chers que les équipements actuels, sont par ailleurs annoncés.

Pour la **mise sous traitement antirétroviral**, la mesure de la charge virale n'est pas indispensable, mais celle des lymphocytes T CD4 est recommandée pour les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques, les patients symptomatiques justifiant d'un traitement quel que soit leur état immunitaire, sauf en cas de tuberculose au cours de laquelle les lymphocytes T CD4 sont déterminants pour la prise de décision – la tuberculose entraînant elle-même une immunodépression transitoire – (93, 137). Lorsque les lymphocytes T CD4 ne sont pas disponibles, les lymphocytes totaux, seuls ou en combinaison avec le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et/ou le stade clinique, ont été proposés pour identifier les patients avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ justifiant, tout particulièrement, l'instauration d'un traitement antirétroviral (138, 139).

En revanche, la charge virale et les lymphocytes T CD4 sont fortement recommandés pour le **suivi sous traitement** (93). On peut toutefois espacer les mesures par rapport au schéma occidental (tous les 3-4 mois) en retenant une fréquence semestrielle pour diminuer le coût du suivi biologique sans préjudice majeur pour les patients. Cette fréquence est recommandée par exemple au Sénégal et au Cameroun.

A l'inverse, certains considèrent que l'absence de mesure de la charge virale et des lymphocytes T CD4 ne doit pas être un obstacle insurmontable à la mise sous traitement qui, selon eux, peut se faire, ainsi que le suivi, uniquement sur des critères cliniques (140). Cependant, lorsque l'on procède ainsi, le risque majeur réside dans l'émergence de résistances virales chez des patients en échec ou rebond virologique non dépisté pendant des périodes prolongées du fait de l'absence de contrôle biologique.

c) L'émergence des résistances virales

Le contrôle de l'émergence de souches résistantes aux ARV en Afrique représente un enjeu de Santé Publique majeur. En effet, les conditions sociales, économiques et sanitaires sont autant de facteurs favorisant une mauvaise observance du traitement ou la prise d'un traitement non optimal (monothérapie ou bithérapie), et donc l'émergence potentielle de résistances (141). Les conditions sociales défavorables incluent notamment les difficultés d'intégration des prises médicamenteuses dans des rythmes de vie et en particulier les horaires des repas largement déterminés au niveau de la famille étendue ou du groupe social, le partage des traitements par les patients avec leur conjoint et leurs enfants, la surestimation de l'efficacité du traitement ARV et le recours à la médecine traditionnelle (142). Les problèmes économiques cumulent ceux des patients et ceux des Etats. Enfin, les facteurs sanitaires sont multiples : entre autres l'absence ou la faiblesse des programmes d'accès aux antirétroviraux favorisant une circulation parfois anarchique des ARV, les problèmes d'approvisionnement en médicaments, le manque d'infrastructures, l'insuffisance de formation des personnels au maniement des ARV et le coût des examens biologiques nécessaires au suivi du patient (143). Ainsi, plus de la moitié des patients gabonais et ivoiriens traités en dehors de tout programme structuré d'accès aux ARV présentent des résistances à une ou plusieurs molécules ARV (144, 145). Bien que moins fréquentes, les résistances virales concernent quand même un tiers des

patients suivis dans l'Initiative ivoirienne d'accès aux ARV soutenue par l'ONUSIDA (Martine Peeters, communication personnelle).

Outre le manque d'efficacité des ARV chez les patients infectés par des souches résistantes, la transmission de ces souches pose un réel problème de Santé Publique. Dans les pays industrialisés, 10 à 25 % des individus sont contaminés par des virus résistants à une au moins des trois classes d'ARV (146-148). En Afrique, la transmission des virus résistants semble encore extrêmement rare comme l'ont montré des études au Sénégal, Cameroun, Congo, Côte d'Ivoire, Ouganda et Gabon (144, 149-152). Toutefois, ces études ont été réalisées sur des échantillons limités, avec un risque potentiel de sous-évaluation. Par ailleurs, les ARV n'ont été introduits dans ces pays que récemment ; ce problème pourrait donc s'amplifier dans l'avenir à l'instar des pays du Nord.

d) L'incertitude liée à l'efficacité du traitement antirétroviral sur les souches non B du VIH-1

La diversité génétique du VIH, en particulier en Afrique, constitue également un facteur potentiellement important dans le cadre de la résistance naturelle ou de l'émergence de résistances à certains ARV. En effet, les ARV ont été élaborés, testés et validés à partir de souches occidentales (VIH-1 sous-type B) alors que les souches non B prédominent de par le monde, notamment en Afrique. L'efficacité du traitement ARV pourrait ainsi être influencée par la diversité génétique du VIH comme le laissent supposer différentes observations. Par exemple, les souches du VIH-1 groupe O et du VIH-2 sont souvent naturellement résistantes aux INNRT (153, 154). Au sein du groupe M, les souches appartenant au sous-type F ont une sensibilité naturelle réduite à un nouveau INNRT à l'essai (TIBO) (155), et celles qui appartiennent au sous-type G seraient moins sensibles *in vitro* aux IP que les souches B (156). Par ailleurs, les mutations de résistance du sous-type G au nelfinavir semblent différentes de celles du sous-type B (157). Une étude réalisée en Ouganda a également montré que le sous-type D pourrait développer plus rapidement une résistance à la névirapine que le sous-type A chez des femmes recevant une prophylaxie par la névirapine en dose unique pour prévenir la transmission mère-enfant (158). Enfin, de nombreuses mutations mineures, notamment sur le gène de la protéase, ont été mises en évidence chez des patients "naïfs" de traitement infectés

par des souches non B (144, 149-152). Différentes et plus fréquentes que pour les souches B, elles pourraient favoriser l'émergence plus rapide de résistances (159-161).

e) Autres obstacles à la diffusion du traitement antirétroviral en Afrique

Outre l'absence ou le manque relatif de personnel médical formé au maniement des antirétroviraux (143), la défaillance des systèmes d'approvisionnement en médicaments et réactifs et les difficultés d'observance (142, 162) déjà évoqués au paragraphe 4.1.5 c, les autres obstacles incluent l'inaccessibilité à un dépistage de qualité avec conseil pré et post-test, la complexité du maniement de ces médicaments, les interactions médicamenteuses (163), la fréquence des effets indésirables (164), celle des infections chroniques par les virus des hépatites B et C pouvant potentialiser la toxicité hépatique des ARV (165-167). Il faut également mentionner la moindre efficacité ainsi que le risque accru de toxicité et d'apparition d'un syndrome de restauration immunitaire sévère chez des patients dépistés et traités à un stade avancé de la maladie (168, 169).

4.2 Présentation de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux

4.2.1 Présentation générale

Le Sénégal a été, en août 1998, l'un des premiers pays africains avec la Côte d'Ivoire et l'Ouganda à débiter un programme d'accès aux ARV. Contrairement aux deux autres pays soutenus par l'ONUSIDA, le Sénégal a construit seul son programme dénommé "Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux" (ISAARV). Cette Initiative est financée principalement par une subvention gouvernementale annuelle (passée de 380 000 euros en 1998 et 1999 à 1 500 000 euros en 2002), mais une participation financière *au prorata* de leurs revenus et charges est aussi demandée aux patients (allant de 0 à 552 euros par mois entre 1998 et 2000, et de 0 à 152 euros par mois depuis fin 2000). En outre, depuis 2000, une aide d'un million d'euros est accordée à ce programme par l'Union Européenne pour 3 ans et les bilans virologiques et immunologiques des patients inclus dans les projets de recherches

sont financés par l'ANRS. Au départ, les faibles ressources disponibles pour ce programme ne permettaient de traiter que peu de patients et l'ISAARV était, de ce fait, un projet pilote.

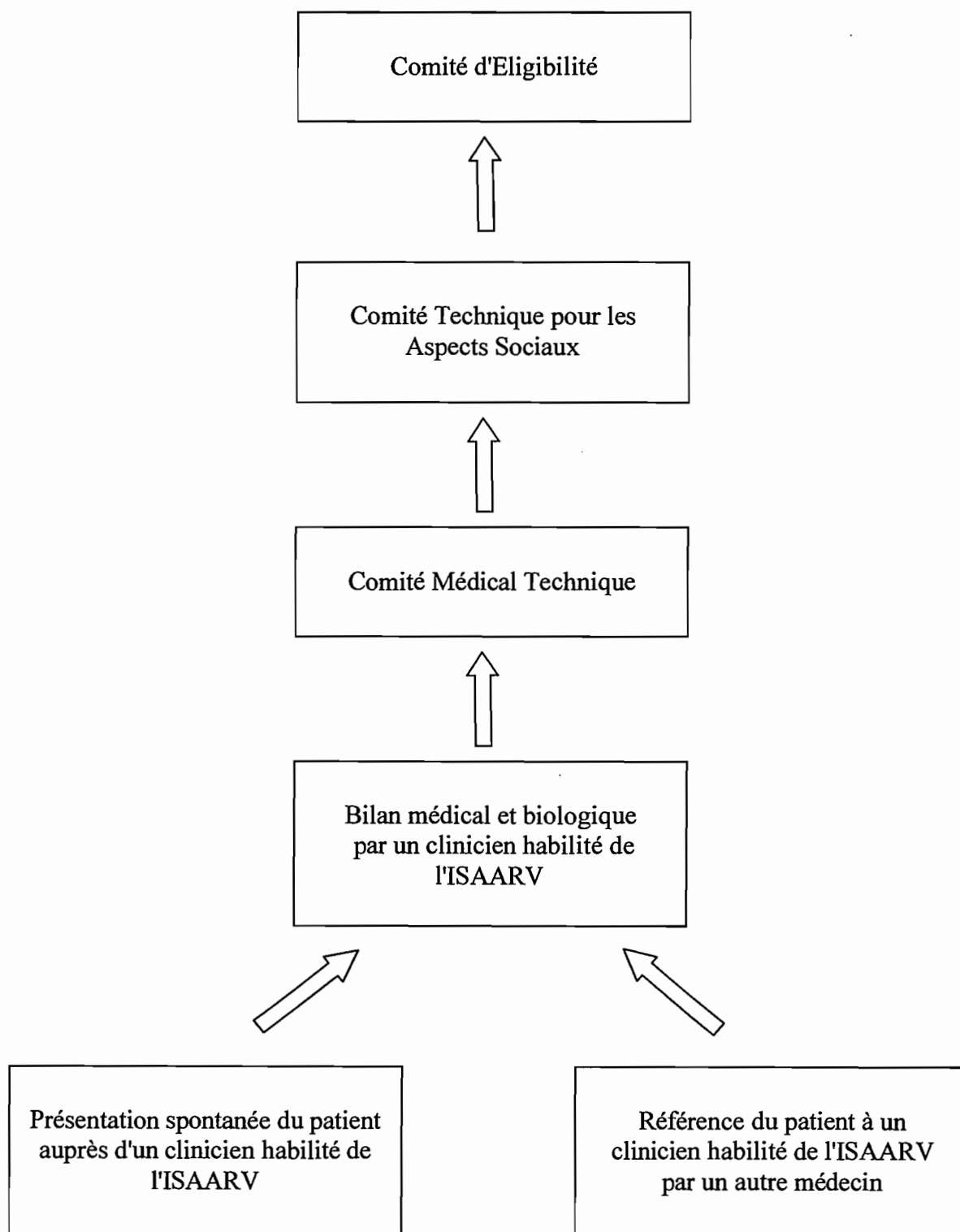
4.2.2 Organisation

L'ISAARV dont le maître d'œuvre est le Programme National de Lutte contre le SIDA, s'est structurée autour de plusieurs comités complémentaires. L'instance suprême, le **Comité d'Eligibilité**, est chargé de décider de l'orientation du programme et statue en dernier ressort sur l'admission des patients et leur participation financière (figure 4). Il est composé du coordinateur du PNLS, des présidents des groupes thématiques du PNLS (clinique-counselling, éthique et juridique, séro-épidémiologie), des présidents des ordres des médecins, pharmaciens et chirurgiens dentistes sénégalais, des cliniciens habilités de l'ISAARV, du responsable du laboratoire de virologie, du pharmacien assurant la dispensation des ARV, des représentants des travailleurs sociaux impliqués dans le programme et de deux représentants des personnes vivant avec le VIH.

Le Comité d'Eligibilité bénéficie de l'appui de trois comités techniques spécifiques. Le **Comité Médical Technique** est responsable de l'élaboration et, le cas échéant, de la révision des critères médicaux d'inclusion et des protocoles thérapeutiques. Ses membres discutent également des problèmes médicaux rencontrés dans le suivi des patients. Ils se prononcent sur l'indication du traitement ARV et sur le schéma thérapeutique après présentation du dossier médical par le médecin traitant (obligatoirement un des cliniciens habilités de l'ISAARV) et vérification des critères médicaux d'inclusion. Il est composé des cliniciens habilités de l'ISAARV, du responsable du laboratoire de virologie et du pharmacien assurant la dispensation des ARV. Le **Comité Technique pour les Aspects Sociaux** est chargé d'évaluer les capacités financières des patients et de proposer au Comité d'Eligibilité le montant de leur participation. En outre, il définit et conduit les mesures d'appui individuelles et collectives à l'observance. Il est composé du responsable du groupe "counselling" du PNLS et des travailleurs sociaux. Enfin, le **Comité de Gestion et d'Approvisionnement en Médicaments et Réactifs** est chargé des commandes des antirétroviraux à la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (qui importe ces traitements) et des réactifs, de l'organisation des sites de dispensation et des relations avec les grossistes qui importaient des ARV avant la mise en place de l'ISAARV. Il est composé du coordinateur du PNLS, du pharmacien assurant la

Figure 4

Etapes de sélection des patients dans l'ISAARV



dispensation des ARV et du directeur de la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement.

Dans un souci de qualité du programme, l'ISAARV a impliqué un nombre limité de structures et de professionnels de Dakar. Ainsi, seuls trois services cliniques (service des Maladies infectieuses et centre de traitement ambulatoire du CHU de Fann, et service de Médecine de l'hôpital militaire), le laboratoire de virologie du CHU Le Dantec et la pharmacie centrale du CHU de Fann ont été impliqués, et cinq prescripteurs seulement étaient habilités à prescrire des ARV dans le cadre de cette Initiative. A côté des médecins, le pharmacien, les biologistes et les assistants sociaux jouent un rôle complémentaire capital dans les comités sus nommés et l'activité quotidienne.

4.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Initialement, et pour la période couverte par les résultats présentés ici, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

a) Critères d'inclusion

- séropositivité VIH-1 confirmée
- âge supérieur ou égal à 15 ans
- consentement éclairé signé
- indice de Karnofsky ≥ 70 %
- patients symptomatiques (stade C de la classification des *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC] de 1993)
- patients paucisymptomatiques (stade B) avec lymphocytes T CD4 $< 350/\text{mm}^3$
- patients asymptomatiques (stade A) avec lymphocytes T CD4 $< 350/\text{mm}^3$ et charge virale VIH-1 plasmatique $> 100\,000$ copies/ml

b) Critères d'exclusion

- diarrhée ≥ 1 mois et > 6 selles/jour sans étiologie accessible au traitement
- lymphome
- sarcome de Kaposi disséminé (viscéral)
- cachexie
- infections opportunistes évolutives non contrôlées
- insuffisance organique rénale, hépatique ou cardiaque
- troubles psychiatriques sévères
- hémoglobine < 7 g/dl
- polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$
- plaquettes $< 75\,000/\text{mm}^3$
- créatininémie $> 120\,\mu\text{mol/l}$
- transaminases > 3 fois la normale
- grossesse
- traitement antituberculeux en cours incluant la rifampicine
- non observance prévisible du traitement ARV

4.2.4 Schémas thérapeutiques

Jusqu'à la fin de l'année 2000, la trithérapie associant 2 INRT et 1 IP était le traitement de première intention sauf pour les patients paucisymptomatiques ayant une charge virale VIH-1 plasmatique inférieure à 10 000 copies/ml qui recevaient seulement une bithérapie avec 2 INRT. Depuis, la trithérapie associant 2 INRT et soit 1 IP soit 1 INNRT est devenue le traitement de première intention pour tous les patients. Quatre INRT (d4T, ddI, AZT et 3TC) et un IP (IDV) sont disponibles depuis le début de l'ISAARV auxquels se sont ajoutés, fin 2000, un autre IP (NFV) et un INNRT (NVP). Pour chacun, la posologie était la suivante :

d4T :	80 mg par jour en 2 prises si poids corporel ≥ 60 kg
	60 mg par jour en 2 prises si poids corporel < 60 kg
ddI :	400 mg par jour en 2 prises si poids corporel ≥ 60 kg
	300 mg par jour en 1 prise si poids corporel < 60 kg

AZT :	500 mg par jour en 2 prises
3TC :	300 mg par jour en 2 prises
NVP :	200 mg par jour en 1 prise pendant les 15 premiers jours 400 mg par jour en 2 prises ensuite
IDV :	2400 mg par jour en 3 prises
NFV :	2250 mg par jour en 3 prises

4.2.5 Examens biologiques systématiques

Un bilan hématologique et biochimique comprenant la numération des hématies, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plaquettes, l'hémoglobine, le volume globulaire moyen, la créatininémie et les ALAT était systématiquement réalisé en pré-inclusion, à l'inclusion, après un mois et six mois de traitement, puis tous les 6 mois. La mesure de la charge virale plasmatique et la numération des lymphocytes T CD4 étaient faites à la même fréquence, sauf pour les lymphocytes T CD4 après un mois de traitement.

4.3 Evaluation d'un programme gouvernemental d'accès au traitement antirétroviral

Suivant les recommandations de la réunion de consensus de 1997 sur l'accessibilité au traitement antirétroviral en Afrique (170), l'ISAARV s'est accompagnée d'un projet d'évaluation opérationnelle et pluridisciplinaire concernant :

- l'accessibilité au traitement antirétroviral
- l'observance du traitement antirétroviral
- l'efficacité bioclinique du traitement antirétroviral
- les résistances naturelles ou acquises aux antirétroviraux
- l'impact de l'ISAARV sur le système de soins
- la circulation des antirétroviraux en dehors de l'ISAARV

Nous nous limiterons dans ce travail à la présentation et la discussion des résultats concernant les aspects médicaux en gardant toutefois en tête qu'ils sont indissociables, dans l'évaluation d'un programme d'accès au traitement ARV, des résultats concernant les aspects économiques, sociaux et comportementaux. L'ensemble de ces aspects et leurs résultats ont été publiés conjointement (171).

4.3.1 Evaluation des aspects médicaux à court terme chez des patients “naïfs” de traitement antirétroviral

Article correspondant : Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane C, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002, **16**(10):1363-70.

a) Contexte de l'étude

A la fin de l'année 2000, suite à la réduction du prix des ARV obtenue après négociations avec les groupes pharmaceutiques, les responsables de l'ISAARV ont souhaité étendre son action en augmentant le nombre de bénéficiaires et de régions concernées. Pour franchir cette nouvelle étape dans les meilleures conditions, une réflexion sur l'expérience des deux premières années a été entreprise et enrichie par une évaluation quantitative. L'article présenté ici rapporte les résultats de cette évaluation.

Dans un contexte marqué par le nombre limité des traitements disponibles ($n = 60$) et l'absence d'expérience des acteurs sénégalais dans la prise en charge des patients par les antirétroviraux, les responsables de l'ISAARV avaient initialement fait le choix d'inclure en priorité des patients “naïfs” chez lesquels, *a priori*, le traitement était plus susceptible d'être efficace et la prise en charge plus simple. Comme nous l'avons vu dans la présentation de l'ISAARV, la trithérapie associant 2 INRT et 1 IP avait été retenue en traitement de première intention sauf pour les patients paucisymptomatiques avec une charge virale plasmatique inférieure à 10 000 copies/ml qui recevaient seulement une bithérapie. Sur les 59 patients

“naïfs” inclus fin 2000, un seul patient répondait aux critères d’attribution d’une bithérapie. Par souci d’homogénéité, ce patient a été exclu de l’analyse.

Cette étude liminaire avait pour objectif d’évaluer l’efficacité virologique, immunologique et clinique, l’observance, la tolérance clinique et biologique, et la sélection de mutations génotypiques responsables de résistances aux ARV au cours des premiers mois de traitement chez des patients adultes infectés par le VIH-1, “naïfs”, recevant une trithérapie dans le cadre de l’ISAARV.

b) Article : “*The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study*”

The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study

Christian Laurent^a, Ndella Diakhaté^b, Ndeye Fatou Ngom Gueye^b,
Mame Awa Touré^b, Papa Salif Sow^b, Mame Awa Faye^b,
Mandoumbé Gueye^c, Isabelle Lanièce^a, Coumba Touré Kane^d,
Florian Liégeois^a, Laurence Vergne^a, Souleymane Mboup^d,
Salif Badiane^b, Ibrahima Ndoeye^e and Eric Delaporte^a

Objective: To study the feasibility, effectiveness, adherence, toxicity and viral resistance in an African government HAART initiative.

Methods: A prospective observational cohort study started in Dakar in August 1998. Initial treatment consisted of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one protease inhibitor. The patients attended monthly medical examinations. Plasma HIV-1 RNA and CD4 cell counts were determined at baseline and every 6 months. Intention-to-treat analyses were performed.

Results: Fifty-eight treatment-naïve patients, mostly infected by HIV-1 strain CRF02_AG, were enrolled. Most were at an advanced stage of HIV disease (86.2% had AIDS). Adherence was good in 87.9% of patients and treatment was effective in most of them. Thus, HIV-1 RNA was undetectable in 79.6, 71.2, 51.4 and 59.3% of patients at months 1, 6, 12 and 18, respectively and the median viral load reduction was $\sim 2.5 \log_{10}$ copies/ml. The CD4 cell count rose by a median of 82, 147 and 180×10^6 cells/l at months 6, 12 and 18, respectively. At the same time points, the cumulative probability of remaining alive or free of new AIDS-defining events was 94.8, 85.0 and 82.3%. Most adverse effects (80.8%) were mild or moderate and only two cases of drug resistance occurred.

Conclusion: This study shows that HAART is feasible and well tolerated in African patients. Clinical and biological results were comparable to those seen in western cohorts, despite differences in the HIV-1 subtype distribution and an advanced disease stage when the treatment was initiated. Contrary to other recent studies in Africa, viral resistance rarely emerged.

© 2002 Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2002, 16:1363–1370

Keywords: Africa, antiretroviral therapy, HIV subtypes, drug resistance, adherence, toxicity

Introduction

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has reduced HIV/AIDS-related mortality, morbidity and

hospitalization in industrialized countries [1–3]. However, in sub-Saharan Africa, where more than 70% of all HIV-infected patients live, access to antiretroviral therapy is highly restricted. The cost of drugs and

From the ^aInstitut de Recherche pour le Développement (IRD, UR 36) and University of Montpellier, France, the ^bFann University Teaching Hospital and Centre Croix-Rouge de traitement ambulatoire, Dakar, the ^cMilitary Hospital, Dakar, the ^dLe Dantec University Teaching Hospital, Dakar and the ^eNational AIDS Program, Dakar, Senegal.

Correspondence to Eric Delaporte, IRD - UR 36, 911 av Agropolis - BP 5045, 34032 Montpellier Cedex 1 - France.

Tel: +33 (0)4 67 41 61 56; fax: +33(0)4 67 41 61 46; e-mail: eric.delaporte@mpl.ird.fr

Received: 14 September 2001; revised: 15 February 2002; accepted: 18 February 2002.

reagents, the need for relatively sophisticated laboratory facilities for treatment monitoring, and the infrastructure required to provide an uninterrupted supply of drugs are important limitations on widespread use of HAART in poor countries, where the vast majority of people living with HIV/AIDS do not even have access to basic medical care. Other hindrances include the complexity of antiretroviral drug administration, drug interactions [4], rapid emergence of viral resistance [5], the frequency of adverse effects [6], poor adherence, the frequency of hepatitis virus infection which can increase antiretroviral hepatotoxicity [7], and inadequate knowledge of biological and clinical responses in patients infected by non-subtype B HIV-1 strains. Furthermore, most patients have advanced HIV disease by the time treatment is initiated and this could lead to higher toxicity, lower efficacy and severe immune restoration syndromes [8]. These factors are sometimes used as a pretext for focusing public health intervention exclusively on prevention rather than prevention and treatment.

One of the first antiretroviral therapy initiatives to be sponsored by an African government was launched in Senegal in August 1998. This initiative provides the opportunity to examine certain key operational questions concerning the use of HAART in the African context such as the feasibility, effectiveness, adherence, toxicity and emergence of viral resistance.

Methods

Study design

This prospective observational cohort study was conducted in Dakar, the capital of Senegal. After giving their written informed consent, antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients were eligible if they met medical and social criteria. The medical criteria were based on the 1997 consensus report on the place of antiretroviral therapy in Africa, which gave priority to AIDS patients (excluding those in the terminal stage) and to people at a high risk of disease progression [9]. Asymptomatic patients were included if their plasma HIV-1 RNA level was above 100 000 copies/ml and CD4 cell count below 350×10^6 cells/l. Mildly symptomatic patients were included if their plasma HIV-1 RNA level was above 10 000 copies/ml and CD4 cell count below 350×10^6 cells/l. Patients with AIDS were included whatever their plasma HIV-1 RNA level and CD4 cell count, if their Karnofsky score was at least 70% and if they were free of major opportunistic infections that had to be treated before starting HAART. Individual psychosocial requirements were assessed before inclusion. The social survey focused on the patient's capacity to adhere to the antiretroviral regimen and his/her possible contribution to the cost

of treatment. The amount actually paid by the patients was US\$ 34 (90% of patients), the complement being paid by the authorities. At that time, the full monthly cost of treatment was US\$ 550. Initial antiretroviral therapy combined two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and one protease inhibitor (PI). Four NRTIs [stavudine (d4T); didanosine (ddI); zidovudine (ZDV); and lamivudine (3TC)] and one PI [indinavir (IDV)] were available. The patients attended monthly medical examinations. The national ethic committee on AIDS approved this study.

Plasma HIV-1 RNA assay and CD4 cell counts

Plasma HIV-1 RNA levels were initially determined using the Bayer bDNA HIV-1 Quantiplex assay (Bayer Diagnostics, Emeryville, California, USA) version 2.0 (bDNA 2.0, measurement range 500 to 800 000 copies/ml), and subsequently with the ultrasensitive version 3.0 (bDNA 3.0, measurement range 50 to 500 000 copies/ml). Plasma samples were stored at -80°C until assay. The CD4 cell counts were determined with a FACSCount apparatus (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) in freshly collected whole blood. Baseline plasma HIV-1 RNA and CD4 cell values had to be obtained less than 3 months before treatment started. Plasma HIV-1 RNA was determined after 1 month on treatment, and then plasma HIV-1 RNA and CD4 cell count were measured at 6 months after treatment outset and every 6 months thereafter.

Medical assessment and estimation of adherence

The HIV disease stage was determined according to the 1993 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification [10]. Disease progression was defined as death or occurrence of a new AIDS-defining event based on this classification. In the absence of routine fibroscopy, oesophageal candidiasis was defined by the combination of oral candidiasis, dysphagia and a CD4 cell count below 100×10^6 cells/l.

Adverse effects were assessed using the WHO toxicity scale. If mild (grade 1) or moderate (grade 2) adverse effects occurred, treatment was continued under close supervision. If a severe (grade 3) adverse effect occurred, the presumed culprit drug was discontinued until toxicity returned to grade 1 or 0. If life-threatening (grade 4) or repeated severe adverse effects occurred, the presumed culprit drug was permanently withdrawn. Indinavir, being the only available PI, was continued under close supervision, but was permanently withdrawn if repeated grade 3 or 4 adverse effects occurred.

Adherence was categorized for analysis with a cut-point of 80% of prescribed doses taken on the basis of the patients' statements to their physicians at each monthly visit [11,12].

Viral genotyping and resistance testing

The HIV-1 strains were genetically characterized in the envelope and core regions by sequencing and analysis as previously described [13]. Genotypic resistance to antiretroviral therapy was studied by sequencing the protease and reverse-transcriptase genes [14], at baseline in a panel of 39 patients, and during follow-up in case of antiviral inefficacy.

Statistical analysis

The primary endpoint for efficacy was a reduction in plasma HIV-1 RNA to below 500 copies/ml. Two types of analysis were used for this endpoint: (1) an intention-to-treat analysis including all study patients whatever the treatment received; and (2) a 'tritherapy received' analysis of only those patients who received a regular monthly prescription of tritherapy from baseline; data were then taken into account until partial or complete discontinuation of tritherapy. In contrast, all patients, even those lost to follow-up, remained in the study for the intention-to-treat analysis, except one patient moving to another country. Missing data were treated as failure if patients did not attend laboratory testing. Otherwise, the data were censored. We used the MacNemar chi-square test, or the exact test for matched data when sample size was too small, to assess changes relative to baseline in the proportion of patients with plasma HIV-1 RNA level below 500 copies/ml.

All other analyses were carried out on an intent-to-treat basis. To assess the degree of viral load reduction, plasma HIV-1 RNA levels below the detection limit or above the upper limit of quantification were assigned values at the respective limits. Plasma HIV-1 RNA levels were analysed on a log₁₀ scale. Changes from baseline in the degree of viral load, CD4 cell count, body mass index and Karnofsky score were analysed using the Wilcoxon signed-rank test. The cumulative probability of remaining alive or free of a new AIDS-defining event was estimated using the Kaplan-Meier product-limit method. When a patient had several new AIDS-defining events, or at least one new AIDS-defining event before death, the first event was used to assess disease progression. The change in the proportion of patients with adherence ($\geq 80\%$ over the course of the study) was assessed with a logistic regression model for repeated data which recognizes that successive measures for a given patient correlate with each other and allows individual estimated baseline coefficient and slope [15,16].

In this cohort, the patients entered at different times and so had different length of follow-up at the time this study was analysed. Some of them had fewer than 18 months of follow-up and therefore denominators in our study diminish over time.

The statistical analyses were performed using Epi-Info 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA) and Stata Release 7.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) software. All statistical tests were interpreted at the 5% significance level and 95% confidence intervals (CI) were computed.

Results

Baseline characteristics of the patients

Fifty-eight HIV-infected adults were enrolled in the study between August 1998 and June 2000 (Table 1). None of the patients had previously received antiretroviral treatment. Most were at an advanced stage of HIV disease, as reflected by low CD4 cell counts, high plasma HIV-1 RNA levels and advanced CDC stages. None of the patients were asymptomatic. In contrast, three-quarters of them had experienced a clinical AIDS-defining event (class C) and 50 patients (86.2%) had AIDS when accounting for CD4 cell counts.

Marked HIV-1 strain diversity was observed in this cohort: 56 strains belonged to group M and the remaining two belonged to group O. Multiple subtypes of group M were identified (A, B, C, D, G) but the circulating recombinant form (CRF02_AG) involving subtypes A and G predominated (Table 1).

Baseline plasma HIV-1 RNA levels were not available for the two patients infected by HIV-1 group O strains, because standard assays fail to detect the RNA of such divergent strains. In a specific semi-quantitative assay, the plasma HIV-1 RNA level was between 2000 and 20 000 copies/ml for one of them and between 20 000 and 200 000 copies/ml for the other; both were excluded from plasma HIV-1 RNA analyses.

The main antiretroviral treatment included d4T, ddI and IDV (Table 1). Five patients started their antiretroviral treatment without PI, because of ongoing antitubercular therapy including rifampicin. The PI was added when the latter was completed. Cotrimoxazole prophylaxis was prescribed to most patients.

Follow-up and adherence

The median length of follow-up was 19.5 months [interquartile range (IQR), 10.7-23.8 months]. Only one patient abandoned the study, nearly 2 months after inclusion, on moving to another country. Twenty-one patients (36.2%) were recruited and followed at the military hospital, while the other 37 patients were recruited and followed at the university hospital (23 in the outpatient unit and 14 in the infectious diseases department).

Table 1. Baseline characteristics of the 58 patients: Dakar, Senegal, 1998–2000.

Characteristics	Value	
Demography		
Sex [n (%)]		
Male	32 (55.2)	
Female	26 (44.8)	
Age (years)		
Median	41.5	
IQR	30–46	
Nationality [n (%)]		
Senegalese	54 (93.1)	
Guinean	1 (1.7)	
Mauritanian	1 (1.7)	
Congolese (DRC)	1 (1.7)	
Sierra Leone	1 (1.7)	
Virology		
HIV type [n (%)]		
HIV-1	55 (94.8)	
HIV 1 + 2	3 (5.2)	
HIV-1 genotypes [n (%)]		
Group O	2 (3.4)	2 (3.4)
Group M subtype A	9 (15.5)	11 (19.0)
Group M subtype B	3 (5.2)	2 (3.4)
Group M subtype C	5 (8.6)	5 (8.6)
Group M subtype D	2 (3.4)	1 (1.7)
Group M subtype G	4 (6.9)	3 (5.2)
CRF02_AG	31 (53.4)	30 (51.7)
Unspecified	2 (3.4)	4 (6.9)
Clinical data		
CDC class [n (%)]		
Class B	16 (27.6)	
Class C	42 (72.4)	
CD4 cell count $\times 10^6/l$		
Median	108.5	
IQR	34–217	
Plasma HIV-1 RNA (copies/ml) ^a		
Median	107 650	
IQR	28 255–217 655	
Body mass index		
Median	20.3	
IQR	18.4–22.5	
Karnofsky score [n (%)]		
70	2 (3.4)	
80	7 (12.1)	
90	34 (58.6)	
100	15 (25.9)	
Treatment		
Antiretroviral		
d4T + ddI + IDV	47 (81.0)	
ZDV + 3TC + IDV	8 (13.8)	
ZDV + ddI + IDV	3 (5.2)	
Cotrimoxazole prophylaxis	47 (81.0)	

^aTwo patients did not have baseline HIV-1 RNA assays. IQR, interquartile range; CRF, circulating recombinant form; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; d4T, stavudine; ddI, didanosine; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Overall, 87.9% of patients reported $\geq 80\%$ adherence, although the general trend was towards a significant deterioration with time [odds ratio (OR) per month, 0.92; CI, 0.87–0.97; $P < 0.002$; Fig. 1]. Indinavir was the drug most often associated with poor adherence (80.3%), followed by ddI (42.9%), d4T (40.8%), ZDV (13.3%) and 3TC (10.7%). The main stated reasons for non-adherence were forgetfulness (35.2%) and financial difficulties (18.5%).

Effect of treatment on plasma HIV-1 RNA levels

The percentage of patients with plasma HIV-1 RNA levels below 500 copies/ml rose rapidly after treatment initiation and decreased slowly thereafter (Fig. 2). It was significantly different from baseline at all time points ($P < 0.001$) and was higher in the subgroup of patients receiving regular monthly prescriptions of tritherapy from baseline ('tritherapy-received' analysis) than in the entire population (intention-to-treat analysis), even if this difference was never statistically significant.

The plasma HIV-1 RNA level fell markedly after treatment initiation and remained stable thereafter (Fig. 3). The median decrease from baseline was 2.4 log₁₀ copies/ml (IQR, 1.7–2.7), 2.4 log₁₀ copies/ml (IQR, 1.8–2.8), 2.3 log₁₀ copies/ml (IQR, 1.2–3.0) and 2.8 log₁₀ copies/ml (IQR, 1.1–3.2) at months 1, 6, 12 and 18, respectively ($P < 0.001$).

Effect of treatment on CD4 cell counts

Significant increases in the CD4 cell count were found at all time points after treatment initiation ($P < 0.001$). The median changes from baseline were $+82 \times 10^6$ cells/l (IQR, 33–152), $+147 \times 10^6$ cells/l (IQR, 46–234) and $+179.5 \times 10^6$ cells/l (IQR, 110–270) at months 6, 12 and 18, respectively (Fig. 4).

Clinical outcome

The Karnofsky score increased non significantly during the 18 months of follow-up; 98.2% of patients (CI, 90.3–100.0%), 97.3% (CI, 85.8–99.9%) and 100% (CI, 87.7–100.0%) had a Karnofsky score of at least 90% at months 6, 12 and 18, respectively, to compare with 84.5% (CI, 72.5–92.7%) at baseline. The body mass index only increased significantly during the first year: median, 21.0 (IQR, 19.5–23.7), 20.0 (IQR, 18.7–22.8) and 20.1 (IQR, 18.4–21.5) at months 6, 12 and 18, respectively. During follow-up, there were seven clinical AIDS-defining events (four cases of oesophageal candidiasis, two of tuberculosis and one of *Mycobacterium avium* complex infection) and seven deaths. Six patients died of HIV-related infections. At their last laboratory test, the CD4 cell count was below 100×10^6 cells/l in five of these patients but, interestingly, the plasma HIV-1 RNA level was also below 500 copies/ml in three of them. They were in treatment stoppage for at least weeks for either treatment failure ($n = 4$) and/or adherence issue ($n = 3$). The cumulative probability of remaining alive or free of new AIDS-defining events was 94.8% after 6 months of follow-up (CI, 84.6–98.3%), 85.0% after 12 months (CI, 72.2–92.2%), and 82.3% after 18 months (CI, 68.4–90.5%) (Fig. 5).

Adverse effects

A total of 47 adverse effects were reported in 30 patients (51.7%). Gastrointestinal disorders such as

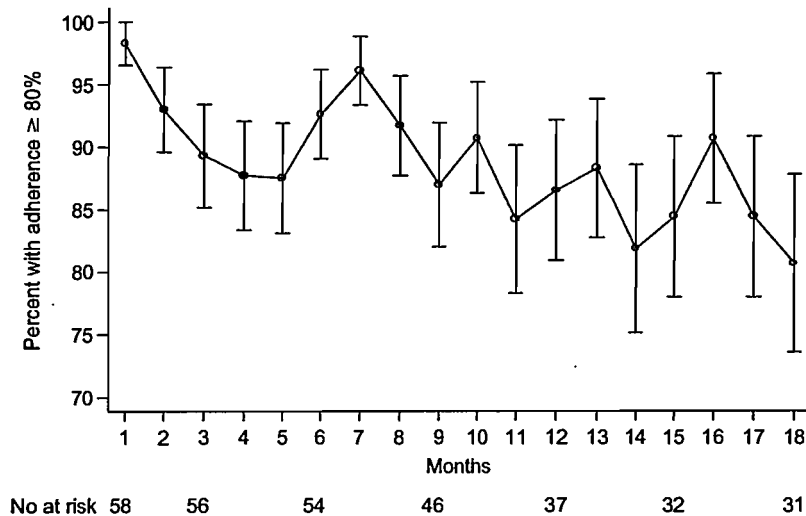


Fig. 1. Percentage of patients with adherence $\geq 80\%$ (standard error): Dakar, Senegal, 1998–2000.

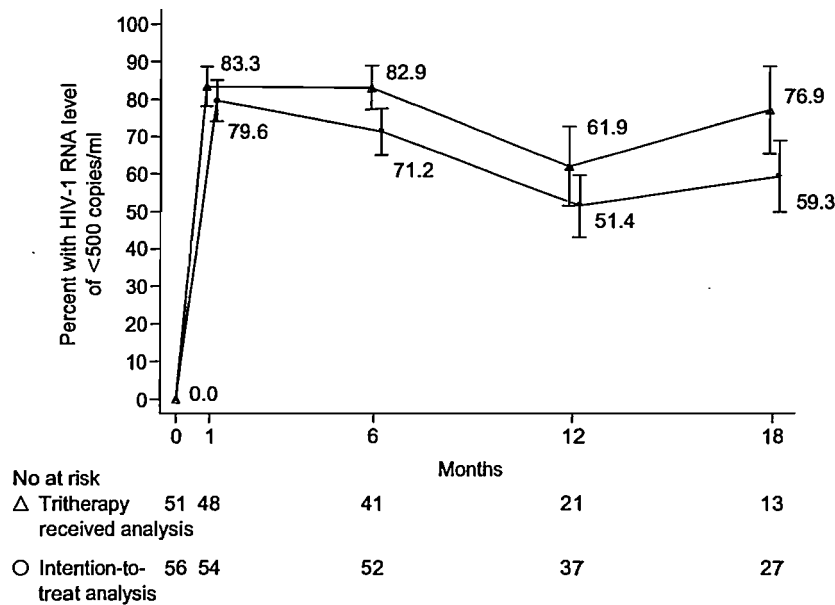


Fig. 2. Percentage of patients with plasma HIV-1 RNA levels below 500 copies/ml in a 'tritherapy received analysis' and an intention-to-treat analysis (standard error): Dakar, Senegal, 1998–2000.

nausea, vomiting, regurgitation and pyrosis predominated (24 of 47, 51.1%) and were related to IDV. In contrast, all 12 cases of diarrhoea (25.5%) were related to the intake of multiple low-dose ddI pills and stopped when this dose form was abandoned. The other adverse effects were hepatitis ($n = 3$), lipodystrophy ($n = 2$), anemia ($n = 2$), urinary lithiasis, jaundice, hyperglycemia, and anxiety ($n = 1$ each).

Most of these adverse effects were mild (22 of 47, 46.8%) or moderate (16 of 47, 34.0%). Six adverse

effects (12.8%) were severe (hepatitis ($n = 3$), urinary lithiasis, jaundice, vomiting) and two adverse effects (4.3%) were life-threatening (anaemia). None of the patients died of adverse effects. However, four adverse effects (hepatitis, anaemia, urinary lithiasis, vomiting) necessitated a short hospital stay (less than 7 days).

Drug resistance

Analysis of protease and reverse-transcriptase gene sequences in 39 patients showed that two strains belonged to group O and 37 to group M (two to

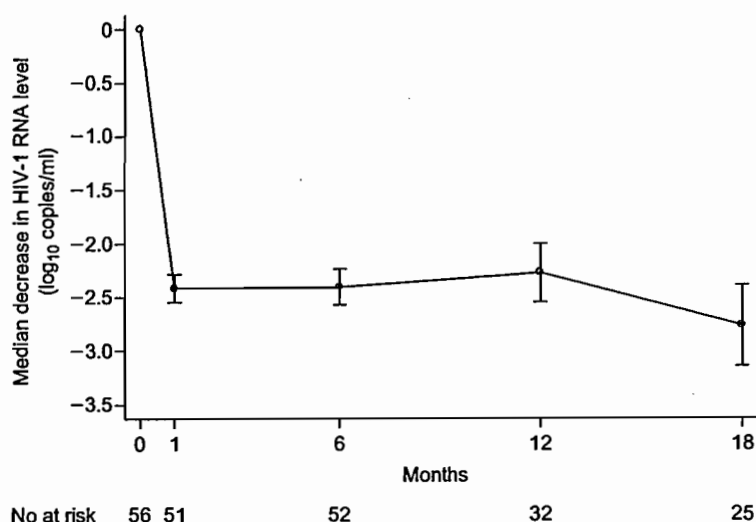


Fig 3. Median decrease from baseline in plasma HIV-1 RNA level (standard error): Dakar, Senegal, 1998–2000.

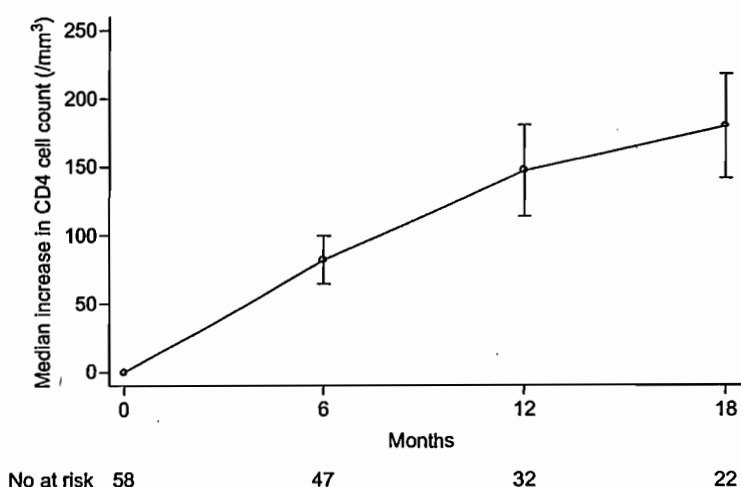


Fig 4. Median increase from baseline in CD4 cell count (standard error): Dakar, Senegal, 1998–2000.

subtype A, three to subtype B, four to subtype C, two to subtype G, one to subtype G/K, two to subtype ?/K and 23 to CRF02-AG). The two group O viruses were, as expected, naturally resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. No major mutations associated with resistance to NRTIs or PIs were detected at baseline, but a wide variety of minor mutations were observed [14]. Only two patients' viruses developed resistance during follow-up, one to d4T and the other to ZDV, 3TC and PIs.

Discussion

This is one of the first studies on the feasibility of a government-sponsored HAART programme in the African context. Although the number of patients in

this pilot study is small, the lessons of the Senegalese initiative are important.

First, adherence to the HAART regimens was good, as measured by the patients' self-reporting and corroborated by the excellent virological response to HAART and the rarity of drug resistance. Global adherence in this cohort was similar to that usually observed in western cohorts [17–19], although most of the latter data are obtained from clinical trials, in which adherence is better than in routine situations. Surprisingly, financial difficulties accounted for only 18.5% of non-adherence, a finding that tends to support the individual estimates of patients' financial means based on social surveys.

In this cohort of patients infected mainly by non-subtype B HIV-1 strains, on the basis of the intention-

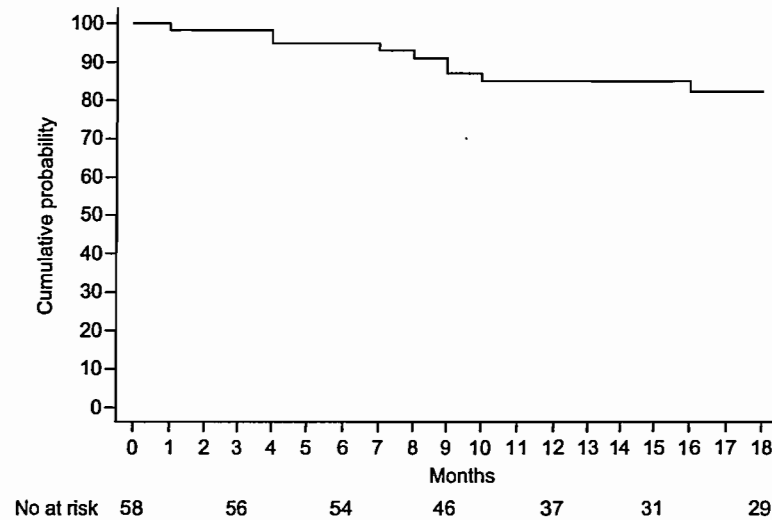


Fig. 5. Probability of remaining free of new AIDS-defining events or death: Dakar, Senegal, 1998–2000.

to-treat analysis, which is more relevant to public health interventions [20], the clinical, virological and immunological responses to treatment after 18 months were globally good and comparable with those seen in industrialized countries [1,2,17–19,21]. This result is remarkable, especially as most patients (86%) were at an advanced disease stage, when treatment may be less effective [22,23]. Most patients were infected by strain CRF02-AG, which is subtype G in the protease gene. It is noteworthy that an *in vitro* study has suggested that subtype G is less sensitive than subtype B to protease inhibitors [24], but our *in vivo* results do not confirm this. Virological follow-up of the two patients infected by HIV-1 group O strains was hindered by the lack of specific commercial assays.

Despite the remarkable initial response to treatment, the mortality rate (12%) was relatively high during follow-up. The seven patients who died had AIDS from the treatment outset. Most had a good virological response to HAART but most had also a poor immunological response favouring opportunistic infections. Unfortunately, the diagnosis and treatment of some opportunistic infections are deficient in Senegal.

Most adverse effects were mild or moderate. They were mainly due to IDV, which was the only PI available for the Senegalese initiative. Surprisingly, only one case of nephrolithiasis was observed in patients on IDV, despite the hot climate. Despite the high seroprevalences of hepatitis C virus (7.0%) and HBsAg (15.8%) in this cohort (data not shown), only three cases of hepatitis occurred. Thus, treatment was globally well tolerated.

Only two cases (3.4%) of viral resistance occurred during the 18 months of follow-up. This rate is very low by comparison with other African studies, in Côte d'Ivoire [5] and Gabon [25] for example, and is probably due to two factors: (1) strict respect of prescription and monitoring guidelines, and (2) no breakdown in drug supply. Only ddl tablets dosed at 100 mg became unavailable for a short period; this was overcome by the use of 25 mg tablets, although numerous patients developed diarrhoea during this period. The genetic polymorphism of the reverse-transcriptase and protease genes of non-subtype B strains, with numerous minor mutations, did not appear to be a risk factor for resistance.

This study answers several medical questions on the use of HAART in Africa. Indeed, it shows that HAART is feasible and well tolerated in African patients, and yielded clinical and biological results comparable to those seen in western cohorts, despite differences in the HIV-1 subtype distribution and the advanced disease stage of the patients at treatment outset. Contrary to other recent data from Africa, viral resistance rarely emerged in this study, possibly because of the rationalized use and supply of antiretroviral therapy ensured by the National AIDS Program. HAART is currently being introduced broadly in Dakar and also in the regions of Senegal, following the recent drug price reductions. The problem will be to keep the quality of care and drug availability at the same level as in this pilot study, not only through perennial financial support but also by organizing the necessary infrastructure. As routine viral load assays will be difficult to organize in the regions, and even in Dakar itself, there is an urgent need for alternative monitoring tools [26].

Acknowledgements

Sponsorship: This work was partially supported by a grant of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) and by European Union (contract B7-6211/99/005). C.L. has a doctoral fellowship from ANRS.

References

1. Hammer S, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with HIV infection and CD4 counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337:725-733.
2. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337:734-739.
3. Hogg R, Heath K, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998, 279:450-454.
4. Malaty L, Kuper J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Safety* 1999, 20:147-169.
5. Adjé C, Cheingsong R, Roels TH, et al. High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:501-506.
6. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356:1423-1430.
7. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23:236-245.
8. French M, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2000, 1:107-115.
9. International AIDS Society. Place of antiretroviral drugs in the treatment of HIV-infected people in Africa. *AIDS* 1999, 13:IAS1-IAS3.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992, 41:1-19.
11. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 2000, 50:1599-1605.
12. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000, 1:36-46.
13. Toure-Kane C, Montavon C, Faye MA, et al. Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, 16:603-609.
14. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, et al. Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J Clin Microbiol* 2000, 38:3919-3925.
15. Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*. London: Arnold; 1995.
16. Goldstein H, Healy MJR, Rasbash J. Multilevel time series models with applications to repeated measures data. *Stat Med* 1994, 13:1643-1655.
17. Smith D, Berrey MM, Robertson M, et al. Virological and immunological effects of combination antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine, and didanosine during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 182:950-954.
18. The AVANTI study group. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus didanosine in HIV-infected antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2000, 14:367-374.
19. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and didanosine for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, 14:1171-1180.
20. The AVANTI Steering Committee. Analysis of HIV-1 clinical trials: statistical magic? *Lancet* 1999, 353:2061-2064.
21. Eron Jr JJ, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and didanosine with zidovudine, lamivudine and didanosine for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14:1601-1610.
22. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353:863-868.
23. Wit FW, Van Leeuwen R, Weverling GJ, et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1999, 179:790-798.
24. Descamps D, Apetrei C, Collin G, Damond F, Simon F, Brun-Vezinet F. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998, 12:1109-1111.
25. Vergne L, Malonga-Mouellet G, Mistoul I, et al. Resistance to antiretroviral treatment in Gabon: need for implementation of guidelines on ARV use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:165-168.
26. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, et al. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001, 358:410-414.

4.3.2 Evaluation des aspects médicaux à moyen terme chez des patients “naïfs” ou “non naïfs” de traitement antirétroviral

Article correspondant : Laurent C, Ngom Gueye NF, Diakhaté N, Gueye PM, Diouf M, Lanièce I, Touré Kane NC, Ndir A, Abraham B, Liégeois F, Faye MA, Mboup S, Delaporte E, Ndoeye I, Sow PS. Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, Eds. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris : Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida. 2002. pp 143-55.

a) Contexte de l'étude

En 2002, une évaluation globale de l'ISAARV a été réalisée et a fait l'objet d'un ouvrage de synthèse (171). Cette évaluation portait aussi bien sur les aspects médicaux que sur les aspects économiques, sociaux et comportementaux. Contrairement à l'évaluation précédente, tous les patients VIH-1 + admis dans l'ISAARV entre août 1998 et février 2001, “naïfs” ou “non naïfs”, ont été inclus dans cette évaluation pour mieux refléter la réalité du programme. En effet, malgré la priorité donnée aux patients “naïfs”, des patients ayant déjà reçu des ARV mais dont les moyens financiers étaient devenus insuffisants, avaient été admis dans l'ISAARV pour les faire bénéficier d'un traitement subventionné et donc beaucoup moins cher. Comme pour les patients “naïfs”, le traitement de choix était la trithérapie sauf pour ceux dont la charge virale plasmatique et les lymphocytes T CD4 étaient déjà contrôlés par une bithérapie avant leur admission dans l'ISAARV (ces derniers continuaient le même traitement). Suite aux problèmes de tolérance de l'IDV et à leurs conséquences sur l'observance et la prise en charge thérapeutique rapportés dans l'évaluation précédente, un autre IP (NFV) et un INNRT (NVP) avaient été ajoutés fin 2000 aux médicaments déjà disponibles pour permettre une éventuelle substitution.

L'objectif de cette étude était donc d'actualiser et compléter les résultats de l'évaluation précédente en termes d'efficacité virologique, immunologique et clinique, d'observance et de tolérance clinique et biologique avec un recul plus long (30 mois), un nombre plus important de patients, en prenant en compte les patients déjà traités par des ARV

avant leur admission dans l'ISAARV. En revanche, les résultats de l'évaluation concernant l'émergence de souches résistantes sous traitement étant présentés dans un chapitre spécifique de l'ouvrage, ils n'apparaissent pas dans cet article bien qu'il en soit fait mention dans la discussion (172).

b) Article : *“Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux”*

Chapitre III.1

Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux

C. LAURENT, N.F. NGOM GUEYE, N. DIAKHATÉ, P.M. GUEYE, M. DIOUF, I. LANIÈCE, N.C. TOURÉ KANE, A. NDIR, B. ABRAHAM, F. LIÉGEOIS, M. AWA FAYE, S. MBOUP, E. DELAPORTE, I. NDOYE, P.S. SOW

L'utilisation des multithérapies antirétrovirales (ARV) a grandement amélioré la survie, la morbidité et la qualité de vie des PvV₁H dans les pays du Nord [3, 6, 15]. Dans les pays du Sud, et notamment en Afrique, de nombreux obstacles ont freiné leur utilisation : coût élevé des médicaments et réactifs [17], infrastructures et personnel médical formé insuffisants [16], systèmes d'approvisionnement en médicaments et réactifs défaillants, accès limité au dépistage, sans compter les difficultés inhérentes à ce type de traitement – maniement complexe des ARV, interactions médicamenteuses [22], effets indésirables fréquents [4], hépatites virales fréquentes pouvant potentialiser la toxicité hépatique des ARV [1, 26], observance difficile [7, 10], émergence de souches virales résistantes [2, 31], efficacité clinique et biologique des traitements ARV chez des patients infectés par un sous-type non B du VIH-1 méconnue, efficacité réduite et risque de toxicité et d'apparition d'un syndrome de restauration immunitaire sévère accrue chez des patients traités à un stade avancé de la maladie [12, 27].

L'ISAARV a été, en août 1998, l'un des premiers programmes africains d'accès au traitement ARV. Une évaluation intermédiaire à 18 mois [20] a montré des résultats encourageants sur la faisabilité, l'efficacité virologique, immunologique et clinique, l'observance, la tolérance clinique et biologique, et l'émergence de résistances virales chez les 60 premiers patients naïfs inclus dans l'ISAARV et traités par trithérapie. Les résultats cliniques et biologiques étaient comparables à ceux obtenus dans les pays industrialisés, malgré une distribution très différente des sous-types du VIH-1, avec notamment la prédominance de la souche recombinante CRF02_AG, et un stade clinique avancé des patients à l'inclusion. Contrairement à ce qui a été observé dans d'autres pays africains, l'apparition de résistances virales au cours du suivi était rare (2 cas seulement).

L'objectif de l'étude est d'actualiser et compléter cette évaluation avec un recul plus long (30 mois), un nombre plus important de patients en prenant en compte ceux ayant déjà été traités par des ARV avant leur admission dans l'ISAARV.

Méthodes

Schéma de l'étude

Une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique a été conduite à Dakar parmi les patients inclus dans l'ISAARV entre août 1998 et février 2001. Elle a reçu l'approbation du comité national d'éthique sur le sida du Sénégal. Après le recueil de leur consentement écrit, les patients infectés par le VIH-1 étaient éligibles s'ils présentaient certains critères sociaux (cf. chapitre II.1) et médicaux. Les patients naïfs de traitement ARV étaient éligibles s'ils étaient asymptomatiques avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ et une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml ; ils pouvaient également être paucisymptomatiques avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$, ou encore au stade clinique de sida avec un indice de Karnofsky d'au moins 70 % mais en l'absence d'infections opportunistes majeures devant être traitées avant le début des ARV. Ces critères n'étaient pas requis pour les patients ayant déjà reçu des ARV avant leur inclusion dans l'Initiative. Dès le début de l'Initiative, la trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et un inhibiteur de la protéase (IP) a été retenue comme traitement de première ligne, sauf pour les patients paucisymptomatiques ayant une charge virale plasmatique inférieure à 10 000 copies/ml, et ceux dont la charge virale plasmatique et les lymphocytes T CD4 étaient contrôlés par une bithérapie avant leur admission dans l'ISAARV. Dans ces deux derniers cas, une bithérapie associant 2 INRT était prescrite. Après les recommandations édictées en octobre 2000 [30], la trithérapie associant 2 INRT et 1 IP ou 1 inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT) est devenue la règle pour tous les patients naïfs. Quatre INRT (stavudine, d4T ; didanosine, ddl ; azidothymidine, AZT ; lamivudine, 3TC) et 1 IP (indinavir, IDV) étaient disponibles dès le début de l'ISAARV, auxquels se sont ajoutés fin 2000 un autre IP (nelfinavir, NFV) et un INNRT (névirapine, NVP). Les patients étaient suivis cliniquement tous les mois.

Méthodes de laboratoire

La mesure de la charge virale VIH plasmatique était déterminée par le test Bayer bDNA HIV-1 Quantiplex (Bayer Diagnostics, Emeryville, California, USA) version 2.0 (seuils, 500 à 800 000 copies/ml) au début de l'ISAARV, puis avec la version ultra-sensible 3.0 (seuils, 50 à 500 000 copies/ml) à partir des plasmas conservés à -80°C . Le nombre de lymphocytes T CD4 était mesuré avec un appareil FACS-Count (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) sur sang frais. À l'inclusion, la charge virale et le nombre de lymphocytes T CD4 devaient dater de moins de 3 mois. La charge virale était ensuite mesurée après un mois de traitement puis, comme pour les lymphocytes T CD4, après 6 mois de traitement et tous les 6 mois suivants. Les souches du VIH-1 ont été caractérisées génétiquement par séquençage et analyse des gènes *env* et *gag* [29].

Évaluation médicale et évaluation de l'observance

Le stade clinique, dont le stade sida, était déterminé selon la classification du CDC de 1993 [5]. Les effets indésirables des ARV étaient évalués selon l'échelle de toxicité de l'Organisation mondiale de la santé. En cas d'effets indésirables

d'intensité faible (grade 1) ou modérée (grade 2), le traitement ARV était poursuivi sous supervision médicale rapprochée. En cas d'effets indésirables d'intensité sévère (grade 3), le médicament incriminé était provisoirement interrompu jusqu'à un retour au grade 0 ou 1. En cas de toxicité majeure entraînant une menace vitale (grade 4) ou d'effets indésirables d'intensité sévère répétés, le médicament incriminé était définitivement interrompu.

Les données d'observance présentées dans cette étude ont été recueillies par interrogatoire oral des patients par les cliniciens lors des consultations mensuelles. L'observance était calculée comme le rapport entre le nombre de prises respectées et le nombre de prises prescrites.

Méthodes statistiques

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 500 copies/ml dans une analyse en intention de traiter. Pour cette analyse, les données manquantes ont été considérées comme des échecs. Elle a été complétée par une analyse sous traitement, pour laquelle les patients ayant arrêté tout ou partie du traitement dans le mois précédent la mesure étaient exclus.

Dans l'évaluation de la réduction de la charge virale plasmatique, les valeurs-seuil respectives des tests ont été attribuées aux échantillons dont la charge virale était inférieure au seuil de détection ou supérieure au seuil de quantification. La réduction de la charge virale a été analysée sur une échelle logarithmique décimale (\log_{10}). Le test de rang de Wilcoxon pour séries appariées a été utilisé pour évaluer les changements depuis l'inclusion, de l'observance, de la charge virale, des lymphocytes T CD4, et de l'indice de masse corporelle.

La probabilité de survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs de risque de mortalité ont ensuite été recherchés par le modèle des risques proportionnels de Cox. Pour celui-ci, l'hypothèse de proportionnalité des risques au cours du temps a été vérifiée par le test des résidus de Schoenfeld. Si cette hypothèse était rejetée, un modèle de Cox stratifié était utilisé. Les variables indépendantes associées à la mortalité avec un $p < 0,25$ en analyse univariée ont été introduites dans l'analyse multivariée. Une procédure de sélection pas à pas descendante a ensuite été utilisée pour obtenir le modèle final contenant uniquement les variables significatives et les variables de confusion [18].

Dans cette étude de cohorte, les patients ont été inclus progressivement entre août 1998 et février 2001. De ce fait, au moment de l'analyse, la durée de suivi était variable d'un patient à l'autre et inférieure à 30 mois pour certains. Cela s'est traduit par un nombre décroissant de patients analysés au cours du suivi.

Tous les tests ont été interprétés avec un seuil de significativité de 5 %, et les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %. Les analyses ont été conduites avec les logiciels Epi info 6,04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis) et Stata 7,0 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis).

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Quatre-vingt-seize patients de plus de 15 ans ont été inclus dans l'étude dont 81 (84,4 %) étaient naïfs de tout traitement antirétroviral. L'âge médian était de 39 ans et il y avait autant d'hommes que de femmes (cf. *tableau 14*). La plupart des patients étaient à un stade clinique avancé de la maladie, avec un déficit immunitaire sévère et une charge virale plasmatique élevée. Au total, 84,4 % d'entre eux étaient déjà au stade sida.

Seuls 4 patients avaient une double infection VIH-1+2 (cf. *tableau 14*). Une grande diversité génétique était observée aussi bien dans le gène *env* ($n = 80$) que dans le gène *gag* ($n = 74$). Deux patients étaient infectés par une souche du groupe O alors que tous les autres l'étaient par une souche du groupe M. La souche recombinante CRF02_AG était retrouvée chez la moitié des patients.

À l'inclusion, la plupart des patients (89,6 %) ont reçu une trithérapie associant 2 INRT et 1 IP. Avec l'IDV, 60 patients (62,5 %) ont reçu d4T et ddl, 17 patients (17,7 %) AZT et 3TC, 3 patients (3,1 %) AZT et ddl, 3 patients (3,1 %) d4T et 3TC, et un patient (1,0 %) ddl et 3TC. Deux autres ont reçu du NFV associé à d4T et ddl pour l'un, AZT et 3TC pour l'autre. Seuls deux patients ont reçu une trithérapie associant 2 INRT (d4T et ddl ou AZT et 3TC) et 1 INNRT (NVP), et 8 patients une bithérapie avec 2 INRT (d4T et ddl). Toutefois, 10 patients (10,4 %) ont débuté le traitement sans l'IP attribué, du fait d'un traitement anti-tuberculeux concomitant incluant la rifampicine. L'IP n'a alors été ajouté qu'à la fin de la prise de cette molécule. Une prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole a été prescrite aux trois quarts des patients (70/96).

Suivi et observance

Vingt-huit patients (29,2 %) ont été recrutés et suivis à l'hôpital militaire et 68 au CHU de Fann dont 38 (39,6 %) au centre de traitement ambulatoire et 30 (31,3 %) au service des maladies infectieuses. Au cours de la période d'étude, les patients ont été suivis pour un total de 164 personnes-année et pour une durée médiane de 23 mois (écart interquartiles [EIQ] : 11-30 mois). Deux patients ont abandonné définitivement le suivi au cours du 1^{er} mois et un patient au cours du 2^e mois.

En moyenne, 72 % des patients avaient une observance mensuelle de 100 %, 17,7 % des patients entre 76 et 99 %, 3,4 % des patients entre 26 et 75 % et 6,9 % des patients entre 0 et 25 %. Toutefois, l'observance a eu tendance à diminuer au cours du suivi (cf. *figure 23*). Elle était ainsi significativement plus faible au 12^e mois ($p = 0,04$), au 24^e mois ($p = 0,01$) et au 30^e mois ($p = 0,02$) qu'au 1^{er} mois de suivi. L'indinavir était la molécule la plus souvent impliquée dans les problèmes d'observance (82,5 %) suivie par le ddl (44,8 %), le d4T (43,2 %), l'AZT (16,8 %), le 3TC (14,3 %), le NFV (0,9 %) et la NVP (0,5 %), à rapprocher de leur fréquence respective de prescription à l'inclusion : IDV 87,5 %, ddl 77,1 %, d4T 76,0 %, AZT 22,9 %, 3TC 24,0 %, NFV 2,1 % et NVP 0,5 %.

Tableau 14.
Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Valeur	
Sexe - n (%)		
Homme	47 (49,0)	
Femme	49 (51,0)	
Âge - en années		
Médian	39	
EIQ*	32-46	
Type VIH - n (%)		
VIH-1	92 (95,8)	
VIH-1+2	4 (4,2)	
Sous-type - n (%)		
Groupe O	<i>env</i> 2 (2,5)	<i>gag</i> 2 (2,7)
Groupe M sous-type A	18 (22,5)	17 (23,0)
" " B	5 (6,3)	4 (5,4)
" " C	6 (7,5)	6 (8,1)
" " D	3 (3,8)	1 (1,4)
" " G	4 (5,0)	5 (6,8)
" " J	1 (1,3)	-
CRF02_AG†	40 (50,0)	39 (52,7)
CRF06_AGJK†	1 (1,3)	-
Stade clinique - n (%)‡		
A	5 (5,2)	
B	29 (30,2)	
C	62 (64,6)	
Lymphocytes T CD4/mm³		
Médiane	124	
EIQ*	38-236	
Charge virale plasmatique VIH-1 - copies/ml		
Médiane	95 740	
EIQ*	17 970-225 200	
Taux d'hémoglobine - g/dl		
Médiane	10,6	
EIQ*	9,2-12,1	
Indice de masse corporelle		
Médian	20,1	
EIQ*	18,5-22,6	
Indice de Karnofsky - n (%)		
70	3 (3,1)	
80	10 (10,4)	
90	51 (53,1)	
100	32 (33,3)	

* Écart interquartiles ; † « Circulating Recombinant Form » ; ‡ Selon la classification des *Centers for Disease Control and Prevention*.

Réponses virologique et immunologique

Après un mois de traitement, les deux tiers des patients inclus avaient une charge virale plasmatique inférieure à 500 copies/ml (cf. *figure 24*). Cette proportion a diminué au cours de la première année pour se stabiliser ensuite à près de la moitié des patients seulement. Cette proportion était beaucoup plus élevée (jusqu'à 25 %) dans le sous-groupe des patients sous traitement effectif.

Au cours du suivi, la charge virale plasmatique était significativement plus faible qu'à l'inclusion ($p < 0,001$). Dès le premier mois de traitement, la réduction médiane était de l'ordre de 2,3 log₁₀ copies/ml (cf. *figure 25*). Toutefois, la

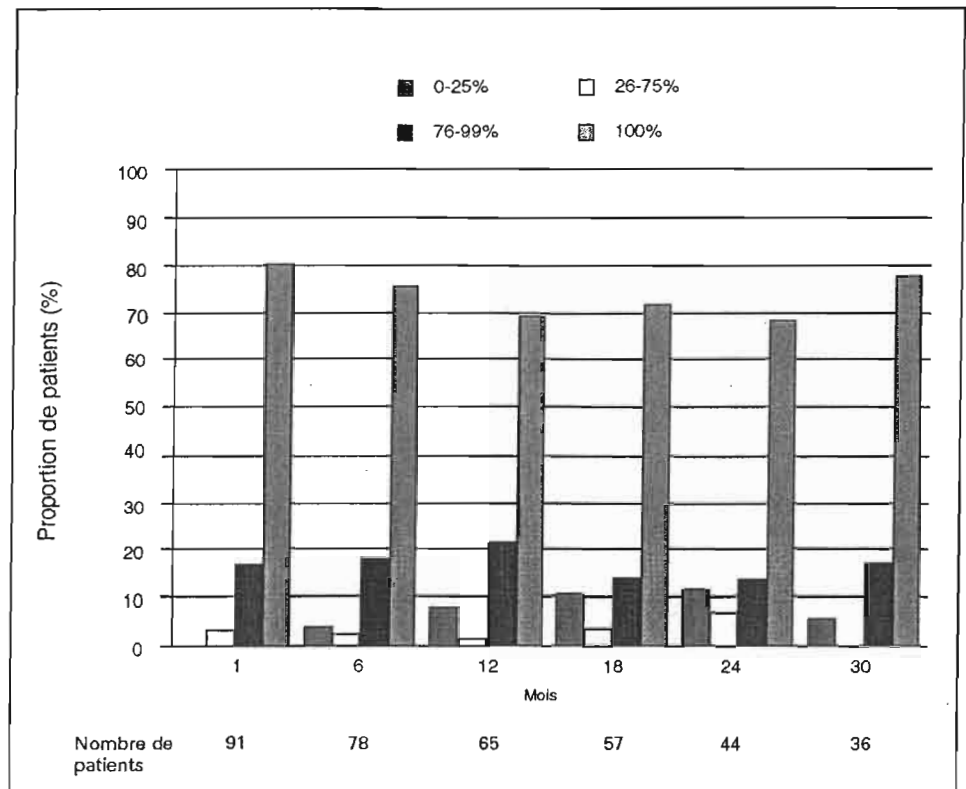


Figure 23.
Distribution des patients par catégories d'observance.

réponse virologique semblait de moins en moins bonne pour certains patients, comme l'indique la décroissance régulière du 1^{er} quartile.

Les lymphocytes T CD4 étaient significativement plus élevés qu'à l'inclusion dès le 6^e mois de traitement ($p < 0,001$) et ont augmenté ensuite régulièrement (cf. figure 26).

Réponse clinique

L'indice de masse corporelle n'a augmenté significativement qu'au cours de la première année de traitement (médiane, 21,7 [EIQ, 19,7-24,3 ; $p < 0,001$] et 21,2 [EIQ, 19,3-24,2 ; $p = 0,01$] aux 6^e et 12^e mois, respectivement) puis tendait à rediminuer par la suite (médiane, 20,7 [EIQ, 19,4-23,6 ; $p = 0,3$], 20,8 [EIQ, 18,8-22,9 ; $p = 0,5$] et 20,9 [EIQ, 19,2-23,2 ; $p = 0,5$] aux 18^e, 24^e et 30^e mois, respectivement).

Dix-neuf décès (19,8 % ; IC, 12,4-29,2 %), survenus essentiellement au cours de la première année (médiane, 6 mois ; EIQ, 4-11 mois), ont été enregistrés. Le taux d'incidence des décès était ainsi de 11,6 pour 100 personnes-année et la probabilité de survie de 89,4 % (IC, 81,1-94,1 %), 82,3 % (IC, 72,8-88,8 %), 81,1 % (IC, 71,3-87,8 %), 79,7 % (IC, 69,6-86,7 %) et 78,0 % (IC, 67,5-85,5 %) aux 6^e, 12^e, 18^e, 24^e et 30^e mois de traitement, respectivement. Tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion et le traitement était interrompu

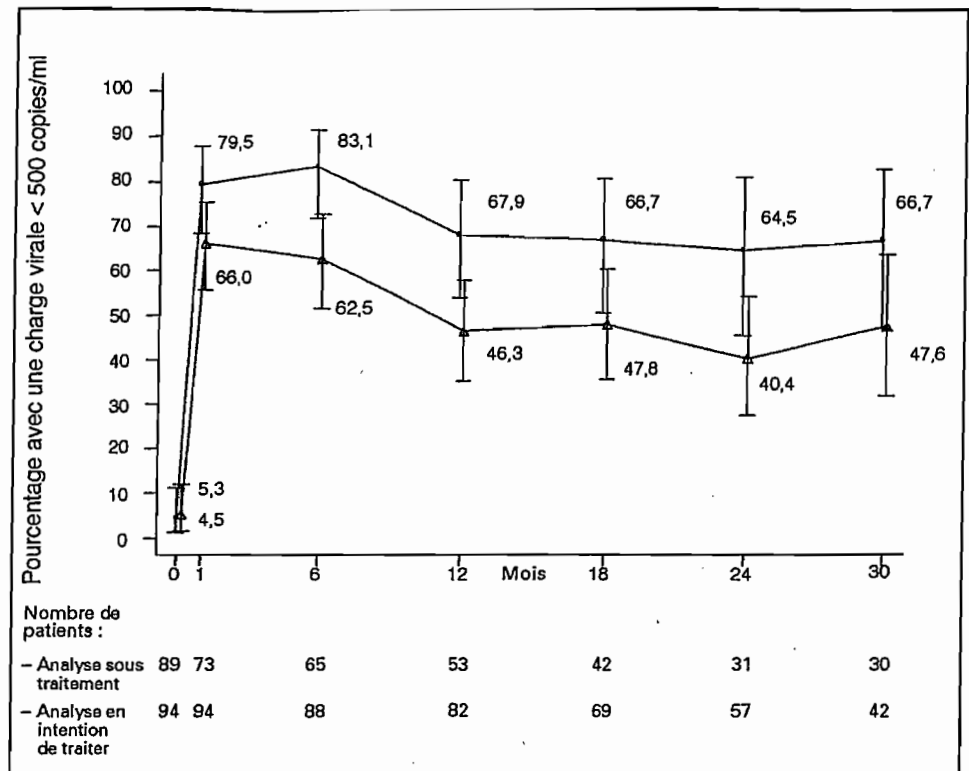


Figure 24.

Pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique < 500 copies/ml dans une analyse en intention de traiter et une analyse sous traitement (intervalle de confiance).

chez 12 d'entre eux depuis plusieurs semaines ou mois (médiane, 2 mois ; EIQ, 0,9-3,5 mois), soit pour raison médicale ($n = 8$), soit pour rupture d'observance ($n = 4$). Après ajustement sur les autres facteurs, la mortalité était significativement associée à un indice de Karnofsky faible à l'inclusion et à une observance médiocre voire mauvaise du traitement ARV (cf. *tableau 15*). Neuf patients sont décédés de cause infectieuse (septicémie, gastroentérite, pneumopathie, paludisme, méningite tuberculeuse, infection à *mycobacterium avium*, hépatite aiguë), 3 patients d'une altération de l'état général, un d'une pancytopenie (mais les ARV étaient arrêtés depuis 6 mois) et quatre de cause inconnue. Chez deux autres patients, un lien entre le décès et les ARV ne pouvait être exclu. L'un, traité par d4T, ddl et IDV, est décédé d'une acidose métabolique sévère associée à un coma, mais une infection bactérienne était aussi diagnostiquée. Le second patient, traité par d4T et ddl, est décédé, au bout de 4 mois de suivi, d'une hépatite fulminante après ingestion de médicaments traditionnels, mais un problème hépatique était présent dès l'inclusion (ALAT = 167). Le bilan biologique a révélé une efficacité virologique et immunologique chez quatre patients, un profil discordant chez deux autres et un échec virologique et immunologique chez trois patients. Chez six patients, l'évolution des lymphocytes T CD4 n'était pas évaluable, mais quatre d'entre eux connaissaient une efficacité virologique du traitement et deux, au contraire, un échec virologique.

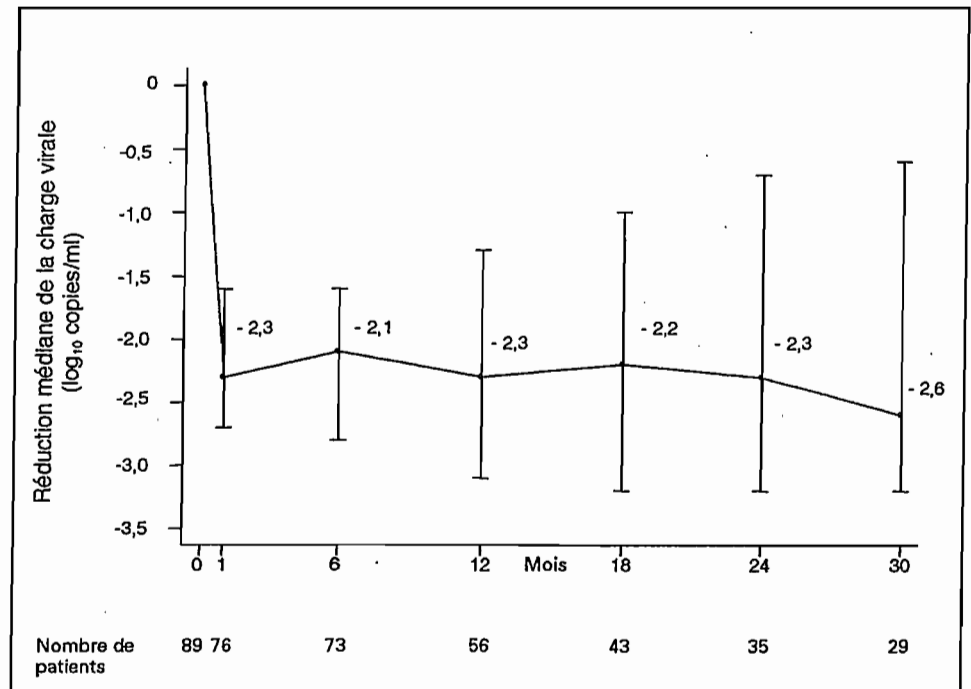


Figure 25.
Réduction médiane de la charge virale plasmatique (écart Interquartiles).

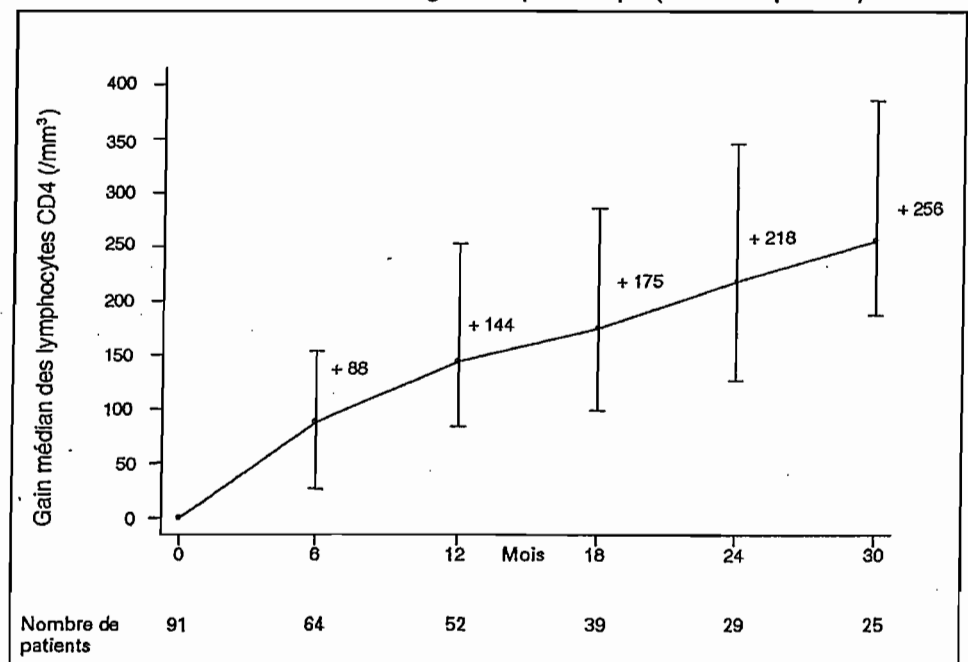


Figure 26.
Gain médian des lymphocytes T CD4 (écart Interquartiles).

Tableau 15.
Facteurs associés à la mortalité

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC _{95%}	p	HR	IC _{95%}	p
Centres de suivi						
Centre 1	1,00					
Centre 2	1,03	0,36-2,98	0,95			
Centre 3	0,79	0,24-2,59	0,70			
Sexe						
Homme	1,00					
Femme	1,87	0,74-4,76	0,19			
Âge						
≤ 45 ans	1,00					
> 45 ans	1,70	0,67-4,34	0,26			
Génotype						
Sous-types purs	1,00					
Recombinants CRF	0,95	0,32-2,84	0,93			
Autres recombinaisons	1,66	0,32-8,56	0,55			
Nombre de lymphocytes T CD4 Initial						
≥ 500/mm ³	1,00					
200-499/mm ³	0,51	0,09-2,79	0,44			
< 200/mm ³	0,87	0,20-3,86	0,85			
Charge virale plasmatique initiale						
≤ 100 000 copies/ml	1,00					
> 100 000 copies/ml	2,30	0,87-6,07	0,091			
Taux d'hémoglobine Initial						
≥ 10 g/dl	1,00					
< 10 g/dl	2,36	0,95-5,87	0,065			
Indice de masse corporelle Initial (par unité supplémentaire)	0,87	0,75-1,02	0,097			
Indice de Karnofsky Initial						
90-100 %	1,00			1,00		
70-80 %	2,54	0,91-7,05	0,075	3,35	1,17-9,60	0,025
Antigène HBs à l'inclusion						
Négatif	1,00					
Positif	0,70	0,09-5,66	0,73			
Traitement antirétroviral antérieur						
Non	1,00					
Oui	1,44	0,48-4,34	0,52			
Bithérapie au cours du suivi						
Jamais	1,00					
Parfois ou toujours	0,93	0,35-2,46	0,89			
Nombre d'effets indésirables au cours du suivi						
0	1,00					
1	0,65	0,20-2,07	0,47			
≥ 2	0,92	0,31-2,70	0,88			
Observance mensuelle moyenne						
≥ 95 %	1,00			1,00		
< 95 %	2,51	1,01-6,24	0,048	3,03	1,18-7,74	0,021

Événements indésirables

Soixante-dix-neuf événements indésirables ont été observés chez 47 patients (49,0 %). Les trois quarts étaient d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées), mais on observait aussi notamment 8 cas de lipodystrophie, 4 cas d'hépatite, 2 cas d'anémie, et 2 épisodes de lithiase urinaire chez le même patient.

La grande majorité de ces événements indésirables étaient d'intensité faible (41/75, 54,7 %) ou modérée (23/75, 30,7 %). À l'inverse, 6 événements indésirables (8,0 %) étaient d'intensité sévère (hépatite ($n = 4$), ictère associé à des troubles digestifs, douleurs abdominales) et 5 (6,7 %) représentaient une menace vitale (anémie ($n = 2$), pancytopénie, ictère associé à des troubles digestifs, troubles digestifs isolés). Toutefois, les événements indésirables ont provoqué une interruption de tout ou partie du traitement ARV dans 26 cas, suivie d'un changement de traitement dans 10 cas. Une fois sur deux (14/26), ces interruptions de traitement étaient dues à une intolérance digestive liée à la prise d'IDV.

Discussion

Cette étude réalisée sur une durée de suivi plus longue et avec un nombre de patients plus important, y compris des patients non naïfs de traitement antirétroviral, conforte les résultats de l'évaluation intermédiaire précédente [20]. Le traitement antirétroviral bien conduit est faisable et aussi efficace dans le contexte africain que dans les pays du Nord, malgré un stade clinique avancé à l'initiation du traitement chez des patients infectés par un sous-type non B du VIH-1.

Les résultats virologiques et immunologiques étaient comparables à ceux des pays occidentaux [3, 11, 14, 15, 28]. La proportion de patients avec une charge virale plasmatique indétectable dans l'analyse sous traitement restait stable à un niveau satisfaisant au-delà de la première année, et la récupération immunitaire était régulièrement croissante tout au long des 30 mois de suivi. Dans ce contexte, la proportion médiocre de patients avec une charge virale plasmatique indétectable dans l'analyse en intention de traiter pourrait s'expliquer essentiellement par le nombre élevé de patients décédés ou perdus de vue considérés comme des échecs.

La mortalité était en effet particulièrement élevée (11,6 pour 100 personnes-année). Tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion et il a été montré que le traitement antirétroviral était moins efficace chez les patients à un stade avancé de la maladie [6, 13]. Dans notre étude, ceci a été confirmé par l'association de la mortalité avec un état général altéré à l'inclusion. Par ailleurs, la grande majorité des décès sont survenus pendant les premiers mois de traitement, avant que les défenses immunitaires ne retrouvent leur pleine fonctionnalité [8, 19, 21, 23]. Or la principale cause de décès chez nos patients fortement immunodéprimés était infectieuse. Dès lors, les efforts de dépistage et de traitement des infections intercurrentes doivent être intensifiés. De plus, le traitement antirétroviral était interrompu depuis plusieurs semaines au moins, soit pour raison médicale soit pour rupture d'observance, chez la majorité des patients décédés.

Le bon niveau global d'observance, mesuré sur la base des informations rapportées par les patients au médecin, bien que probablement surestimé [9], était comparable à celui mesuré par le pharmacien (cf. chapitre II.1) et était corroboré par la bonne réponse virologique et immunologique au traitement et la faible

incidence des résistances virales pendant le suivi (cf. chapitre III.2). Toutefois, ce bon niveau global d'observance ne doit pas masquer les problèmes d'observance importants rencontrés par certains patients, le plus souvent pour des raisons financières (la plupart des données de cette étude concernent la période antérieure à la réduction du prix des ARV, au cours de laquelle la participation financière demandée aux patients était trop élevée pour certains d'entre eux malgré la subvention gouvernementale). Certains mois, plus de 10 % des patients avaient ainsi une observance très mauvaise (≤ 75 % des prises respectées). Le niveau minimal d'observance requis pour une bonne efficacité du traitement est méconnu, mais l'analyse des facteurs associés à la mortalité montrait qu'un niveau d'observance d'au moins 95 % était indispensable, confirmant les résultats rapportés par d'autres auteurs [24, 25]. Dans notre étude, un seuil d'observance fixé à 90 % n'était pas associé à une différence significative (données non présentées). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le seuil d'observance en deçà duquel les mesures de soutien à l'observance doivent être renforcées.

Globalement, le traitement antirétroviral a été bien toléré et la majorité des effets indésirables étaient d'intensité faible ou modérée. Toutefois, bien qu'habituellement d'intensité faible ou modérée, les troubles digestifs souvent liés à la prise d'indinavir ont posé de réels problèmes d'observance et de prise en charge thérapeutique conduisant parfois à l'interruption totale ou partielle du traitement. Le problème était d'autant plus aigu que l'indinavir était la seule molécule disponible pouvant être associée à 2 INRT pour une trithérapie au début de l'ISAARV. La disponibilité depuis fin 2000 d'un autre IP et d'un INNRT permet maintenant des alternatives salutaires, qui devraient renforcer l'efficacité globale du programme.

Si cette étude montre que le traitement antirétroviral est faisable et efficace dans le contexte africain, elle montre aussi les limites de l'ISAARV, en particulier le dépistage et le traitement des infections intercurrentes. Ces informations sont particulièrement utiles au moment de l'extension progressive de l'Initiative à l'ensemble du pays, suite à la réduction du prix des ARV. Le renforcement de la prise en charge des infections intercurrentes devrait être une priorité absolue pour les structures disposant déjà des ARV et un pré-requis pour les futures structures impliquées. Au-delà des objectifs d'échelle, la qualité de la prise en charge des patients par les ARV devra, comme au début, continuer à guider les choix de l'ISAARV.

Références bibliographiques

1. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and the LIVERHAART group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 (1) : 41-8.

2. Adjé C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, *et al.* High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 26 (5) : 501-06.
3. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, *et al.* A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection : the OzCombo1 study. *AIDS* 2000 ; 14 (9) : 1171-80.
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000 ; 356 : 1423-30.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992 ; 41 : 1-19.
6. Chêne G, Binquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, *et al.* Change in CD4⁺ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998 ; 12 (17) : 2313-20.
7. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 2000 ; 50 : 1599-605.
8. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, *et al.* HIV infection induces changes in CD4⁺ T-cell phenotype and depletions within the CD4⁺ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nature Med* 1997 ; 3 (5) : 533-40.
9. Costagliola D, Barberousse C. Comment mesurer l'observance ? In : Bessette D, Bungenier M, Costagliola D, Flori YA, Matheron S, Morin M, *et al.*, editors. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution*. Paris : ANRS – Collection sciences sociales et sida, 2001 : 33-42.
10. Desclaux A. L'observance en Afrique : question de culture ou « vieux problème » de santé publique ? In : Bessette D, Bungenier M, Costagliola D, Flori YA, Matheron S, Morin M, *et al.*, editors. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution*. Paris : ANRS – Collection sciences sociales et sida, 2001 : 57-66.
11. Eron Jr. JJ, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, *et al.* A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals : selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000 ; 14 (11) : 1601-10.
12. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, *et al.* Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000 ; 1 (2) : 107-15.
13. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, *et al.* Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000 ; 14 (2) : 141-9.
14. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (11) : 734-9.
15. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (11) : 725-33.
16. Harries A, Nyangulu D, Hargreaves N, Kaluwa O, Salaniponi F. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001 ; 358 : 410-4.

17. Hogg RS, Weber AE, Craib KJP, Anis AH, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, *et al.* One world, one hope : the cost of providing antiretroviral therapy to all nations. *AIDS* 1998 ; 12 (16) : 2203-9.
18. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York : John Wiley & Sons, 1989.
19. Kim S, Hugues MD, Hammer SM, Jackson JB, DeGruttola V, Katzenstein DA, *et al.* Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4⁺ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4⁺ cells per cubic millimeter. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 ; 16 (7) : 645-53.
20. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, *et al.* The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative : an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002 ; 16 (10) : 1363-70.
21. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998 ; 351 : 1682-6.
22. Malaty L, Kuper J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 1999 ; 20 : 147-69.
23. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Santini Muratori D, *et al.* Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS* 1999 ; 13 (10) : 1187-93.
24. Moatti JP, Spire B, Duran S. Un bilan des recherches socio-comportementales sur l'observance des traitements dans l'infection à VIH : au delà des modèles biomédicaux. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2000 ; 48 (2) : 182-97.
25. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 (1) : 21-30.
26. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, *et al.* Severe hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999 ; 13 (17) : F115-F21.
27. Servais J, Schmit JC, Arendt V, Lambert C, Staub T, Robert I, *et al.* Three-year effectiveness of highly active antiretroviral treatment in the Luxembourg HIV cohort. *HIV Clin Trials* 2000 ; 1 (2) : 17-24.
28. The AVANTI study group. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2000 ; 14 (4) : 367-74.
29. Toure-Kane C, Montavon C, Faye MA, Gueye PM, Sow PS, Ndoye I, *et al.* Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 ; 16 (6) : 603-9.
30. Afrique. Traitements antirétroviraux chez les personnes infectées par le VIH. Recommandations actualisées, octobre 2000. ANRS, IMEA, IRD, Société africaine contre le sida, Onusida, PNLS-Sénégal, PNLS-Côte d'Ivoire, IAS (Ed. ANRS, versions française et anglaise).
31. Vergne L, Malonga-Louellet G, Mistoul I, Mavoungou R, Mansaray H, Peeters M, *et al.* Resistance to antiretroviral treatment in Gabon : need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 (2) : 165-8.

4.3.3 Evaluation spécifique de l'émergence des résistances virales au cours du traitement antirétroviral

Article correspondant : Vergne L, Touré Kane C, Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Gueye M, Sow PS, Faye MA, Liégeois F, Ndir A, Lanièce I, Peeters M, Ndoeye I, Mboup S, Delaporte E. Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese Government Initiative of access to antiretroviral therapy. *Soumis*.

a) Contexte de l'étude

Comme nous l'avons vu au paragraphe 4.1.5 c, l'émergence de résistances virales sous traitement ARV est un problème de Santé Publique majeur. Contrairement à ce qui s'est passé dans les pays riches, les multithérapies antirétrovirales sont arrivées en Afrique et en particulier au Sénégal, sur un terrain "vierge" où l'utilisation de monothérapies ou bithérapies était très limitée. Une première étude conduite, notamment, chez des patients "naïfs" de l'ISAARV n'avait ainsi retrouvé à l'inclusion aucune mutation génotypique majeure conférant une résistance aux INRT ou aux IP (149). Toutefois, l'optimisme était tempéré par les résultats d'études réalisées en Côte d'Ivoire et au Gabon montrant l'émergence rapide de souches résistantes après l'introduction des ARV (144, 145). Par ailleurs, la mise en évidence de nombreuses mutations mineures, notamment dans le gène de la protéase chez certains patients de l'ISAARV avant le démarrage du traitement ARV, a suscité une interrogation sur leur capacité à développer plus rapidement des résistances susceptibles de compromettre l'efficacité du traitement (149).

Cette étude avait donc pour objectif de dépister et décrire, chez les patients admis dans l'ISAARV, les mutations génotypiques mineures et majeures à l'initiation du traitement ARV et au cours du suivi.

b) Article : *"Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese Government Initiative of access to antiretroviral therapy"*

Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese Government Initiative of access to antiretroviral therapy.

Running head: Antiretroviral drug resistant HIV-1 strains in Senegal.

Laurence Vergne^a, Coumba Touré Kane^b, Christian Laurent^a, Ndella Diakhaté^c, Ndeye Fatou Ngom Gueye^c, Pape Mandoumbé Gueye^d, Papa Salif Sow^c, Mame Awa Faye^c, Florian Liégeois^a, Adama Ndir^e, Isabelle Lanièce^a, Martine Peeters^a, Ibrahima Ndoeye^e, Souleymane Mboup^b, Eric Delaporte^{a*}.

^a Institut de Recherche pour le Développement (IRD, UR 36) and University of Montpellier, France.

^b Le Dantec University Hospital, Dakar, Senegal.

^c Fann University Hospital, Dakar, Senegal.

^d Military Hospital, Dakar, Senegal.

^e National AIDS Program, Dakar, Senegal.

* corresponding author: Eric Delaporte, UR36, IRD, 911 Avenue Agropolis, BP 5045, 34032 Montpellier Cdx 1, France.

Tel: 33-4 67 41 62 97

Fax: 33-4 67 41 61 46

e-mail: eric.delaporte@mpl.ird.fr

Word count: 3270 words.

ABSTRACT

Objective: To monitor the prevalence of antiretroviral (ARV) resistant HIV-1 viruses, and the genotypic mutations in patients enrolled in the Senegalese initiative for access to antiretroviral treatment (ART).

Methods: A total of 80 patients with a virological follow-up of at least 6 months were selected, 68 were ART-naïve and 12 ART-experienced. Genotypic resistance to ARV was studied at baseline for a random subset of patients and at each rebound in plasma viral load during ART, by sequencing the protease and reverse transcriptase genes.

Results: At baseline, 66 patients received HAART (2 NRTIs +1 PI (n=64) or 2 NRTIs + 1 NNRTI (n=2)) and 14 patients (17.5%) started with a dual therapy because of ongoing antitubercular therapy or efficient previous bitherapy for the ART-experienced patients. The emergence of drug resistant viruses (n=13) during follow-up was more frequent in ART-experienced patients than in ART-naïve patients, 41.7% versus 11.8%, resistant viruses emerged at comparable follow-up periods, median of 17.8 and 18.3 months respectively. In patients receiving AZT and 3TC in their drug regimen, resistance to 3TC was more frequent than to AZT. Two of the 3 patients, with viruses resistant to PIs, acquired mutations associated with cross-resistance. Strikingly, 5 (39%) of the 13 patients developed resistances to drugs which they never received (n=3) or which they received 18 or 36 months ago (n=2). ddI/d4T pressure had selected AZT-resistant viruses in 4 patients, and indinavir had selected a nelfinavir-resistant virus in 1 patient.

Conclusion: In contrast to other reports from developing countries where patients had received ARV drugs in an uncontrolled manner, our study showed that implementation of HAART together with good clinical, biological and logistical monitoring can reduce the emergence of resistant strains in Africa.

Key words: Africa, antiretroviral therapy, HIV-1 subtypes, drug resistance mutations.

INTRODUCTION

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has greatly reduced HIV/AIDS-related morbidity and mortality in the industrialized countries. However, in sub-Saharan Africa, where more than 70% of all HIV-infected patients live, access to antiretroviral therapy is still restricted despite the important efforts from governments, international institutions and pharmaceutical companies to reduce therapy costs. The need for relatively sophisticated laboratory facilities for treatment monitoring, and the infrastructure required to provide an uninterrupted supply of drugs are additional limitations on widespread use of HAART in poor countries.

Antiretroviral drugs (ARV) have been designed, tested and validated against the European and North American subtype B strains, but non-B subtypes predominate worldwide, notably in Africa. The efficiency of antiretroviral treatment (ART) can be influenced by the viral diversity. Like HIV-2, HIV-1 group O viruses are naturally resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) [1]. Within group M, some subtype F samples are less susceptible to the tetrahydroimidazo (4,5,1-jk) (1,4)-benzodiazepin-2-(1H)-one and -thione (TIBO) derivate, a NNRTI [2], and subtype G strains have decreased *in vitro* susceptibility to protease inhibitors (PIs) [3]. Among women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent mother-to-child transmission, subtype D viruses may develop more rapidly resistance to nevirapine than subtype A [4]. Many amino acid mutations associated with minor resistance to PIs have been reported as natural variants in treatment-naïve patients infected with non-subtype B HIV-1 strains [5,6,7], but their biological consequences remain to be studied.

One of the first antiretroviral therapy initiatives to be sponsored by an African government was launched in Senegal, in August 1998. This initiative provided the opportunity to examine certain key operational questions concerning the use of HAART in the African context. In this cohort, clinical and biological results in ART-naïve patients were comparable to those seen in western cohorts, despite differences in the HIV-1 subtype distribution and an advanced disease stage when the treatment was initiated [8]. Replication of HIV-1 with drug-resistant viruses during combination therapy is considered to be a major cause of treatment failure. Actually, no data are available on development of resistance to ARV drugs in Africa in a well documented group of patients. In this study, we describe the prevalence and the genotypic mutations of ARV resistant viruses in patients enrolled in the Senegalese initiative of access to ARV.

PATIENTS AND METHODS

Patients.

A total of 80 patients, enrolled in the Senegalese initiative of access to ARV drugs (ISAARV) between August 1998 and February 2001, with a virological follow-up of at least 6 months were selected for this study. Among the 80 patients, 68 were ART-naïve and 12 were ART-experienced at inclusion.

The consenting patients were eligible if they bore certain medical and social criteria as previously described [8]. Briefly, ART-naïve patients were eligible if they were asymptomatic with CD4 counts below 350 cells/mm³ and plasma HIV-1 RNA levels above 100 000 copies/ml, or mildly symptomatic with CD4 counts below 350 cells/mm³, or at clinical AIDS-stage. No such criteria were mandatory for patients with previous ART history. The patients were clinically monitored on a monthly basis in one of the 3 major hospitals from Dakar. Initially, the first line antiretroviral regimen was based on two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and one PI, except for mildly symptomatic patients with plasma HIV-1 RNA below 10 000 copies/ml who received only 2 NRTIs. Late 2000, following the updated international recommendations from the International AIDS Society [9], HAART based on a combination of two NRTIs plus one PI or one NNRTI became the first line regimen for all patients. Four NRTIs (stavudine, d4T; didanosine, ddI; zidovudine, AZT; and lamivudine, 3TC), one PI (indinavir, IDV) and one NNRTI (nevirapine, NVP) were available. Adverse effects were assessed using the WHO toxicity scale. Adherence was assessed on the basis of the patients' statements to the physicians at each monthly visit. It was calculated as the ratio between the number of respected doses and the number of prescribed doses. The national ethic committee on AIDS approved this study.

Plasma HIV-1 RNA assay and CD4 cell counts.

Plasma HIV-1 RNA levels were initially determined using the Bayer bDNA HIV-1 Quantiplex assay (Bayer Diagnostics, Emeryville, California, USA) version 2.0 (bDNA 2.0, measurement range 500 to 800 000 copies/ml), and subsequently with the ultrasensitive version 3.0 (bDNA 3.0, measurement range 50 to 500 000 copies/ml). Plasma samples were stored at -80°C until assay. CD4 cell counts were determined with a FACSCount apparatus (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) in freshly collected whole blood. Plasma HIV-1 RNA and CD4 cell values were done at baseline (J0), after one month of

treatment (M1, plasma HIV-1 RNA only), at 6 months of treatment (M6) and subsequently every 6 months.

Genotypic resistance testing.

Genotypic resistance to ARV was studied by sequencing the protease and reverse transcriptase (RT) genes as previously described [5]. Briefly, the viral RNA was extracted from plasma with QIAamp Viral RNA mini kit (QIAgen, France) and retro-transcribed to cDNA by using Expand RT (Boehringer Mannheim, Germany) with a reverse primer. A 1800-bp fragment encompassing the protease and RT genes was amplified by nested-PCR and was directly sequenced (ABIPRISM Big Dye Terminator cycle sequencing ready reaction kit, Applied Biosystem, France). Genetic subtypes were determined with phylogenetic tree analysis, using the Clustal W program as previously described [5,10]. The deduced amino acid sequences were compared to a reference sequence to detect mutations associated with resistance. These mutations were classified into minor mutations and major mutations, according to the consensus statements on ARV drug-resistance of the Stanford HIV RT and Protease Sequence database [11].

Genotypic resistance testing was done at baseline for a random subset of patients and at each rebound in plasma viral load during ART. Viral rebound was defined as detectable viral load above 1000 copies/ml which is also the detection limit of the genotypic resistance test, after having been undetectable. Genotypic resistance testing was also done on patients with non optimal virological response after at least 6 months of treatment defined as viral load above 1000 copies/ml without having ever been undetectable

Statistical analysis.

Data were analyzed using EPI-INFO 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) and STATA Release 7.0 (STATA Corporation, College Station, Texas, USA) software. The chi-square test and Fisher's exact test, for small sample sizes, were used to compare the distribution of qualitative variables between ART-naïve and ART-experienced patients. For continuous variables, comparisons were based on the non parametric Mann-Whitney test. The same tests were used for analysis of factors associated with development of resistant viruses. For this analysis, data of concerned patients were censored at the moment that resistant viruses emerged. All statistical tests were interpreted at the 5% significance level and 95% confidence intervals (CI) calculated by binomial exact method were computed for proportions.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients.

Eighty patients, with a virological follow-up of at least 6 months, were selected for this study. Table 1 summarizes the patient characteristics at inclusion. Twelve patients used ART before inclusion (median, 7.5 months; interquartile range [IQR], 2-18 months). Overall, patients were predominantly of middle age (median, 40.5 years; IQR, 32.0-45.5 years), 52.5% were male and the majority were at an advanced stage of HIV disease (81.3% had AIDS). Compared with ART-naïve patients, those that had experienced ARV drug use had less advanced disease, had lower viral load and had higher CD4 counts.

Globally, antiretroviral therapy combined NRTIs with one PI or NNRTI. At baseline, in addition to IDV, 46 patients (57.5%) were prescribed d4T and ddI, 11 (13.8%) AZT and 3TC, 3 (3.8%) AZT and ddI, 3 (3.8%) d4T and 3TC, and one (1.3%) ddI and 3TC. Only two patients (2.5%) received nevirapine (NVP), one with d4T and ddI, and one with AZT and 3TC. Fourteen patients (17.5%) started with a dual therapy because of ongoing antitubercular therapy including rifampicin, efficient previous bitherapy in ART-experienced patients, or for mildly symptomatic patients with plasma HIV-1 RNA load below 10 000 copies/ml. Of them, 13 patients received d4T and ddI and one AZT and 3TC. The median length of follow-up was 18.4 months for ART-naïve patients and 30 months for ART-experienced patients. Longer follow-up of ART-experienced patients can be explained by the fact that the first patients included in the Senegalese initiative of access to ARV were those receiving already ART but having difficulties to continue to pay their treatment.

Genotyping at baseline in ART-naïve and ART-experienced patients.

At inclusion, only 1 of the 65 treatment-naïve patients tested had an undetectable viral load (<500 copies/ml) versus 4 of the 12 ART-experienced patients. Since 2 of the treatment-naïve patients were infected with an HIV-1 group O virus, undetectable by commercial viral load assays, we used an inhouse semi-quantitative assay [12] to measure viral load in these patients; the plasma HIV-1 RNA levels ranged between 2.10^3 - 2.10^4 copies/ml and 2.10^4 - 2.10^5 copies/ml, respectively.

To determine whether drug resistance was present at baseline, we sequenced the protease and RT genes for 41 (60.3%) of the 68 ART-naïve patient's specimens. Similarly, 6 of 8 ART-experienced patients with detectable viral load, were also genetically characterized to

optimize their treatment, two patients could not be analyzed because their viral load was below the detection limit of the genotypic resistance assay (<1000 copies/ml).

Phylogenetic tree analysis of the 47 *pol* sequences revealed a high genetic diversity; CRF02 was predominant but multiple subtypes and other CRFs co-circulated: CRF02-AG (n=25, 53.2%), A (n=5, 10.6%), C (n=5, 10.6%), B (n=3, 6.4%), CRF06 (n=3, 6.4%), G (n=2, 4.2%), D (=1, 2.2%), a unique recombinant U/K (n=1, 2.2%) and HIV-1 group O (n=2, 4.2%).

Among the treatment-naïve patients, no major mutations conferring resistance to NRTIs, NNRTIs and PIs were observed, except for the 2 HIV-1 group O strains which were, like all previously described group O viruses also naturally resistant to NNRTIs (Y181C). Many minor mutations were observed in the protease gene: M36I (n=37), K20M/R/I/V/C (n=30), L63P/A/S/T/N (n=19), L10I/V (n=10), I93L (n=4, all subtype C), V82I (n=3, specific to subtype G (n=2), and also for 1 subtype C), I93V (n=2, all subtype G), D60K/N (n=2, group O only), A71V (n=2, group O only), V77I (n=2), and K45R (n=1). The RT gene was less polymorphic: R211K (n=20), V179I/D/E (n=7 including the 2 group O viruses), A98S (n=2, subtype G), A98G (n=2, group O), V118I (n=1), K219N (n=1) and G333E (n=1).

Among the 6 ART-experienced patients, only one patient was resistant to ARV, more precisely to AZT and possibly also to d4T and abacavir, related to the combination of the following mutations: M41L, D67N, L210W, and T215Y. This patient had been treated with AZT and ddI, before baseline. An other patient which had previously been treated with ddI, had selected a minor mutation, K65R, associated with a possible resistance to ddC and ddI. Similarly as in the treatment-naïve population, many minor mutations were also observed in the protease gene (L10I, K20I, M36I, K45R, and L63P) and only a few in the RT gene (V179I, R211K, and G333E).

Viral load rebound and genotypic resistance during patient follow-up.

The plasma HIV-1 RNA level fell markedly after treatment initiation and became undetectable (<500 copies/ml) after 1 month in the majority (77.9%) of the patients. Genotypic resistance testing was done for each viral rebound (>1000 copies/ml) observed during follow-up. The two group O patients were responding well to their therapy (ddI/d4T/IDV), viral load was below 1000 copies/ml at 30-month follow-up.

ART-naïve patients.

For 30 of the 68 patients, viral rebounds were observed between 6 and 36 months of follow-up. Certain viral rebounds (n=22) were associated with partial or total treatment interruption due to adverse effects or incompatibilities with treatment regimens for opportunistic

infections, or to poor adherence. No resistance mutations were observed and viral load became again undetectable in these patients after re-institution of HAART. Only in 8 patients, viral rebounds were associated with emergence of resistant strains. The prevalence of resistant viruses in the 68 naive patients was thus 11.8% (CI, 5.2-21.9%). Table 2 summarizes the treatment regimens for the 8 patients who developed resistant viruses and shows the selected mutations compared to baseline profiles if applicable. Resistant viruses appeared between 12 and 30 months (median, 18.3 months) of therapy, with mutation profiles conferring resistance to: 3TC (n=3), nelfinavir (n=1), AZT (n=1), d4T (n=1), AZT/3TC/PIs (n=1), indinavir/ritonavir/nelfinavir (n=1). Resistance to 3TC (n=4) was frequently and rapidly selected after 10 to 24-month exposure to 3TC. Cross-resistance to several PIs was observed in one of two subtype G samples, the genotypic profile in the protease gene is almost similar between baseline and 30 months of follow-up, except the substitution at position 82. The natural mutation V82I, a characteristic feature of subtype G, could be a mutation allowing a faster switch to the resistance mutation V82T.

Strikingly, 2 of the 8 patients developed mutations associated with resistance to molecules which they never received, after 12 and 18 months of tritherapy (IDV/ddI/d4T). One patient was resistant to nelfinavir (A71T, N88D) and one had an intermediary resistance to AZT (K70R, K219E). For both patients, these mutations were absent at baseline.

ART-experienced patients.

For 6 patients, viral rebounds were observed between 6 and 36 months of ARV treatment. For one patient, this rebound was related to a treatment interruption and no resistant mutations were present. However, the 5 other patients developed resistances to 3TC (n=2) and AZT (n=3) (Table 2). The prevalence of resistant viruses in the 12 ART-experienced patients was thus 41.7% (CI, 15.2-72.3%) and resistant viruses emerged after a median follow-up of 17.8 months. The M184V mutation conferring resistance to 3TC appeared rapidly, between 6 to 18 months of treatment, but these patients had already received 3TC before baseline. Similarly as in the ART-naïve patients, 3 patients developed mutations (T215Y) associated with AZT resistance while they were not receiving AZT. This mutation was selected after 12 months (74HALD), 18 months (53HPD) and 36 months (55HPD) of ddI/d4T treatment, only the 2 latter patients took AZT before baseline. Overall, among the 12 ART-experienced patients, 3 out of 5 (60%) patients receiving bitherapy (ddI/d4T) developed resistant strains, versus 2 of the 7 (28.6%) patients receiving triple therapy.

Factors associated with emergence of ARV-resistant viruses.

During follow-up, resistant viruses appeared more frequently in ART-experienced patients than in ART-naïve patients (41.7% versus 11.8%, $p=0.02$). The length of follow-up in patients who developed resistance was similar or lower than for those who did not develop resistance, allowing thus comparison between groups. Although not significant, except for CD4 cell counts, ART-naïve patients in whom resistant viruses were observed, seemed at more advanced stage of HIV disease at baseline than those without resistance (Table 3). This trend was not found in ART-experienced patients but this group was too small. As expected, a temporary or permanent intake of bitherapy was more frequent in patients who developed resistance. The average monthly adherence was very similar in both groups as well as the adverse effects which can favour lower plasma concentration of drugs and adherence difficulties.

DISCUSSION

Our results showed that among 80 patients, receiving ARV in the Senegalese initiative for access to ARV treatment, 13 (16.3%) harboured resistant viruses after a median follow-up of 24 months. The selection of resistant viruses was lower in the ART-naïve population than in the ART-experienced population, 11.8% versus 41.7%. In both populations, resistant viruses emerged after comparable treatment duration, median of 18.3 and 17.8 months. The overall prevalence of resistant viruses was thus lower than in previous preliminary studies in Gabon and Ivory Coast, where more than 50% of patients receiving ARV, mainly as mono- or bitherapy with limited or no biological monitoring for treatment efficiency, were resistant in less than 18 months of ARV drug use [13,14,15]. However it is important to note that the data, on populations with uncontrolled ARV use, are similar to those observed in our ART-experienced group, and more precisely to the group of patients receiving bitherapy only [13,14,15].

Many other viral rebounds ($n=23$) were observed, but they were associated with treatment interruption for social or medical reasons or poor adherence.

In patients receiving AZT and 3TC in their drug regimen, resistance to 3TC related to the M184V mutation was more frequent than resistance to AZT conferred by the T215Y mutation, in accordance with another study in Uganda [16]. This could be in concordance with previous studies suggesting that the M184V mutation could have a protective effect on

the emergence of AZT-associated mutations [17]. Two of the 3 patients with viruses resistant to PIs, acquired mutations associated with cross-resistance to PIs, compromising the further use of PIs in these patients.

One of the most striking observations was that 5 (39%) of the 13 patients developed resistances to drugs which they never received (n=3) or for which treatment was interrupted for 18 or 36 months (n=2). ddI/d4T pressure had selected AZT-resistant viruses in 4 patients, and indinavir had selected nelfinavir-resistant virus in 1 patient. *In vivo* both ddI and d4T have the potential to select thymidine analog mutations (TAM: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F and K219Q/E) associated with AZT resistance but this pressure is not as great as that exerted by AZT. Viral isolates possessing such mutations have previously been described but with modest or no phenotypic resistance to ddI or d4T *in vitro* [18,19]. However, in our study, the appearance of these viruses was associated with an increase in viral load, suggesting thus phenotypic resistance. Phenotypic and clinical studies are needed to explain the mechanisms involved in the selection of resistant viruses to drugs which were not administered. It will also be important to find out whether this is more frequently observed in non-B HIV-1 strains.

In addition to the lack of ART efficacy related to resistant strains for treated patients, a real public health problem concerns the possible transmission of these resistant strains. In industrialized countries, 11% of new HIV-1 infections are already with variants resistant to one or more ARVs and recent studies showed that this continues to increase [20]. In Senegal, no ART-naïve patients harboured resistant viruses at baseline, but ARVs were only recently introduced in Senegal.

Non-B viruses have a higher prevalence of naturally occurring minor mutations, especially in the protease gene, which could lead to faster development of drug resistance than in B viruses. Frater *et al* studied the impact of baseline polymorphisms in RT and protease genes on the outcome of HAART in HIV-1-infected African patients, with a 1 year follow-up [21]. The patients which were infected with non-B subtypes, notably subtypes A, C and D, responded efficiently to HAART. Similarly, in our study with a longer follow-up, numerous minor mutations in the protease gene seemed not to influence therapy outcome, except maybe for subtype G which could develop faster resistance to PI, due to the pre-existing V82I mutation and many minor (n=4) mutations in the protease. However, more long-term studies are necessary to determine the clinical significance of these mutations.

Our studies in Senegal show that implementation of HAART is possible in developing countries, and that tritherapy and good clinical, biological and logistical monitoring can reduce the emergence of resistant strains. With the recent efforts to lower the price of ARV, these drugs will now be massively introduced in many developing countries. In order to avoid the rapid emergence of resistant viruses on a large scale in the developing world, it is important that the infrastructures necessary to monitor ARV treatment are also rapidly implemented in these countries and that clinicians are trained in the appropriate use of ARV drugs. There is a need for alternative, less sophisticated and cheaper tools to monitor closely CD4 counts and/or viral load. A continuous surveillance of the circulation of ARVs and ARV drug resistant viruses has to be organized to guide ARV treatment strategies and policies.

Acknowledgements

This work was partially supported by a grant of the French National Agency for Research on AIDS (ANRS) and by European Union (contract B7-6211/99/005). Christian Laurent was the recipient of a doctoral fellowship from ANRS.

REFERENCES

1. Descamps D, Collin G, Letourneur F, *et al.* Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: *in vitro* phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997; 71:8893-8898.
2. Apetrei C, Descamps D, Collin G, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 subtype F reverse transcriptase sequence and drug susceptibility. *J Virol* 1998; 72:3534-3538.
3. Descamps D, Apetrei C, Collin G, *et al.* Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:1109-1111.
4. Eshleman S, Becker-Pergola G, Deseyve M, *et al.* Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis* 2001; 184:914-917.
5. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, *et al.* Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3919-3925.
6. Velasquez-Campoy A, Todd MJ, Vega S, *et al.* Catalytic efficiency and vitality of HIV-1 proteases from African viral subtypes. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:6062-6067.
7. Perno CF, D'Arminio-Monforte A, Cozzi-Lepri A, *et al.* Mutations at codons 10 and 36 of protease region in absence of primary mutations may correlate with virological outcome in naïve patients starting a PI-containing HAART regimen. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30 – February 2, 2000. San Francisco [Abstract 728].
8. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, *et al.* The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002; 16(10):1363-1370.
9. Use of antiretroviral drugs in the management of HIV-infected persons. October 2000; updated recommendations. Agence nationale de recherches sur le SIDA (ANRS).
10. Thompson J, Higgins D, Gibson T. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994; 22:4673-4680.

11. Shafer RW. <http://hivdb.stanford.edu/hiv/>. Stanford HIV RT and protease sequence database.
12. Van Kerckhoven I, Fransen K, Peeters M, et al. Quantification of human immunodeficiency virus in plasma by RNA PCR, viral culture, and p24 antigen detection. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1669-73.
13. Vergne L, Malonga-Mouellet G, Mistoul I, et al. Resistance to antiretroviral treatment in Gabon: need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:165-168.
14. Adje C, Cheingsong R, Roels TH, et al. High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 26:501-506.
15. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, et al. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001; 358:410-414.
16. Weidle PJ, Kityo CS, Mugenyi P, et al. Resistance to antiretroviral therapy among patients in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:495-500.
17. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269:696-9.
18. Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001; 184:781-784.
19. Coakley EP, Gillis JM, Hammer SM. Phenotypic and genotypic resistance patterns of HIV-1 isolates derived from individuals treated with didanosine and stavudine. *AIDS* 2000; 14:F9-F15.
20. Yerly S, Kaiser L, Race E, et al. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999; 354:729-733.
21. Frater A, Beardall A, Ariyoshi K, et al. Impact of baseline polymorphisms in RT and protease on outcome of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected African patients. *AIDS* 2001; 15:1493-1502.

Table 1. Demographic and clinical baseline characteristics of the 80 patients by antiretroviral (ART)-experience groups.

Characteristics	ART-naive patients (n=68)	ART-experienced patients (n=12)	<i>p</i>
Demography			
Sex – no. (%)	38 (55.9)	4 (33.3)	0.1
Male	30 (44.1)	8 (66.7)	
Female			
Median age (IQR ^a) – years	42 (32-47)	38 (33-43)	0.4
Clinical data			
CDC class – no. (%)	1 (1.5)	3 (25.0)	0.01
Class A	20 (29.4)	4 (33.3)	
Class B	47 (69.1)	5 (41.7)	
Class C			
Median CD4 count/mm ³ (IQR ^a)	112 (34-217)	237 (148-354)	0.02
Median plasma HIV-1 RNA (IQR ^a) – copies/ml	95 740 (22 170-225 200)	1032 (662-53 360)	<0.001
Median body mass index (IQR ^a)	20.6 (18.5-22.6)	23.5 (20.1-26.4)	0.01
Antiretroviral treatment			
2 NRTI	9 (13.2)	5 (41.7)	0.07
2 NRTI + 1 PI	57 (83.8)	7 (58.3)	
2 NRTI + 1 NNRTI	2 (2.9)	0 -	
Median length of follow-up (IQR ^a) – months	18.4 (11.9-30.0)	30.0 (24.3-32.7)	0.04

^a IQR, interquartile range.

Table 2. Treatment history, genotypic ARV-resistance mutations at baseline and at viral rebound for ART-naïve and ART-experienced patients.

Samples	Baseline (JO) / Viral rebound	Treatments	Mutations in the RT gene											Mutations in the protease gene										Selected resistances to following drugs	pol subtypes
			M41	K65	D67	K70	V75	A98	I118	M184	L210	R211	I215	K219	L10	K20M	M36	L63	A71	G73	V82	I84	N88		
101HALD	JO M12	AZT, 3TC, IDV								Y									A					3TC	B
34HALD	JO M24	AZT, 3TC, IDV								Y						I	I							3TC	CRF02-AG
65HALD	JO M2	ddI, d4T ^a										K			V	I	I								CRF02-AG
	M18	AZT, 3TC, IDV								Y		K			V	I	I	P						3TC	
69HPD	JO M24	ddI, d4T, IDV ^b														I									A
		AZT, 3TC, IDV	L						I	Y		Y				I	P	V	S		Y			AZT, 3TC, Pls	
42HPD	JO M18	ddI, d4T ^c										K				I	I	N							CRF02-AG
		ddI, d4T, IDV										K				I	I							d4T	
46HALD	JO M18	ddI, d4T, IDV										K		E		I	I								CRF02-AG
						R						K				I	I							AZT (intermediate)	
160HALD	JO M12	ddI, d4T, IDV										K				I	P								D
												K				I	P	T						NFV	
63HPD	JO M30	ddI, d4T, IDV						S							I	I	I	I	P		I				G
								S							I	I	I	I	P		I			IDV, RTV, NFV (AMI)	
20HALD*	<JO-JO M6	AZT, 3TC, IDV										Y				V								nt	
		AZT, 3TC, IDV																						3TC	B
21HALD*	<JO-JO M18	AZT, 3TC, IDV																						nt	
		AZT, 3TC, IDV										Y												3TC	B
74HALD*	<JO-JO M12	ddI, d4T										K				I	I								CRF02-AG
		ddI, d4T										K	Y			I	I							AZT	
53HPD*	<JO M18	AZT, ddI																						nt	
		ddI, d4T	L		N				I		W	K	Y			I	I							AZT (d4T, ABC)	CRF02-AG
55HPD*	<JO M36	AZT, ddC																						nt	
		ddI, d4T				N						K	Y	R			I							AZT (d4T, ABC)	D

For each patient, treatment regimens and duration (in months) are indicated. For ART-experienced patients (*), previous ART (<JO) is also shown.

The major mutations are noted in grey boxes.

nt (not tested): viral load too low for genotypic resistance assay.

Drugs used: IDV=indinavir, RTV=ritonavir, NFV=nelfinavir, AMP=amprenavir, PI=protease inhibitors, AZT=zidovudine, 3TC=lamivudine, ddI=didanosine, ddC=zalcitabine, d4T=stavudine, ABC=abacavir.

^a patient interrupted treatment between M5 and M7. ^b patient interrupted PI between M4 and M6 (bithrapy). ^c patient received bithrapy during 5 first months.

Table 3. Analysis of factors associated with occurrence of ARV drug resistance in the ART-naïve and ART-experienced patients.

<u>Characteristics</u>	<u>ART-naïve patients</u>			<u>ART-experienced patients</u>		
	ARV resistance (n=8)	No ARV resistance (n=60)	<i>p</i>	ARV resistance (n=5)	No ARV resistance (n=7)	<i>p</i>
<u>Demography</u>						
Sex – %						
Male	62.5	55.0		60.0	14.3	
Female	37.5	45.0	1.0	40.0	85.7	0.2
Median age ^a (IQR ^b) – years	32 (29-49)	42 (32-46)	0.4	39 (33-44)	37 (32-43)	0.6
<u>Baseline clinical data</u>						
CDC class – %						
Class A	-	1.7		20.0	28.6	
Class B	12.5	31.7		60.0	14.3	
Class C	87.5	66.7	0.5	20.0	57.1	0.3
Median CD4 count/mm ³ (IQR ^b)	28 (7-92)	124 (55-228)	0.049	308 (223-344)	203 (62-472)	0.3
Median plasma HIV-1 RNA (IQR ^b) – copies/ml	108 900 (19 560-155 300)	89 515 (22 845-235 950)	0.9	947 (824-1000)	1987 (500-89 720)	0.4
Median body mass index (IQR ^b)	19.8 (17.9-22.5)	20.6 (18.6-22.8)	0.8	23.6 (19.9-26.6)	23.4 (20.3-26.2)	0.8
<u>Follow-up</u>						
Median length of follow-up (IQR ^b) – months	18.3 (16.4-23.1)	18.0 (11.7-30.0)	0.9	17.8 (12.4-19.7)	30.0 (6.0-30.1)	0.5
Lifetime bithrapy – %	37.5	26.7	0.7	60.0	28.6	0.6
Median average monthly adherence – %	96.5 (91.5-99.0)	96.0 (91.0-99.0)	0.7	99.7 (81.9-99.8)	99.7 (98.2-99.8)	0.7
Median number of adverse effects (IQR ^b)	0 (0-1)	1 (0-1.5)	0.3	0 (0-1)	1(0-2)	0.2

^a at baseline. ^b IQR, interquartile range.

4.3.4 Discussion

Ces premiers résultats, encourageants, rapportés dans ces trois articles témoignent de la pertinence d'un programme gouvernemental d'accès aux ARV en Afrique. Malgré un stade clinique avancé à l'initiation du traitement chez des patients infectés par une souche non B du VIH-1, le traitement ARV semble aussi efficace dans ce contexte que dans les pays du Nord.

Les résultats cliniques et biologiques sont en effet comparables à ceux des pays occidentaux (107, 108, 173-175). Ils confirment l'équivalence d'efficacité des ARV sur des souches B et non B rapportée dans deux études récentes (176, 177). On constate toutefois que les résultats virologiques étaient meilleurs dans la première évaluation incluant exclusivement des patients "naïfs" que dans la seconde comportant également quelques patients "non naïfs" (ces derniers étaient trop peu nombreux ($n = 15$) pour pouvoir être comparés aux patients "naïfs"). Les résultats immunologiques étaient en revanche très proches dans les deux évaluations. De même, la mortalité, globalement élevée, l'était particulièrement chez les patients "non naïfs" (26,7 % versus 18,5 % chez les patients "naïfs"). La mortalité et les interruptions de suivi (notamment pour raisons financières) handicapent lourdement l'efficacité globale du programme. Mais tous les patients décédés étaient, lors de leur inclusion, au stade SIDA et la grande majorité des décès sont survenus pendant les premiers mois de suivi et après plusieurs semaines d'interruption de traitement. Ces études montraient toutefois que la prise en charge des infections intercurrentes, principales causes des décès, constituait l'une des faiblesses de l'ISAARV à laquelle il fallait remédier au plus vite.

Globalement, l'observance était satisfaisante même si, certains mois, plus de 10 % des patients avaient une observance très mauvaise. Les problèmes financiers de certains patients, relativement minimes pendant la première année ce que nous avons relevé dans la première évaluation, se sont ensuite accrus avec des répercussions de plus en plus importantes sur l'observance. La réduction du prix des ARV fin 2000 est arrivée à point nommé et a permis de réduire proportionnellement la participation financière des patients. Actuellement, la majorité d'entre eux paient 2500 francs CFA par mois (3,81 euros) contre 22 500 francs CFA (34,30 euros) auparavant. Un débat a été ouvert concernant le bien fondé de la participation financière des patients (178). La volonté de considérer cette maladie comme toutes les autres pour lesquelles, au Sénégal, les patients paient les traitements même si parfois le coût en est excessivement bas (notamment pour les médicaments essentiels disponibles dans le cadre de

l'Initiative de Bamako) plaide en faveur de la participation financière des patients. A l'opposé de nombreux arguments plaident en faveur de la gratuité : rentabilité limitée de la modeste participation financière des patients sur le financement du programme, perte d'efficacité globale du traitement et risques pour la Santé Publique d'émergence de résistances virales dues aux ruptures d'observance chez des patients démunis, enfin, charge de travail élevée pour évaluer les capacités financières des patients afin de décider du montant de leur participation et pour résoudre les problèmes financiers en cours de traitement. Le débat n'est pas clos mais les partisans de la gratuité gagnent incontestablement du terrain.

Dans l'ensemble, le traitement était bien toléré. Toutefois, dans ce contexte de moyens limités, le coût d'un médicament prime parfois sur sa tolérance dans le choix des médicaments disponibles. Dans l'ISAARV, c'était le cas, par exemple, pour l>IDV. Cependant, les problèmes d'intolérance digestive de l>IDV avec leurs répercussions sur l'observance et la continuité du traitement soulignaient la nécessité de disposer d'alternatives thérapeutiques malgré les ressources limitées et la complexité que cela entraîne pour des systèmes d'approvisionnement mal rodés.

La relativement faible prévalence des résistances virales chez les patients traités au sein de l'ISAARV comparativement à celle observée dans d'autres pays africains en dehors de tout programme montre l'intérêt d'un programme structuré d'accès aux ARV basé sur un bon suivi clinique et biologique, un traitement par trithérapie et une bonne logistique (144, 145). En outre, la mise en œuvre de tels programmes est une urgence comme l'indique également la différence de prévalence observée entre les patients "naïfs" et les patients "non naïfs" de l'ISAARV. Une prise en charge anarchique des patients par les ARV avant la mise en œuvre d'un programme structuré risque de compromettre gravement l'efficacité du traitement tant au niveau individuel que collectif. Un article récent décrit ainsi les multiples voies d'approvisionnement en ARV en Afrique en dehors des programmes structurés et leurs conséquences sanitaires et sociales, dont des prescriptions totalement aberrantes d'ARV (179). Cette situation implique un meilleur contrôle de la circulation des ARV. L'urgence est grande ; les études ivoiriennes et gabonaises montrent la rapidité avec laquelle une situation critique s'installe en ce domaine.

En dépit de ces résultats globalement satisfaisants, il convient de rester prudent. Tout d'abord, ces résultats portent sur un nombre limité de patients suivis dans un cadre

géographique et institutionnel restreint. Conserver la même qualité de suivi avec beaucoup plus de patients répartis sur l'ensemble du territoire ne sera pas aisé. La publication récente des résultats de l'initiative ougandaise montre ainsi les difficultés du suivi d'un nombre important de patients même si ce suivi est limité à quelques structures de soins de la capitale (180). Ensuite, nos résultats sont, pour l'essentiel, ceux des deux premières années et les problèmes de prise en charge augmentent avec le temps. Pourtant, pour des raisons éthiques et de Santé Publique, la mise en place de programmes structurés d'accès aux ARV est un impératif en Afrique et doit être encouragée malgré un ratio coût-efficacité défavorable par rapport aux actions de prévention (69, 117, 118). On ne conçoit plus en effet de limiter la prise en charge communautaire du SIDA à la seule prévention sans programme thérapeutique.

4.4 Réflexions méthodologiques

4.4.1 Validité des résultats

Pour l'évaluation de l'efficacité bioclinique du traitement ARV administré dans le cadre d'un programme gouvernemental d'accès aux ARV en Afrique, notre **schéma d'étude était de type "avant-après"** (mise sous traitement). Malgré sa faiblesse notamment pour contrôler les biais potentiels, ce schéma d'étude a été utilisé **pour estimer l'impact en conditions réelles du traitement**. Ce choix a d'abord été guidé par l'approche pragmatique de notre étude dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une intervention de Santé Publique dans laquelle tous les sujets recevaient continuellement le traitement (pas de groupe témoin). Pour des raisons éthiques, la comparaison des sujets traités à des sujets non traités n'aurait évidemment pas été licite : l'efficacité du traitement avait déjà été démontrée dans les pays occidentaux et l'efficacité des ARV sur des souches non B était jugée *a priori* satisfaisante. Avec ce schéma d'étude, un problème potentiel tenait à la difficulté d'interprétation d'une absence démontrée d'efficacité du traitement qui aurait pu être due soit à une inefficacité réelle du traitement sur des souches non B, soit à une mauvaise application du traitement.

Plusieurs biais susceptibles d'avoir affecté nos résultats doivent donc être discutés. En épidémiologie, **un biais est défini comme une distorsion de l'estimation de la mesure d'une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie,**

liée à une **erreur systématique** le plus souvent dans la sélection des sujets (biais de sélection), le recueil d'information (biais d'information) ou le contrôle d'un autre facteur associé à la fois au facteur de risque étudié et à la maladie (biais de confusion) (181). A côté de ces trois grandes catégories de biais, d'autres biais peuvent être rencontrés comme les biais de l'histoire ou la régression vers la moyenne. Ce dernier sera discuté ci-dessous.

Notre étude a été réalisée dans un contexte d'extrême rareté des ARV. Les **patients sélectionnés** après un difficile parcours (attente souvent longue, examen médical et bilan biologique de pré-inclusion, examen de leur dossier en Comité Médical Technique puis en Comité d'Eligibilité), ont pu se sentir particulièrement chanceux (sentiment exprimé clairement par certains) et être ainsi **plus motivés et donc plus observants** qu'ils ne l'auraient été dans un contexte de grande disponibilité du traitement. Ce biais de sélection potentiel a pu favoriser une surestimation de l'efficacité de la prise en charge par les ARV. De plus, la **motivation des quelques professionnels de santé “habilités”** à participer à ce programme expérimental a pu renforcer cette surestimation.

Dans l'évaluation des interventions en Santé Publique, la mesure du phénomène ciblé peut se faire soit par des mesures directes, soit par des mesures intermédiaires. Ainsi, pour évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral, la mesure directe correspond par exemple au nombre ou au délai de survenue d'évènements pathologiques, ou encore au délai de passage au stade SIDA ou de survenue du décès. Sous traitement, ces évènements sont relativement rares et une durée de suivi suffisamment longue et/ou un nombre de patients suffisamment grand sont requis. Alternativement, l'évaluation de l'efficacité du traitement ARV est souvent réalisée par l'observation de l'évolution de deux marqueurs biologiques, la charge virale et les lymphocytes T CD4, dont l'association avec les bénéfices cliniques du traitement en termes de mortalité et morbidité est largement démontrée (121, 122, 182). Toutefois, la mesure de ces marqueurs conduit à un certain nombre de biais. En premier lieu, **sa reproductibilité est imparfaite** (123, 183). Ensuite, les tests de mesure de la charge virale présentent des **seuils de détection et quantification** qui limitent la précision des résultats pour les valeurs extrêmes. Ceci avait pour conséquence, dans notre étude, de sous-estimer la réduction de la charge virale (184). En effet, la valeur des seuils a été attribuée aux échantillons dont la charge virale est inférieure au seuil de détection ou supérieure au seuil de quantification. Or, dans notre première analyse par exemple, deux patients avaient une charge virale supérieure au seuil de quantification (plus de 800 000 copies/ml avec le test Bayer bDNA 2.0 pour l'un et plus de

500 000 copies/ml avec le test Bayer bDNA 3.0 pour l'autre) à l'inclusion alors qu'aucun patient ne se trouvait dans cette situation au cours du suivi. A l'inverse, aucun patient n'avait une charge virale inférieure au seuil de détection à l'inclusion mais de nombreux patients se trouvaient dans ce cas au cours du suivi. Par ailleurs, **le changement de test de quantification de la charge virale au cours du suivi** (initialement bDNA 2.0) **pour une version plus sensible** (bDNA 3.0) a entraîné un autre biais de mesure minimisant l'efficacité apparente du traitement (185). Cependant, ces biais ne constituent pas un problème majeur dans notre étude puisqu'ils entraînent une minimisation de l'efficacité qui, malgré tout, demeure patente ; en réalité, le traitement est encore plus efficace que ce que nous montrons. Par ailleurs, les études avec lesquelles nous comparons nos résultats sont sujettes aux mêmes biais.

Un autre biais d'information a pu se produire dans la mesure de l'observance. Les données d'observance présentées ci-dessus étaient recueillies lors des visites mensuelles par interrogatoire des patients par les médecins traitants sur les prises du mois écoulé. Dans ce contexte, le biais peut avoir trois origines (181). Par désir de plaire à "son" médecin traitant ou par crainte des remontrances, le patient peut volontairement omettre de rapporter certains voire tous les incidents d'observance ; il s'agit du **biais de prévarication**. Alternativement, le **biais** peut être **lié au médecin** et à sa façon de recueillir l'information (par exemple, il peut exercer une pression psychologique consciente ou non sur le patient). Enfin, la durée de recueil d'un mois est excessive et favorise les **biais de mémorisation**. Toutefois, des études ont montré que les données d'observance recueillies par interrogatoire des patients étaient associées à la réponse virologique (162, 186). Dans notre étude, l'observance était associée à la mortalité et les données d'observance recueillies par le pharmacien étaient comparables à celles recueillies par les cliniciens (187).

Un autre biais potentiel concerne le phénomène de "**la régression vers la moyenne**". Les patients étaient sélectionnés notamment sur les chiffres de charge virale et lymphocytes T CD4. Or ces deux marqueurs étaient ensuite utilisés pour l'évaluation de l'efficacité. Dans cette situation, du fait de la **variabilité biologique**, un patient avec un nombre moyen de lymphocytes T CD4 légèrement supérieur à $350/\text{mm}^3$ peut être sélectionné alors que le critère d'inclusion est fixé à moins de $350/\text{mm}^3$, si la mesure d'inclusion des lymphocytes T CD4 est réalisée au moment où ils sont inférieurs à $350/\text{mm}^3$ (phase négative de la courbe sinusoïdale). Si le patient est alors mis sous traitement, une deuxième mesure qui a toutes les

chances d'être plus élevée que la précédente, peut faire conclure à tort que le traitement est efficace alors que cette hausse est spontanée et correspond à un retour vers la moyenne avant de la dépasser et ainsi de suite. De façon imagée, on peut dire qu'à l'inclusion, "la moyenne des valeurs du groupe est tirée vers le bas" tandis que les mesures au cours du suivi correspondent à la "vraie" moyenne des valeurs du groupe. Le même phénomène existe pour les patients ayant une charge virale proche du seuil retenu comme critère d'inclusion. Dans notre étude, l'impact de ce phénomène était très limité, les patients ayant pour la grande majorité d'entre eux des valeurs de lymphocytes T CD4 et charge virale très éloignées des seuils à l'inclusion.

4.4.2 Analyse en intention de traiter versus analyse sous traitement

Pour évaluer l'efficacité virologique du traitement ARV administré dans le cadre de l'ISAARV, nous avons réalisé une **analyse en intention de traiter**. Ce type d'analyse qui porte sur tous les patients inclus, quel que soit leur devenir, **est particulièrement adapté à l'évaluation de l'efficacité en conditions réelles d'application du traitement**. Il reflète au mieux la pratique quotidienne au cours de laquelle des patients changent de traitement, interrompent momentanément ou définitivement tout ou partie du traitement voire décèdent. En plus, dans ce type d'analyse, il est recommandé de considérer les données manquantes comme des échecs (188). La pertinence de ce procédé est réelle puisqu'on sait que la charge virale redevient détectable en quelques jours à l'arrêt du traitement (189). Or, les données manquantes proviennent le plus souvent des patients perdus de vue (donc dans le contexte de notre étude, en arrêt de traitement), des patients décédés et des patients pour lesquels le prélèvement n'est pas réalisé pour cause d'arrêt de traitement sur décision médicale (pour intolérance par exemple), tous pouvant être considérés très logiquement en échec thérapeutique. A ces trois catégories de patients peut être adjointe une quatrième catégorie regroupant les patients qui ne viennent pas pour le prélèvement sanguin par crainte d'un "mauvais" résultat du fait, par exemple, d'une situation d'inobservance. Ces données manquantes considérées sur le plan statistique comme "non au hasard" ne peuvent être ignorées. Exclure ces patients de l'analyse conduit à surestimer l'efficacité du traitement. Toutefois, en procédant ainsi, l'analyse en intention de traiter est très conservatrice puisqu'en réalité tous les patients non venus pour le prélèvement sanguin ne sont pas forcément en

échec thérapeutique, certains ayant été réellement empêchés pour une raison totalement indépendante du résultat attendu.

Secondairement, nous avons réalisé une **analyse sous traitement** (ou per protocole) dans laquelle seuls les patients sous traitement effectif sont pris en compte. L'objectif était plutôt, cette fois-ci, d'**estimer l'efficacité réelle du traitement ARV chez des patients infectés par des souches non B du VIH-1**. Cette analyse était complémentaire de l'analyse en intention de traiter.

4.5 Perspectives

La question de l'accès au traitement ARV en Afrique a connu ces dernières années une évolution extrêmement rapide. Elle s'est progressivement imposée dans les conférences scientifiques, les réunions des organisations internationales de développement et les sommets politiques jusqu'à l'Assemblée générale de l'ONU en juin 2001 (2). Cette mobilisation sans précédent dans l'histoire des épidémies a contraint les groupes pharmaceutiques à accorder des réductions sur les prix des ARV à des pays africains après négociations avec les gouvernements. Depuis, l'introduction des ARV en Afrique, amorcée quelques années plus tôt, s'est accélérée même si peu de patients encore peuvent en bénéficier. Rares sont ceux qui avaient anticipé ou même simplement imaginé une évolution aussi rapide. Aujourd'hui, la question concernant la faisabilité du traitement ARV en Afrique est moins de savoir "si c'est faisable" que de savoir "comment le faire". En effet, sur ce continent, la diffusion à large échelle de ces traitements ne va pas sans poser de problèmes en termes économiques bien sûr mais aussi de Santé Publique. Nous présentons ci-dessous quelques perspectives de Santé Publique et de recherche qui nous semblent particulièrement importantes pour faire face à ce nouveau défi.

4.5.1 Perspectives de Santé Publique

L'urgence nous semble de **poursuivre la diffusion des ARV en Afrique** pour répondre progressivement aux besoins des nombreux patients justifiant d'un traitement. Cela

passer notamment par la **décentralisation de l'accès aux ARV** dans les régions déjà commencée dans certains pays dont le Sénégal. Toutefois, cette **diffusion des ARV devrait être encadrée** par des programmes nationaux structurés afin d'éviter une dispensation anarchique et *in fine* une flambée des résistances virales comme cela a déjà été constaté dans certains pays africains (144, 145). **L'élaboration de recommandations nationales écrites** sur l'utilisation des ARV et le suivi biologique, la **formation** des personnels médical, paramédical, social et des membres des associations de personnes vivant avec le VIH et **l'information** des patients sont capitales.

La **réduction des prix des ARV doit se poursuivre** pour permettre aux gouvernements et patients africains d'acheter les traitements nécessaires. La disponibilité croissante de **médicaments ARV génériques** moins coûteux devrait également favoriser l'accès aux ARV. Cependant, ces génériques doivent répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments sous brevet et doivent donc subir les mêmes contrôles.

Ces actions de Santé Publique devraient s'accompagner d'une évaluation rigoureuse et pluridisciplinaire de leurs résultats. Il va sans dire que même si le traitement antirétroviral est susceptible d'avoir un impact sur la transmission en diminuant la contagiosité des sujets infectés (190), il ne saurait en aucun cas faire relâcher l'effort de prévention.

4.5.2 Perspectives de recherches

En Afrique, compte tenu du nombre élevé de personnes justifiant d'un traitement ARV, des faibles ressources et des risques pour la Santé Publique d'une utilisation anarchique des ARV, toutes les recherches menées dans ce domaine devraient avoir pour objectif prioritaire de favoriser l'accès à une prise en charge de qualité des patients par les ARV dans le cadre de programmes de Santé Publique applicables dans ce contexte. Dans cette optique, plusieurs axes de recherches nous semblent prioritaires :

- **développer les évaluations des programmes de Santé Publique d'accès aux ARV**
- **évaluer ces programmes sur le long terme**, ce que nous proposons de faire avec l'ISAARV

- **évaluer la décentralisation** des programmes d'accès aux ARV dans les régions, ce que nous envisageons de faire au Sénégal
- **développer et évaluer des stratégies alternatives de prise en charge** pour les patients éloignés des structures sanitaires nationales ou régionales
- **évaluer des stratégies d'interruption programmée de traitement**
- **évaluer l'utilisation des génériques**, ce que nous avons d'ores et déjà entrepris au Cameroun où les patients que nous suivons dans le cadre d'une cohorte prospective reçoivent des génériques de AZT et 3TC en un comprimé, le duovir, associés à la NVP
- **développer et évaluer des alternatives thérapeutiques** moins chères, plus simples (moins de comprimés, traitement en une prise par jour), plus efficaces et/ou mieux tolérées, ce que nous commençons à faire au Cameroun où un médicament générique, la triomune, qui associe en un comprimé des molécules génériques de d4T, 3TC et NVP, est utilisé en routine
- **développer et évaluer des alternatives plus simples et moins chères pour le suivi biologique** des patients avec ou sans ARV, ce que nous faisons au Cameroun avec la méthode Dynabeads et au Sénégal avec la PCR en temps réel
- **évaluer la circulation des souches virales résistantes**, ce que nous avons déjà commencé en collaboration avec d'autres partenaires dans plusieurs pays africains

Chapitre 5

Transmission sexuelle du VIH et intervention chez les prostituées

5.1 Etat de la question

A l'échelle du monde, la transmission sexuelle représente le principal mode de transmission de l'infection par le VIH (70 à 80 %) loin devant la transmission parentérale (10 à 20 %) et la transmission de la mère à l'enfant (5 à 10 %). En Afrique, 90 % des infections par le VIH chez les adultes sont acquises par voie hétérosexuelle alors que les transmissions homosexuelles, peu documentées, semblent rares. Comme nous l'avons noté dans le chapitre 1, la large prédominance de la transmission hétérosexuelle en Afrique impose de focaliser les actions de prévention, en premier lieu, sur ce mode de transmission même si les autres modes de transmission ne doivent pas pour autant être négligés. Nous discuterons ci-dessous des facteurs favorisant la transmission sexuelle du VIH en insistant sur les interactions entre l'infection par le VIH et les autres IST avant d'aborder les mesures de prévention générales disponibles et les interventions ciblées sur les prostituées. Nous présenterons ensuite les résultats de l'enquête que nous avons réalisée chez les prostituées clandestines de Dakar.

5.1.1 Facteurs favorisant la transmission sexuelle du VIH

a) Inventaire des facteurs favorisant

La transmission sexuelle du VIH dépend de nombreux facteurs liés à l'hôte, au virus et à l'environnement qui influent sur l'infectiosité des sujets VIH + et/ou sur la susceptibilité des sujets VIH – (191). Les **facteurs liés à l'hôte** sont nombreux et de nature très diverse (tableau 8). La charge virale constitue le principal d'entre eux et le risque est particulièrement élevé lors de la primo-infection et lorsque l'infection est à un stade avancé (192, 193). Une étude multicentrique visant à déterminer les facteurs qui sous-tendent la dynamique de l'infection par le VIH en Afrique a également mis en exergue le rôle de l'infection par le virus de l'herpès simplex type 2 (facteur favorisant) et de la circoncision (facteur protecteur) (194, 195). Les **facteurs liés au virus** incluent notamment le type de VIH, le phénotype et les co-récepteurs utilisés par le VIH pour pénétrer dans les cellules-cibles. Comme nous l'avons vu au chapitre 3, le VIH-2 est moins transmissible que le VIH-1 (73). De même, la transmissibilité est plus élevée pour le phénotype NSI, macrophages-dépendant et utilisant le co-récepteur CCR5 présent sur les macrophages, comparativement au phénotype SI, lymphocytes T-dépendant,

Tableau 8

Facteurs liés à l'hôte pouvant influencer sur la transmission sexuelle du VIH

Facteurs	Mécanisme		
	concentration du VIH dans les sécrétions génitales	infectiosité (transmission)	susceptibilité (acquisition)
Mutations des récepteurs aux chimiokines	?	?	↓↓↓
Stade terminal de l'infection VIH	↑↑	↑↑↑	-
Primo-infection	↑↑	↑↑	-
Traitement antirétroviral	↓	↓↓	↓?
Infection locale (inflammation ou ulcère vaginal, rectal ou buccal)	↑↑	↑	↑↑
Ectopie cervicale	↑↑	↑?	↑↑
Circoncision	?	↓↓	↓↓
Contraception préservatifs	-	↓↓↓	↓↓↓
contraception hormonale	↑↑	↑↓?	↑↓
spermicide	?	↓?	↑↓
dispositif intra-utérin	?	?	↑↑
Menstruation	?	↑↑	↑
Facteurs diminuant le pH cervico-vaginal	↓?	↓?	↓?
Stimulation immunitaire	↑?	↑	↑
Traumatisme du tractus génital	↑?	↑↑	↑↑
Grossesse	↑↑	↑?	↑?

Source : Traduit de Royce RA, Sena A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997, **336**(15):1072-8.

qui utilise préférentiellement le co-récepteur CXCR4 présent sur les lymphocytes T (196-198). En ce qui concerne les génotypes, une transmissibilité plus élevée a été évoquée pour le CRF01_AE et le sous-type C mais n'a pas été prouvée (76, 80). Enfin, les **facteurs liés à l'environnement** incluent le nombre de partenaires, la fréquence des rapports sexuels, les pratiques sexuelles (rapports anaux, "*dry sex*"), les rapports sexuels non protégés et les rapports sexuels précoces. Ces facteurs sont eux-mêmes influencés par le contexte socioculturel (voyages, faible niveau d'éducation, vulnérabilité des femmes et des jeunes, lévirat), économique (appauvrissement, chômage, dot élevée, coûts et disponibilité des préservatifs), démographique (explosion démographique et proportion de jeunes adultes dans la population, migration, urbanisation) et politique (instabilité politique et guerres) (199, 200).

b) Interactions entre le VIH et les IST

Parmi tous les facteurs impliqués dans la transmission sexuelle du VIH, les IST ont en commun avec le VIH leur mode de transmission, leurs facteurs de risque et les mesures de prévention. La fréquence des IST et le rôle favorisant qu'elles jouent dans la transmission sexuelle du VIH font du contrôle des IST un axe central de la lutte contre le SIDA. L'intégration des programmes de lutte contre le SIDA d'une part et des IST d'autre part a ainsi été précocement recommandée (201). Après avoir été longtemps négligé, le problème des IST a donc connu un regain d'intérêt avec l'émergence et la progression de l'infection par le VIH.

Les IST constituent en effet un problème de Santé Publique majeur, en Afrique subsaharienne notamment. L'OMS estime ainsi à 340 millions le nombre de cas des principales IST curables (syphilis, gonococcie, chlamydiae et trichomonase) survenues en 1999 dont 20 % en Afrique subsaharienne (tableau 9) (202). Leurs complications sont nombreuses et graves chez l'homme (stérilités, prostatites, orchio-épididymites et sténoses urétrales) et surtout chez la femme (stérilités, salpingites, endométrites, pelvipéritonites, abcès tubo-ovariens, cancers du col de l'utérus et grossesses ectopiques). En outre, chez les nouveau-nés, les IST sont responsables de conjonctivites néonatales, cécités, naissances prématurées, hypotrophies, pneumopathies néonatales, septicémies, méningites, syphilis congénitales, herpès néonatal, et contribuent à la mortalité néonatale.

Tableau 9

Incidence estimée des principales IST curables en 1999 chez les adultes de 15 à 49 ans dans le monde et en Afrique subsaharienne (en millions), et part des infections africaines

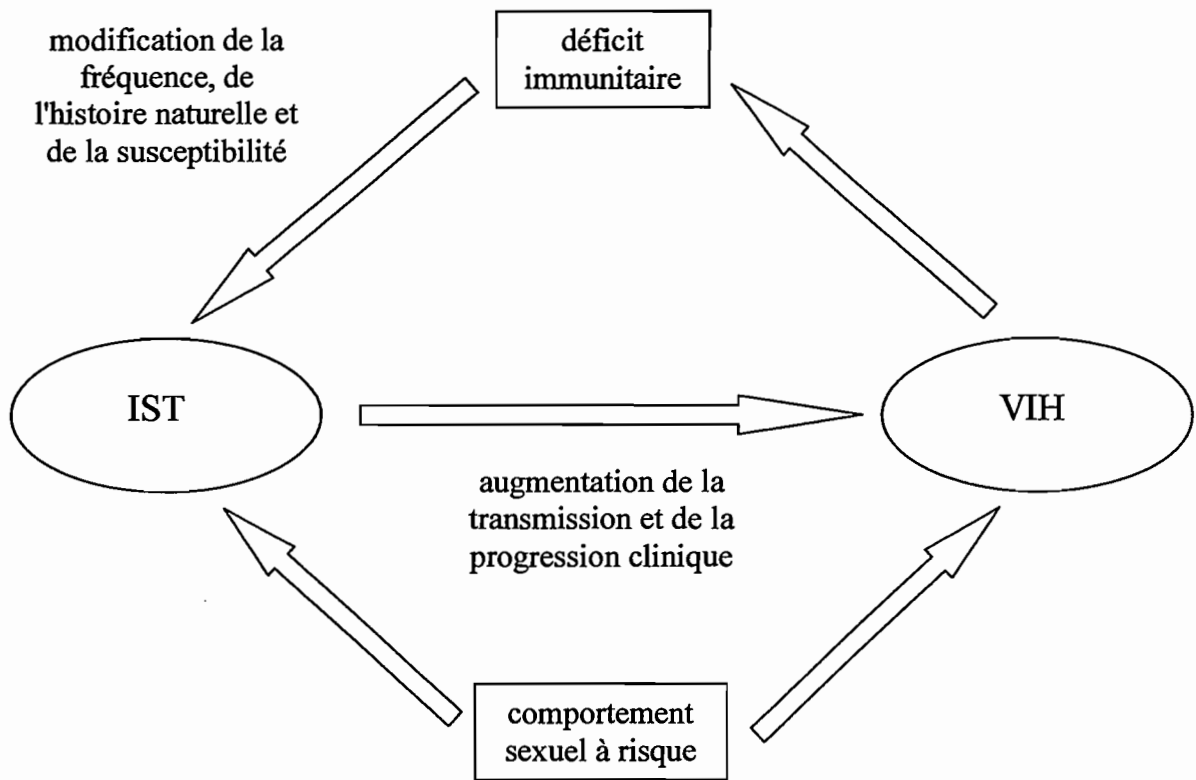
IST	Dans le monde	En Afrique subsaharienne	
	n	n	%*
Syphilis	12	4	33,3
Gonococcie	62	17	27,4
Chlamydiase	92	16	17,4
Trichomonase	174	32	18,4
Total	340	69	20,3

* proportion du total mondial

De nombreuses études épidémiologiques et biologiques ont montré le rôle des IST, ulcérautes ou non, sur l'infectiosité des sujets VIH + et la susceptibilité des sujets VIH – exposés au VIH (203, 204). Les IST favorisent l'afflux de cellules immunitaires dans la filière génitale avec pour double conséquence l'augmentation du portage cervico-vaginal et séminal du VIH chez les sujets VIH + et l'exposition de nombreuses cellules-cibles du VIH chez les sujets VIH –. En outre, les IST ulcérautes augmentent l'infectiosité par les saignements qu'elles favorisent lors des rapports sexuels et la susceptibilité par la rupture de la barrière muqueuse. Le risque serait ainsi augmenté d'un facteur allant de 2 à 5 selon les IST (203). La figure 5 illustre les interactions entre le VIH et les IST.

Figure 5

Interactions entre le VIH et les IST



Source : Traduit de Laga M, Nzila N, Goeman J. The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. *AIDS* 1991, 5(suppl 1):S55-S63.

5.1.2 Mesures de prévention disponibles

La prévention de la transmission sexuelle du VIH et celle des IST sont intimement liées (199, 201). La prévention primaire de l'infection par le VIH correspond ainsi à l'association des préventions primaire et secondaire des IST (205). Rappelons que la prévention primaire s'exerce avant la survenue d'un phénomène morbide dans le but de réduire son incidence. Ce peut être une action individuelle ou collective. Dans le cas de l'infection par le VIH et des IST, il s'agit de la **promotion de l'utilisation des préservatifs**

masculins et féminins, et de comportements sexuels à moindre risque (réduction du nombre de partenaires, fidélité à un seul partenaire, rapports sexuels différés chez les adolescents, actes sexuels sans pénétration et choix d'un partenaire du même âge) (206). La prévention secondaire, quant à elle, vise à limiter l'extension d'un phénomène morbide. Elle repose sur le dépistage aussi précoce que possible du phénomène morbide et, dans le cas des infections transmissibles, sur leur traitement. Ainsi, le **traitement des IST** chez les personnes atteintes limite le risque de contamination des partenaires (prévention secondaire des IST) et de transmission sexuelle du VIH (prévention primaire de l'infection par le VIH). Le traitement systématique des IST chez les partenaires des cas index – que ces partenaires soient symptomatiques ou non – est tout autant nécessaire du fait de la fréquence des infections asymptomatiques, surtout chez les femmes. En outre, le **dépistage volontaire du VIH accompagné d'un conseil pré et post-test** constitue un élément fondamental de la prévention primaire et secondaire de l'infection par le VIH (207). La prévention secondaire de l'infection par le VIH inclut par ailleurs **la prise en charge des personnes infectées** puisque, outre les conseils pour éviter la transmission du VIH aux partenaires, le traitement antirétroviral limite la contagiosité (208). La prévention primaire comme la prévention secondaire nécessitent une **éducation individuelle et collective** (actions d'information, éducation, communication) sur ces infections, leurs facteurs de risque, leurs moyens de prévention et leur traitement. Ces différentes mesures sont d'autant plus efficaces qu'elles sont combinées (209).

Leur faisabilité passe nécessairement par des **services de santé accessibles, acceptables et efficaces** pour lesquels sont indispensables un approvisionnement régulier en médicaments et préservatifs à des prix abordables pour la population, une formation initiale et continue de qualité à la prise en charge de l'infection par le VIH et des IST (notamment par l'approche syndromique basée sur des algorithmes quand l'approche étiologique ne peut être appliquée), une supervision régulière et un équipement de laboratoire minimum. En outre, **les communautés, via les associations notamment, doivent être activement impliquées** tout particulièrement pour les actions d'information, éducation et communication.

Au-delà des mesures sanitaires, la lutte contre l'infection par le VIH et les IST implique des mesures plus générales telles que le développement économique et social, la stabilité démographique et politique, l'amélioration du niveau d'éducation des populations et notamment des filles et la lutte contre la vulnérabilité (femmes, jeunes) (210).

L'impact de la prise en charge des IST sur l'incidence de l'infection par le VIH a été évalué dans une étude de communauté menée à Mwanza en Tanzanie entre 1991 et 1994 (211, 212). Plus précisément, cette étude prospective cherchait à évaluer si l'amélioration de la prise en charge des IST dans les services de soins de santé primaires pouvait réduire la transmission du VIH dans la population générale. Douze communautés ont été appariées par paires puis randomisées, une communauté de chaque paire bénéficiant de l'intervention, l'autre servant de contrôle. Dans chacune d'entre elles, 1000 personnes environ âgées de 15 à 54 ans ont été sélectionnées au hasard par sondage en grappes. L'intervention comprenait la formation du personnel des centres de santé au traitement des IST à l'aide d'algorithmes selon l'approche syndromique, l'approvisionnement régulier des centres de santé en médicaments pour le traitement des IST, des visites de supervision dans les centres de santé, des séances d'éducation pour la santé dans les villages concernant les IST et l'installation d'un centre de référence avec laboratoire permettant le diagnostic étiologique des IST. En outre, les consultations et traitements étaient gratuits. Après 2 ans, les auteurs étaient arrivés à la conclusion que l'intervention avait permis de réduire l'incidence du VIH de 38 % (IC₉₅ % : 15-55 %) malgré un impact relativement faible sur la prévalence des IST (213-215).

Toutefois, une seconde **étude de communauté menée à Rakai en Ouganda** entre 1994 et 1998 a tempéré l'optimisme engendré par l'étude de Mwanza (216). Cette étude cherchait à évaluer l'impact du traitement de masse répété des IST^r sur l'incidence du VIH dans la population générale. Cinquante-six communautés avaient été randomisées en deux bras (un bras bénéficiant de l'intervention et un bras-contrôle) après regroupement en 10 grappes de 4 à 7 communautés contiguës chacune puis stratification des grappes selon la prévalence estimée de l'infection par le VIH. Pour l'analyse, les grappes ont été appariées deux par deux au sein des mêmes strates. Tous les adultes de 15 à 59 ans étaient invités à participer. Le traitement administré à domicile par voie orale en prise unique sous supervision directe à tous les participants du bras d'intervention systématiquement tous les 10 mois comprenait : azithromycine 1 g, ciprofloxacine 250 mg (ou céfixime 400 mg pour les femmes enceintes) et métronidazole 2 g. En cas de besoin, les sujets recevaient 2,4 millions de benzathine benzyl pénicilline par voie intramusculaire. Dans le bras-contrôle, les participants recevaient systématiquement, avec la même périodicité, un traitement de deux jours de mébendazole, multivitamines et supplément en fer et acide folique. Après 20 mois, l'incidence du VIH était similaire dans le groupe "intervention" et dans le groupe "contrôle" (1,5 pour 100 personne-années dans les 2 bras ; RR ajusté : 0,97 ; IC₉₅ % : 0,81-1,16). A l'inverse, la

prévalence des IST avait décru au cours du suivi dans les 2 bras et était significativement plus faible pour certaines IST (syphilis, trichomonase) dans le bras ayant bénéficié de l'intervention (217).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer la discordance des résultats de ces deux études parmi lesquelles une épidémie VIH à un stade plus "mature" auquel les IST joueraient un rôle moindre dans la transmission du VIH, une prévalence des IST curables plus faible (gonococcies, chlamydias) et au contraire une prévalence des infections génitales herpétiques, non curables, plus élevée à Rakai (218-220). En outre, à Rakai, la prise en charge des cas symptomatiques d'IST était limitée entre les phases d'intervention et ces cas symptomatiques pourraient avoir eu plus d'impact sur la transmission du VIH que les cas asymptomatiques (qui étaient traités lors des phases d'intervention contrairement à l'étude de Mwanza). Une différence de couverture par l'intervention entre la population à faible risque et celle à risque élevé, plus mobile, pourrait également avoir joué un rôle non négligeable d'autant que cette population est plus susceptible que la population à faible risque d'avoir réintroduit des IST dans la communauté (218, 221).

En aucune manière, ces résultats ne remettent en cause la nécessité absolue de mettre en œuvre une prise en charge des IST de qualité aussi bien pour la lutte contre l'infection par le VIH que pour celle contre les IST elles-mêmes, la question étant plutôt de déterminer l'intervention optimale. Lorsqu'une intervention à grande échelle dans la population générale n'est pas réalisable (pour des raisons financières par exemple), une intervention ciblée sur des groupes à risque plus élevé comme les prostituées doit, au moins, être instaurée (218, 222-224).

5.1.3 Interventions ciblées sur les prostituées

Les prostituées constituent un maillon capital dans la chaîne de transmission de l'infection par le VIH en Afrique. De nombreux partenaires, de fréquents rapports sexuels non protégés et de fréquentes IST favorisent leur infection par le VIH puis la transmission de celui-ci à leurs partenaires. Sur ce continent, des prévalences d'infection par le VIH de 30 à 75 % sont observées dans cette population (225-233). Leurs clients jouent ensuite le rôle de pont entre ce groupe à prévalence élevée et la population générale à prévalence plus faible par

l'intermédiaire de leurs partenaires régulières avec lesquelles ils n'utilisent que très rarement le préservatif (234, 235). Dès lors, les interventions ciblées sur les prostituées présentent un intérêt pour ces dernières mais aussi pour la population générale (236, 237). L'impact global de ces interventions est surtout observé dans le contexte d'épidémie débutante (238).

Les interventions ciblées sur les prostituées associant l'éducation, la promotion du préservatif, le dépistage régulier et le traitement des IST se sont montrées faisables et efficaces dans différents contextes africains, notamment au Congo (239), au Sénégal (240), au Kenya (229), en Côte d'Ivoire (226, 241) et au Bénin (228). En outre, elles sont d'un bon rapport coût-efficacité et donc beaucoup plus accessibles aux pays à faibles ressources (117, 118). Une enquête récente réalisée au Burkina Faso montre clairement que ces interventions doivent également cibler les femmes qui ne se reconnaissent pas comme prostituées mais offrent néanmoins des prestations sexuelles rémunérées (227). Dans cette enquête, la prévalence du VIH était ainsi plus élevée dans certains groupes de prostituées "clandestines" ou "non professionnelles" (37 à 40 %) que dans un groupe de prostituées "professionnelles" (29 %). Parallèlement, les prostituées "clandestines" semblaient utiliser moins fréquemment les préservatifs que les prostituées "professionnelles".

5.2 Evaluation des besoins d'intervention dans une population de prostituées clandestines

Article correspondant : Laurent C, Seck K, Touré Kane NC, Samb N, Wade A, Liégeois F, Mboup S, Ndoye I, Delaporte E. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections, and risk behaviours in unregistered sex workers in Dakar, Senegal. *Soumis*.

a) Contexte de l'étude

Comme nous l'avons vu précédemment, le Sénégal est un pays à relative faible prévalence d'infection par le VIH (1,8 % en population générale en 1997) et les interventions ciblées sur les prostituées contribuent activement au contrôle de l'épidémie dans ce contexte. La prise en charge des IST chez les prostituées constitue un axe essentiel du PNLS depuis sa

création (242). Pour ce faire, le PNLS a pu s'appuyer sur la législation régissant la prostitution et la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles (annexe 3). En effet, depuis 1969, les prostituées doivent se faire inscrire au fichier sanitaire et social de la prostitution dans un centre de santé agréé, s'y rendre tous les mois pour une visite médicale et présenter leur carnet sanitaire tenu à jour à tout contrôle de police. Dès 1962, la prostitution avait été reconnue comme une activité illégale mais tolérée. En même temps que le contrôle de la profession, la législation avait organisé la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles. Le suivi médico-social mensuel des prostituées enregistrées a vraisemblablement contribué au contrôle des IST et à la faible progression de l'infection par le VIH dans cette population et au-delà dans la population générale (228, 240). La prévalence de l'infection par le VIH chez les prostituées enregistrées de Dakar est ainsi passée de 9,8 à 18,5 % "seulement" de 1990 à 2001, culminant en 1995 à 21 % (à titre indicatif, elle était de 29,8 % à Kaolack et 14,3 % à Mbour en 2001, 24,9 % à Ziguinchor en 2000 et 17,6 % à Saint-Louis en 1999) (18, 240, 243). Dans la même population, de 1990 à 1996, la prévalence de la trichomonase est passée de 46,0 à 15,4 %, celle de la chlamydiae de 12,6 à 7,5 %, celle de la gonococcie de 16,0 à 4,7 % et celle de la syphilis de 29,4 à 20,0 % (240, 244). Si ce système semble efficace, il comporte certaines limites dont sa nature coercitive et l'âge minimum fixé à 21 ans. Cette limite d'âge est d'autant plus dommageable qu'il est primordial d'intervenir dès le début de la prostitution pour prévenir l'infection par le VIH et les autres IST chez ces femmes et rompre la chaîne de transmission. En outre, certaines femmes offrant des prestations sexuelles rémunérées ne sont pas enregistrées, volontairement ou non, et ne bénéficient pas de prise en charge. Ces prostituées, qui se situent en dehors du cadre légal, constituent le groupe des "prostituées clandestines".

Les prostituées clandestines posent des problèmes spécifiques en termes de Santé Publique. Elles ne bénéficient pas comme les prostituées enregistrées des actions d'éducation sur les IST et l'infection par le VIH, et leur risque de contamination pourrait être encore plus élevé (moindre utilisation des préservatifs ?). En outre, à ce jour, elles participent à la propagation de ces infections, sans aucun contrôle médical. La définition d'une intervention adaptée à cette population nécessite des informations qui n'étaient pas disponibles avant l'enquête présentée ci-dessous : ses caractéristiques socio-démographiques (origine géographique et socio-économique), ses connaissances sur l'infection par le VIH et les IST, ses comportements sexuels et prophylactiques, ses modes actuels de prise en charge des IST, son degré d'infection par le VIH et les IST... Selon des estimations, les prostituées

clandestines représenteraient au Sénégal les deux tiers de l'ensemble des prostituées (245, 246). Après la prise en charge des prostituées enregistrées, celle des prostituées clandestines apparaissait comme l'indispensable étape suivante d'un même axe dans la lutte contre les IST et l'infection par le VIH. Dans cette perspective, l'objectif de notre enquête était de fournir les informations nécessaires au développement de stratégies préventives adaptées à cette population.

b) Article : “*Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections, and risk behaviours in unregistered sex workers in Dakar, Senegal*”.

Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections, and risk behaviours in Unregistered Sex Workers in Dakar, Senegal

Running head: HIV/STI in unregistered sex workers

Christian Laurent^a, Karim Seck^b, Ndeye Coumba Touré Kane^c, Ngoné Samb^d, Abdoulaye Wade^b, Florian Liégeois^a, Souleymane Mboup^c, Ibrahima Ndoeye^b, and Eric Delaporte^a.

^a Institut de Recherche pour le Développement (IRD - UR 36) and Department of International Health, University of Montpellier, France.

^b National AIDS Program, Dakar, Senegal.

^c Bacteriology-virology Laboratory, Le Dantec University Teaching Hospital, Dakar, Senegal.

^d Institut d'Hygiène Social, Dakar, Senegal.

Word count: abstract: 251 text: 2980

Corresponding author: Eric Delaporte
IRD – UR 36
911, avenue Agropolis
BP 64501
34394 Montpellier cedex 5
France
Phone: +33 (0)4 67 41 61 56
Fax: +33 (0)4 67 41 61 46
E.mail: Eric.Delaporte@mpl.ird.fr

Abstract

Objectives: To estimate the prevalence rates of HIV and other sexually transmitted infections (STI) among unregistered sex workers, and to describe their sociodemographic characteristics and sexual behaviours, and the reasons why they were not officially registered as sex workers, in order to design specific public health intervention.

Methods: A one-stage cluster-sample survey was conducted in Dakar in 2000. Unregistered sex workers were interviewed in randomly selected establishments (official and clandestine bars, brothels and nightclubs), and blood, endocervical and vaginal samples were collected for laboratory diagnosis.

Results: A total of 390 women with a median age of 29 years were recruited. One-seventh of them were below the legal age for prostitution in Senegal (21 years). The median length of prostitution was 24 months and 73.5% of the women stated regular prostitution. Three-quarters of the women were found to have markers for at least one infection. The prevalence rates were as follows: HIV-1, 6.0%; HIV-2, 3.6%; HIV-1+2, 0.4%; syphilis, 23.8%; gonorrhea, 22.0%; chlamydial infection, 20.0%; trichomoniasis, 22.4%; candidiasis, 19.0%; and bacterial vaginosis, 28.8%. The main reported reason for non registration was ignorance of the legal system and its procedures (19.4%); 18.9% of the women refused to register. One-third of the women reported that their clients used condoms inconsistently or never.

Conclusion: This survey suggests that a multidimensional public health response is needed in Senegal, comprising legal information, downwards revision of the legal age for prostitution, and specific medical follow-up based on education, condom promotion and management of STI for non registered sex workers.

Key words: Human immunodeficiency virus, sexually transmitted infections, female sex workers, public health.

Introduction

Commercial sex plays a central role in epidemics of sexually transmitted infections (STI), including HIV, in disseminating these infections among the general population via the clients of female sex workers [1]. HIV/STI control programs therefore often target these women. Public health interventions combining condom promotion and STI treatment are considered cost-effective in this setting [2,3], especially when the global HIV seroprevalence is low [4]. Higher HIV seroprevalence rates and lower condom use can be found in nonprofessional than in professional sex workers, emphasising the need to consider both women in any HIV/STI control programs based on a comprehensive situation analysis [5].

In Senegal, a West African country, the HIV seroprevalence remains low (about 1.8%) in the general adult population [6]. The control of STI among female sex workers has been a major government concern for many years [7]. Since 1969, prostitution has been officially tolerated among women over 21 years of age, who must be registered and attend specific dispensaries for monthly medical visits that include a genital examination, laboratory tests, counselling and condom delivery. The efficacy of this system is though to have contributed to the slow increase in HIV seroprevalence and to a reduction in other STI [8,9]. However, many female sex workers remain outside this system, deliberately or through ignorance. In particular, women below the legal age for prostitution, many of whom start as early as 15 or 16 years of age, cannot register and are therefore deprived of specific medical follow-up. The other, probably numerous, reasons for non registration remain to be studied. These unregistered sex workers in Senegal therefore might have a higher risk of acquiring HIV/STI than registered sex workers and their management represents the next step for the control of HIV epidemic [10].

In order to characterise this population before designing specific public health intervention, we conducted an epidemiological survey of HIV and other STI prevalence rates, and also studied sociodemographic characteristics, sexual behaviour, and the reasons for non registration.

Methods

Study design

This cross-sectional survey was conducted in Dakar, the capital of Senegal, and its suburbs between January and September 2000. Women were recruited in official and clandestine bars (the latter having no licence are illegal in contrast to the former), brothels (illegal) and nightclubs. Given the clandestine nature of the activity studied, we chose a one-stage cluster sampling method which does not require sampling frames that list all the individuals [11,12]. Clusters corresponded to the establishments in which subjects were enrolled. A census of these establishments was first carried out on the basis of the field knowledge of two welfare assistants who had each worked with Dakar female sex workers for more than 25 years, and information provided by local physicians, female sex workers and police. The required number of clusters was calculated as: $C = (p \times [1-p] \times D) / (s^2 \times b)$ where $D = 1 + (b-1) \times \rho$, and p is the estimated proportion of the main variable of interest, D is its estimated design effect, b is its estimated average number of responses achieved per cluster, ρ is its estimated rate of homogeneity, and s is the desired standard error [12]. This survey focused on HIV/STI prevalence rates. It was estimated that p would be 0.3, b 5 and ρ 0.1; the required precision was 5 percent, and s was therefore given a value of 0.025. The estimate of p was based on known HIV/STI prevalence rates among registered female sex workers in Dakar (20.0% maximum) and increased since higher prevalences were expected in unregistered sex workers [8,13]. The estimate of b was based on our knowledge of the field, and ρ was based on published data [12]. Thus 94 clusters were necessary. The establishments were then selected by simple random sampling out of the 183 establishments registered. After giving their written informed consent, all unregistered sex workers present in the selected establishments at the time of team visits were enrolled. The Senegalese national ethics committee approved the study.

Data collection

The field team included interviewers, physicians, laboratory technicians, welfare assistants (two of each) and female sex workers' peer leaders. The welfare assistants, laboratory technicians, one physician and one interviewer were already involved either in the management of the registered female sex workers in Dakar and/or in social activities for female sex workers. Sociodemographic data were collected on a standard questionnaire, together with information on paid sexual activity, knowledge of STI/HIV infection,

prophylactic behaviour, medical history, and the acceptability of public health intervention. The questionnaire was developed in conjunction with the field team and other medical and social personnel familiar with female sex workers including a sociologist, and then tested in a random sample of female sex workers. The interviewers were trained to the use of the questionnaire, and the interviewer and physician unfamiliar with female sex workers were trained about behaviours towards these women. Female sex workers' peer leaders were in charge to get in touch with unregistered sex workers. Empiric treatment for suspected STI was given immediately after the medical examination, during which blood, endocervical and vaginal samples were collected anonymously for laboratory diagnosis.

In general, the visits took place in the evening or at night, in the relevant establishments. However, when possible, the examinations and interviews took place at a neighbouring general dispensary or at the specific dispensary where all registered female sex workers in the Dakar region are monitored. Laboratory results were available one week after sampling; additional treatment for STI was given when necessary, and women found to be HIV-seropositive were referred to the national antiretroviral program after notification of their status by the well-trained welfare assistants [14]. Counselling was systematically provided, and condoms were offered to every participant.

Laboratory procedures

Direct microscopic examination of vaginal smears was performed to detect *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans*. In addition, *C. albicans* was also systematically detected by culture on Sabouraud medium. The diagnosis of bacterial vaginosis was based on the vaginal pH, the KOH test and Gram staining. *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* were detected in endocervical specimens by a PCR-based method (Roche, Basel, Switzerland). Genital ulcers were sampled and cultured for *Haemophilus ducreyi* on Mueller-Hinton medium enriched with horse blood. Serologic tests for syphilis included the Rapid Plasma Reagin (RPR, Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) and *Treponema pallidum* Hemagglutination (TPHA, Sanofi Pasteur, Chaska, Minnesota, USA). Serologic screening for HIV was based on an enzyme-linked immunosorbent assay (EIA, Innostest, Innogenetics, Ghent, Belgium). All positive samples were confirmed and typed (HIV-1 or 2) using a line immunoassay (Innolia HIV-1+2, Innogenetics, Ghent, Belgium).

Statistical analysis

Data were entered and checked using EPI-INFO 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA), and analysed with STATA Release 7.0 software (STATA Corporation, College Station, Texas, USA). The analysis took into account the cluster design by use of specific formulae for survey (SVY commands of the STATA 7.0 software), and the design effect was computed. Due to design effect, the confidence intervals (CI) in cluster-sample surveys are expected to be larger than in simple random surveys since individuals belonging to the same clusters have often similar characteristics. As the actual proportion of included/recorded establishments differed substantially between bars, brothels and nightclubs, observations were weighted. Qualitative variables were expressed as percentages and 95% confidence intervals. Continuous variables were expressed as mean when the distribution was normal, and otherwise as median and interquartile range (IQR).

Results

Study population

Three hundred ninety women were recruited in 80 establishments. Table 1 summarises their characteristics. They were predominantly young. Sixty-four women (14.6%) were even below the legal age for prostitution in Senegal (21 years). Almost all the women were Senegalese; the remainder originated from various other West African countries (Guinea, Cap Verde, Gambia, Guinea-Bissau, Mauritania, Mali, Liberia, Nigeria and Chad). Unmarried, poorly educated and otherwise unemployed women predominated. Most women started prostitution recently. Overall, three-quarters of the women stated regular prostitution. Most reported few clients in the previous 7-day period.

Prevalence of sexually transmitted infections, including HIV, and other reproductive tract infections

The STI prevalence rates were high (table 2). Overall, 39 women were HIV-seropositive (10.0%; CI, 6.0-14.0%). Serologic evidence of active syphilis (RPR+ and TPHA+) was found in 23.8% of the women. Likewise, a candidiasis was detected in 69 women (19.0%; CI, 14.8-23.1%) and a bacterial vaginosis in 109 women (28.8%; CI, 22.2-35.3%). Up to 73.5% of the women (CI, 65.4-81.6%) had markers of at least one infection. The median number of markers per woman was one (IQR, 0-2). One hundred eleven women (31.7%) had either

gonococcal and/or chlamydial cervicitis, of whom 32.5% had both organisms; 195 women (53.9%) had vaginitis, due to two organisms in 26.5% of them (trichomoniasis and/or candidiasis and/or bacterial vaginosis) and to three organisms in 1.8%. *H. ducreyi* was not detected in the only woman who had genital ulceration on physical examination. Only two of the 39 HIV-seropositive women knew they were infected.

Reasons for non-registration

Fifty-one women (13.6%) had been officially registered in the past; of these, 37.7% said they had temporarily stopped prostitution and had not yet re-registered. The most commonly cited reasons for non registration by the whole study population were ignorance of the legal system or its procedures, the delayed time taken to register, a lack of identity papers, rejection of the official system (by the woman or her partner), and a desire for discretion (table 3).

Knowledge of STI/HIV and prophylactic behaviour

Nearly all the women (95.7%) had heard about AIDS, but few felt they were at a high risk of acquiring HIV (n=97; 23.8%) or other STI (n=146; 36.5%). Among the women who considered themselves vulnerable to HIV or other STI, 60.5 and 61.2%, respectively, attributed their vulnerability to prostitution, while 23.9 and 31.1%, respectively, attributed it to either inconsistent condom use or condom fragility. On the other hand, among the women who did not feel vulnerable to HIV (n=170; 43.3%) or other STI (n=178; 44.6%), 74.0 and 74.6%, respectively, said they felt protected by condom use. Twenty-six percent of the women did not mention heterosexual intercourse as a risk factor for HIV transmission, and 23.0% did not mention condom use as a preventive measure.

Thirty percent of the women reported they used condoms with their clients either inconsistently (16.4%) or never (13.9%) and this was supported by the ratio between the stated number of condoms used and the stated number of clients over the previous 7 days (less than one in 34.8% of women). Only 17.3% of the women stated they used condoms systematically with their regular boyfriend.

Acceptability of public health intervention

All but two of the women agreed to regular medical follow-up, and 23.4% of these said they would like to register with the authorities. When asked where they would like this follow-up to take place, 43.8% of women spontaneously cited the same dispensary as registered female

sex workers, and 15.7% another medical facility; 38.4% reported no preference. When specifically asked, 88.4% said they would be willing to be monitored at the same dispensary as registered female sex workers, and 86.6% said they would accept another dispensary. The main reason for refusing to come to the same dispensary as registered female sex workers was the distance (56.8%) while the risk of stigmatisation accounted for only 7.0%. Among the women who said they would refuse to come to another dispensary, 71.2% preferred the dispensary used by registered female sex workers.

To evaluate the validity of such a surprising preference for the dispensary used by registered female sex workers, we examined the facilities currently used by these women for STI episodes: 30.6% reported going to general dispensaries, 25.4% to hospitals, and only 6.8% to the same dispensary as registered female sex workers. The choice was based on acquaintance/confidence in 33.1% of cases, proximity in 18.0%, and competence in 17.6%.

Almost all the women (95.8%) agreed to monthly medical follow-up. However, it is noteworthy that only 17.7% of the women came to get their laboratory results and necessary treatment in this survey.

Discussion

The definition of female sex workers is often difficult in contexts where payment for sex is common. Most relevant studies have relied on women's description of themselves as sex workers. In this survey, we included all unregistered women who stated they had relationships with multiple casual partners for a negotiated payment, irrespective of whether they considered themselves as sex workers. This resulted in the selection of women with a different pattern of exposure to that observed in other studies, notably with a shorter total length of prostitution and fewer clients per unit time [15-18]. Also, we recruited women in establishments known to harbour sex workers, namely bars, brothels and nightclubs. The women thus recruited may not be representative of the overall population of unregistered sex workers, as they have more opportunities to meet potential clients than do home-based female sex workers for example.

Prevalence estimates and other information were obtained in a cluster-sample survey approach, given the impossibility of identifying all candidate unregistered sex workers. This design is particularly appropriate for this setting, which is frequent in developing countries and clandestine populations [11,12]. The lower precision of this approach was counterbalanced by the use of appropriate formulae for sample-size determination and statistical analyses. However, precision also depends of the estimates used for sample-size determination. In retrospect, our estimates were in keeping with the situation actually observed. As regards the HIV seroprevalence estimate (our main objective), an average of 4.8 women with laboratory result per cluster were obtained (5 expected) and the design effect was 1.75 (1.40 expected). As a result, the precision of 5% required for the HIV seroprevalence estimate was reached, as for numerous other variables, and almost all the other variables were within 10% of precision.

The validity of answers obtained with questionnaires is debatable, as it is well known that female sex workers tend to lie and to comply with interviewers' expectations. However, a Gambian study, in which most of the female sex workers were Senegalese, found that the accuracy of their statements depended on the topic [16]. For example, condom use was stated more accurately than the price per client. The accuracy of the answers to our survey was probably adequate for an epidemiological study, but the answers must be interpreted with care and the data should be considered indicative only.

Compared with recent data on registered female sex workers in Dakar, the HIV seroprevalence was significantly lower in these unregistered sex workers (10.0%; CI, 6.0-14.0%; versus 18.9%; CI, 16.5-21.5%) [19]. Likewise, although insignificant, the prevalence of chlamydial infection was lower (20.0%; CI, 13.7-26.2%; versus 28.5%; CI, 25.3-32.0%) [20] in unregistered sex workers. In contrast, laboratory tests showed a significant higher prevalence of syphilis (23.8%; CI, 16.2-31.5%; versus 11.1%; CI, 9.2-13.3%) [19] and an insignificant higher prevalence of trichomoniasis (22.4%; CI, 17.5-27.4%; versus 15.4%; CI, 13.2-17.8%) [8] in our unregistered sex workers. Also, the prevalence of gonorrhea was much higher in unregistered sex workers (22.0%; CI, 15.0-29.0%; versus 6.7%; CI, 4.9-8.8%) [20] but the PCR-based method used for diagnosis in our study was more sensitive than microscopic examination and culture used in registered sex workers. The lower HIV seroprevalence could be due to lower exposure, with a shorter time in prostitution (means, 3.3 years versus 5.8 years) and fewer clients (means, 1.8 versus 5.0 per week), which were not

counterbalanced by lower condom use (65.2% versus 84.0%) or slightly higher STI prevalence rates [21]. The women's mean age was similar in the two populations (30.1 years and 31.7 years) and thus does not explain any either the difference.

Even this relatively low HIV seroprevalence in a population of female sex workers [5,9,15,18,22-26] is more than five times higher than that in the general population. A recent survey of clients of female sex workers in Dakar showed the role of the former in spreading HIV infection, initially to their steady partners, with whom they had unprotected relationships (Gomes E, Service National des Grandes Endémies, Senegal, unpublished data). In this and our survey, condoms were not used in a substantial proportion of contacts. Regular partners of female sex workers are also highly susceptible to HIV infection through unprotected relationships.

Surprisingly, women under 21 years of age accounted for only 14.6% of the study population, and as few as 4 of these women mentioned the legal age limit for prostitution as the reason for non registration. Thus, this legislation does not appear to be the main obstacle to registration, although it should not be overlooked. Besides age, the conditions for registration include presentation of identity card for Senegalese or passport for foreigners but welfare assistants help the self-willed women to get it if necessary. Our survey showed that the reasons for non registration are multifactorial, ranging from a lack of knowledge of the legal system to simple refusal.

Given the high prevalence of HIV infection and other STI among these unregistered sex workers, and the fact that two-thirds have a frequent sexual work and one-third only rarely use condoms, these women should be targeted by a multidimensional public health campaign. First, information on Senegalese law and its procedures should be provided on the ground, and women seeking to register should be helped to do so. Second, the legal age limit for registration should be abolished or at least revised downwards (the legal age of majority in Senegal was reduced from 21 to 18 in 1999). Third, as some women will nonetheless continue to refuse to be registered, they should be offered specific follow-up including education, condom promotion and management of STI by trained multidisciplinary teams of medical personnel and social workers. This could be conducted either at the dispensary used by registered female sex workers and at another dispensary located in the suburbs, independently of the registration. The acceptability and feasibility of such an intervention must be

determined by specific operational research, despite the stated agreement by most of the women studied here.

Acknowledgements

The authors thank Marie Cissé Thioye, Marième Soumaré, Khady Gueye, Michel Birame Basse, Doudou Sene, Pape Menoumbé Ndiaye and the female sex workers' peer leaders for their contribution to the field work. This work was supported by a grant of the French national agency for AIDS research (ANRS). Christian Laurent was the recipient of a doctoral fellowship from ANRS.

References

1. Lowndes CM, Alary M, Gnintoungbé CAB, *et al.* **Management of sexually transmitted diseases and HIV prevention in men at high risk: targeting clients and non-paying sexual partners of female sex workers in Benin.** *AIDS* 2000, **14**:2523-2534.
2. Marseille E, Hofmann PB, Kahn JG. **HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa.** *Lancet* 2002, **359**:1851-1856.
3. Creese A, Floyd K, Alban A, *et al.* **Cost-effectiveness of HIV/AIDS interventions in Africa: a systematic review of the evidence.** *Lancet* 2002, **359**:1635-1642.
4. Robinson NJ, Mulder D, Auvert B, Whitworth J, Hayes R. **Type of partnership and heterosexual spread of HIV infection in rural Uganda: results from simulation modelling.** *Int J STD AIDS* 1999, **10**:718-725.
5. Nagot N, Ouangré A, Ouedraogo A, *et al.* **Spectrum of commercial sex activity in Burkina Faso: classification model and risk of exposure to HIV.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **29**:517-521.
6. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic, June 2000. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. Geneva, 2000.
7. Diop W. **From government policy to community-based communication strategies in Africa: lessons from Senegal and Uganda.** *J Health Com* 2000, **5**(suppl):113-117.
8. Meda N, Ndoeye I, Mboup S, *et al.* **Low and stable HIV infection rates in Senegal: natural course of the epidemic or evidence for success of prevention?** *AIDS* 1999, **13**:1397-1405.
9. Alary M, Mukenge-Tshibaka L, Bernier F, *et al.* **Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999.** *AIDS* 2002, **16**:463-470.
10. Schim van der Loeff M, Corrah T, Whittle HC. **Low and stable HIV infection rates in Senegal? [letter].** *AIDS* 2000, **14**:1276-1277.
11. Levy P, Lemeshow S. *Sampling of populations. Methods and applications.* 3rd edition. New York: John Wiley & Sons; 1999.
12. Bennett S, Woods T, Liyanage W, Smith D. **A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries.** *World Health Stat Quart* 1991, **44**:98-106.
13. Comité National de Prévention du SIDA, Sénégal. Bulletin épidémiologique HIV N°7 (french). 1999, 36p.

14. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, *et al.* **The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study.** *AIDS* 2002, **16**:1363-1370.
15. Morison L, Weiss HA, Buvé A, *et al.* **Commercial sex and the spread of HIV in four cities in sub-Saharan Africa.** *AIDS* 2001, **15**(suppl 4):S61-S69.
16. Pickering H, Todd J, Dunn D, *et al.* **Prostitutes and their clients: a Gambian survey.** *Soc Sci Med* 1992, **34**:75-88.
17. Nzila N, Laga M, Thiam MA, *et al.* **HIV and other sexually transmitted diseases among female prostitutes in Kinshasa.** *AIDS* 1991, **5**:715-721.
18. Esu-Williams E, Mulanga-Kabeya C, Takena H, *et al.* **Seroprevalence of HIV-1, HIV-2, and HIV-1 group O in Nigeria: evidence for a growing increase of HIV infection.** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, **16**:204-210.
19. Conseil National de Lutte contre le SIDA, Sénégal. Bulletin épidémiologique N°9 de surveillance du VIH/SIDA (french). 2002, 41p.
20. Sturm-Ramirez K, Brumblay H, Diop K, *et al.* **Molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* infection in high-risk women in Senegal, West Africa.** *J Clin Microbiol* 2000, **38**:138-145.
21. Ndoye I, Mboup S, De Schryver A, *et al.* **Diagnosis of sexually transmitted infections in female prostitutes in Dakar, Senegal.** *Sex Transm Infect* 1998, **74**(suppl 1):S112-S117.
22. Ghys PD, Diallo MO, Ettiègne-Traoré V, *et al.* **Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1991-1998.** *AIDS* 2002, **16**:251-258.
23. Baeten JM, Richardson BA, Martin HL, *et al.* **Trends in HIV-1 incidence in a cohort of prostitutes in Kenya: implications for HIV-1 vaccine efficacy trials.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, **24**:458-464.
24. Mulanga-Kabeya C, Morel E, Patrel D, *et al.* **Prevalence and risk assessment for sexually transmitted infections in pregnant women and female sex workers in Mali: is syndromic approach suitable for screening?** *Sex Transm Infect* 1999, **75**:358-359.
25. Asamoah-Adu C, Khonde N, Avorkliah M, *et al.* **HIV infection among sex workers in Accra: need to target new recruits entering the trade.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, **28**:358-366.
26. Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Edidi B, *et al.* **Evidence of stable HIV seroprevalences in selected populations in the Democratic Republic of the Congo.** *AIDS* 1998, **12**:905-910.

Table 1. Characteristics of the 390 unregistered sex workers: Dakar, Senegal, 2000.

Characteristic	Value
Age: years [median (IQR)]	29 (23-36)
Senegalese [n (%)]	374 (96.7)
Marital status [n (%)]	
married	49 (14.6)
single	142 (34.5)
divorced	176 (44.6)
widowed	23 (6.3)
Level of education [n (%)]	
never schooled	163 (42.9)
primary school	160 (40.6)
secondary school	67 (16.5)
Other source of income [n (%)]	105 (28.0)
Length of prostitution: months [median (IQR)]	24 (7-60)
Frequency of prostitution [n (%)]	
every day	61 (14.8)
every week	192 (47.0)
every month	42 (11.7)
“occasionally”	93 (26.5)
Number of clients per week [median (IQR)]	1 (0-3)

IQR, interquartile range.

Table 2. Prevalence of sexually transmitted infections among unregistered sex workers: Dakar, Senegal, 2000.

STI	n/N	%	95% CI	Design effect
HIV infection				
HIV-1	23/386	6.0	2.8-9.1	1.73
HIV-2	14/386	3.6	1.6-5.7	1.18
HIV-1+2	2/386	0.4	0-1.1	0.98
Syphilis	93/386	23.8	16.2-31.5	3.13
Gonorrhea	76/346	22.0	15.0-29.0	2.49
Chlamydial infection	71/346	20.0	13.7-26.2	2.10
Trichomoniasis	75/353	22.4	17.5-27.4	1.25

CI, confidence interval.

Table 3. Reasons for non-registration among 375 unregistered sex workers: Dakar, Senegal, 2000.

Reported reasons	n	%	95% CI	Design effect
Ignorance of legal system	77	19.4	13.9-24.9	1.81
Delayed registration	64	17.0	12.4-21.6	1.42
Lack of identity papers	43	10.2	5.2-15.2	2.55
Refusal	37	9.9	6.2-13.5	1.41
Discretion	30	9.0	4.7-13.2	2.09
Occasional prostitution	32	7.9	4.9-10.9	1.16
Other medical follow-up	19	6.0	1.7-10.3	3.06
Lack of perceived interest	18	5.8	1.6-9.9	2.95
Others	41	10.9	6.8-15.0	1.64
Don't know	15	4.3	2.4-6.2	0.81

CI, confidence interval.

5.3 Réflexions méthodologiques

5.3.1 Représentativité de l'échantillon

Dans cette enquête, un **biais de sélection** a pu se produire à trois niveaux (96, 181). La première source de biais potentiel tient au choix des lieux de recrutements. **Les prostituées ont été recrutées dans des établissements ayant un lien fort et connu avec la prostitution** : les bars officiels et clandestins, les maisons closes et les boîtes de nuit. Or, des femmes proposent également des prestations sexuelles rémunérées, occasionnellement ou non, dans d'autres lieux tels que les rues, les gares, les abords des cinémas, les restaurants, les hôtels ou, de façon beaucoup moins visible, à domicile. En fait, par pragmatisme, notre choix a été guidé par la difficulté de faire adhérer ces femmes à l'enquête. Toutefois, ce risque de biais de recrutement semble faible car la grande majorité des prostituées sont excessivement mobiles et cherchent les clients dans différents lieux comme l'ont montré des enquêtes ethnographiques réalisées à Dakar (246, 247). Cette mobilité des prostituées a également été rapportée dans d'autres pays d'Afrique de l'Ouest (227, 231) et confirmée par nos observations (tableau 10). A titre d'exemple, parmi les prostituées clandestines recrutées pour notre enquête dans les bars officiels, 22,7 % racolaient également les clients dans des hôtels et 25,4 % les attendaient directement à domicile.

La seconde source de biais potentiel tient au fait que **dans certains établissements sélectionnés, aucune prostituée n'a été recrutée**. Les établissements ont été sélectionnés par sondage aléatoire simple dans une liste exhaustive établie en 1999 (183 établissements recensés). Le nombre d'établissements nécessaires avait été estimé à 94 et arrondi à 100. En réalité, les sujets ont été recrutés dans 80 établissements seulement. L'absence de recrutement dans les 20 établissements restant s'explique par la fermeture de certains établissements entre le recensement effectué en 1999 et l'enquête de 2000, et par l'absence de prostituées clandestines dans d'autres établissements au moment de l'enquête. Ce problème concernait essentiellement les bars officiels et clandestins. L'analyse a été pondérée pour pallier les différences de fractions de sondage (établissements recensés / établissements "enquêtés") entre les quatre catégories d'établissements.

Enfin, la troisième source de biais potentiel tient au **refus de participation**. Celui-ci a été estimé à moins de 10 % ce qui semble acceptable dans ce contexte. Dans cette population clandestine, aucune information n'est disponible sur les femmes ayant refusé de participer et nous n'avons donc pas pu les comparer aux femmes enquêtées. Vu le faible taux de refus et la taille conséquente de notre échantillon, les refus de participation n'ont vraisemblablement pas biaisé nos résultats.

Au total, la représentativité de notre échantillon semble correcte et les résultats de l'enquête semblent pouvoir être étendus à l'ensemble des prostituées clandestines de la région de Dakar.

Tableau 10

Lieux de racolage des prostituées clandestines en fonction de leur établissement de recrutement dans l'enquête : Dakar, Sénégal, 2000.

Catégories de prostituées	Lieux de racolage des prostituées clandestines (%)						
	Bars officiels	Bars clandestins	Boîtes de nuit	Maisons closes	Hôtels	Rues	Domicile
Prostituées des bars officiels	96,8	1,6	38,4	7,6	22,7	7,6	25,4
Prostituées des bars clandestins	22,6	97,8	12,9	23,7	5,4	5,4	39,8
Prostituées des boîtes de nuit	75,0	4,4	95,6	4,4	32,4	10,3	7,4
Prostituées des maisons closes	50,0	10,0	32,5	85,0	15,0	5,0	22,5

5.3.2 Le sondage en grappes

Le choix du sondage en grappes pour cette enquête a été guidé par un souci de **faisabilité**. Il n'était évidemment pas possible d'établir une liste exhaustive des prostituées clandestines de toute la région de Dakar dans laquelle un échantillon aurait pu être tiré au sort. Dans ce contexte, l'élaboration d'une liste des établissements visés était plus réaliste.

L'inconvénient majeur du sondage en grappes tient à sa **moindre précision** liée à l'homogénéité des individus fréquentant les mêmes lieux (181, 248). L'effet de grappe, supérieur à 1 pour la grande majorité des variables de notre enquête, confirmait cette homogénéité attendue (tableaux 11 à 13). Pour compenser ce déficit de précision, le **calcul de la taille de l'échantillon** nécessaire doit tenir compte du schéma d'étude à l'aide des formules appropriées (248, 249). Dans cette enquête, nous avons utilisé celle de Bennett *et al* :

$$\text{où} \quad C = \frac{p \times (1-p) \times D}{s^2 \times b}$$

$$\text{et} \quad D = 1 + (b-1) \times \text{roh}$$

p est la proportion estimée de la variable d'intérêt principal

D est son effet de grappe estimé

b est le nombre moyen estimé de réponses par grappe pour cette variable

roh est son taux d'homogénéité estimé

s est l'erreur standard voulue

Ces éléments doivent être estimés le plus exactement possible puisque la précision des résultats en dépend. Dans cette enquête, nous nous sommes focalisés sur les prévalences de l'infection par le VIH et des autres IST dont l'estimation constituait notre objectif principal. Nous avons estimé p à 30 %, b à 5, roh à 0,1 et, voulant une précision de 5 %, avons attribué la valeur 0,025 à s. L'estimation de p était basée sur les prévalences de l'infection par le VIH et des autres IST chez les prostituées enregistrées de Dakar (19,1 % pour le VIH et 19,7 % pour la syphilis en 1997 (250), 15,4 % pour la trichomoniose, 7,5 % pour la chlamydiae et 4,7 % pour la gonococcie en 1996 (240)) et augmentée dans la mesure où des prévalences plus élevées étaient attendues chez les prostituées "clandestines". L'estimation de b était basée

sur notre connaissance du terrain et celle de roh sur la littérature (249). Ainsi, un total de 94 établissements était jugé nécessaire. Les différentes valeurs d'effet de grappe obtenues (de 0,34 à 16,0 ; données non montrées) soulignent la nécessité de tenir compte de l'effet de grappe estimé pour la variable d'intérêt principal dans le calcul du nombre de grappes nécessaires.

De même, les différentes valeurs d'effet de grappe obtenues montrent la nécessité **d'analyser les données issues d'un sondage en grappes à l'aide des formules appropriées** pour éviter de surestimer la précision et de conclure à tort. Le tableau 13 montre ainsi les intervalles de confiance des prévalences de l'infection par le VIH et des autres IST calculés successivement avec et sans prise en compte du schéma d'étude. Pour la candidose dont l'effet de grappe est égal à 1, les intervalles de confiance calculés selon les deux méthodes sont identiques, à la différence des autres IST dont les effets grappe sont supérieurs à 1. Ainsi, la comparaison des prévalences de la chlamydiae et de la trichomoniose chez les prostituées clandestines et les prostituées enregistrées aboutit-elle à une conclusion différente selon que l'on prend en compte ou non le schéma d'étude chez les prostituées clandestines ; ces prévalences apparaissent significativement différentes entre les deux populations dans un cas (non prise en compte du schéma d'étude) et non significativement différentes dans l'autre (prise en compte du schéma d'étude). Les formules du sondage en grappes sont plus complexes que celles du sondage aléatoire simple puisque les premières tiennent compte à la fois de la variance inter-grappes et de la variance intra-grappes, mais la disponibilité de logiciels statistiques adaptés comme Stata facilite l'analyse rationnelle des données issues d'un sondage en grappes (248).

Tableau 11

Caractéristiques socio-démographiques des prostituées clandestines de Dakar en 2000

Caractéristique	n	%	IC 95 %	Effet de grappe
Age < 21 ans	64	14,6	9,8-19,4	1,81
Nationalité sénégalaise	374	96,7	95,0-98,4	0,89
Statut marital				
mariée monogame	29	8,7	2,8-14,7	4,36
mariée polygame	20	5,9	0,7-11,1	4,79
célibataire	142	34,5	28,0-40,9	1,81
divorcée	176	44,6	36,4-52,8	2,68
veuve	23	6,3	3,9-8,7	0,96
Niveau d'éducation				
jamais scolarisée	163	42,9	36,6-49,1	1,57
école primaire	160	40,6	35,0-46,2	1,28
école secondaire	66	16,3	12,5-20,1	1,04
université	1	0,3	0-0,9	1,11
Autre source de revenus	105	28,0	21,9-34,1	1,82

Tableau 12

Caractéristiques de la prostitution chez les prostituées clandestines de Dakar en 2000

Caractéristique	n	%	IC 95 %	Effet de grappe
Fréquence				
quotidienne	61	14,8	10,4-19,1	1,46
hebdomadaire	192	47,0	38,6-55,5	2,80
mensuelle	42	11,7	8,8-14,6	0,80
occasionnelle	93	26,5	17,5-35,4	4,00
Pratiques sexuelles				
rapports anaux fréquents	13	3,6	1,5-5,6	1,17
rapports fréquents pendant la menstruation	12	2,7	1,0-4,3	1,01
Moins d'un préservatif utilisé				
en moyenne par client	74	34,8	23,5-46,2	3,31
Enregistrement antérieur*	51	13,6	8,5-18,6	2,13
Motifs de non enregistrement				
ignorance de la législation	77	19,4	13,9-24,9	1,81
enregistrement reporté	64	17,0	12,4-21,6	1,42
défaut de pièces d'identité	43	10,2	5,2-15,2	2,55
refus du système	37	9,9	6,2-13,5	1,41
soucis de discrétion	30	9,0	4,7-13,2	2,09

* au fichier sanitaire et social de la prostitution

Tableau 13

**Prévalences de certaines IST dont l'infection par le VIH, et d'autres infections génitales
chez les prostituées clandestines et les prostituées enregistrées de Dakar**

Infection	Prostituées clandestines				Prostituées enregistrées	
	%	IC 95 % (sondage en grappes)	IC 95 % (sondage aléatoire simple)	Effet de grappe	%	IC 95 %
Infection VIH	10,0	6,0-14,0	7,0-13,0	1,75	19,1	16,6-21,7
Syphilis	23,8	16,2-31,5	19,6-28,1	3,13	19,7	17,1-22,3
Gonococcie	22,0	15,0-29,0	17,6-26,4	2,49		
Chlamydiase	20,0	13,7-26,2	15,7-24,2	2,10	28,5	25,3-32,0
Trichomoniasse	22,4	17,5-27,4	18,1-26,8	1,25	15,4	13,2-17,8
Candidose	19,0	14,8-23,1	14,8-23,1	1,00		
Vaginose bactérienne	28,8	22,2-35,3	24,0-33,5	1,88		

5.4 Perspectives

La prévention de la transmission sexuelle du VIH doit demeurer la priorité absolue de la lutte contre l'épidémie en Afrique. Dans ce domaine, tout particulièrement, **les programmes de recherche et de Santé Publique devraient être intimement liés.** D'ores et déjà, un ensemble de mesures sont disponibles, mais leur application dans le contexte sanitaire et socio-économique africain rencontre d'importantes difficultés. Aussi, les recherches devraient-elles être opérationnelles avant tout et associer sciences biomédicales et sciences sociales. D'un autre côté, les décideurs de Santé Publique devraient s'appliquer à mettre en œuvre les interventions dont l'efficacité a été démontrée, après une analyse précise de la situation locale.

Dans cet esprit, les résultats de notre enquête et les propositions formulées ont été transmis aux autorités sanitaires du Sénégal. Ces éléments devraient servir de base de discussion pour développer les stratégies d'intervention chez les prostituées clandestines de Dakar. Sans attendre les résultats, cette enquête a déjà joué le rôle de facteur déclenchant : les milieux sanitaires et associatifs étaient préoccupés par cette population mais très peu d'actions concrètes avaient été entreprises. La présentation de notre projet au premier forum national de la recherche sur le SIDA au Sénégal en septembre 1999 avait soulevé un vif intérêt des participants et des médias (251, 252). Depuis, certains organismes comme la Coopération canadienne nous ont sollicités pour discuter des actions à entreprendre dans le contexte sénégalais mais aussi, à plus grande échelle, dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest. La Coopération canadienne débute maintenant un projet de prise en charge médico-sociale des prostituées clandestines dans le sud-est du Sénégal. De même, cette thématique figure maintenant parmi les priorités de la Coopération française pour la lutte contre le SIDA au Sénégal et l'Union Européenne apporte également son soutien. Ainsi, **la prise en charge des prostituées clandestines est en passe de devenir l'une des actions prioritaires de la lutte contre le SIDA au Sénégal mais le suivi longitudinal de ces femmes sera de toute évidence beaucoup plus difficile que leur recrutement dans une enquête transversale.** Des recherches en sciences de l'homme et de la société sont en outre nécessaires pour expliquer les motifs de la prostitution, les trajectoires de ces femmes et les obstacles à l'accès au système de soins. Par ailleurs, il convient de garder à l'esprit que la prévention de la transmission sexuelle de l'infection par le VIH ne passe pas uniquement par des actions

ciblées sur les prostituées et leurs clients, mais également par des actions visant la population générale dans son ensemble.

Conclusions

L'épidémie de VIH/SIDA en Afrique subsaharienne est de toute évidence singulière au regard de l'épidémie mondiale. Son contrôle nécessite donc des interventions tenant compte des spécificités locales. Trois d'entre elles ont été abordées dans cette thèse et leurs conséquences pour la prévention et la prise en charge ont été discutées : l'extrême diversité génétique et ses conséquences sur la progression clinique, l'accès limité aux traitements antirétroviraux, la prédominance de la transmission hétérosexuelle et ses répercussions pour les programmes de prévention. D'autres spécificités de l'infection par le VIH en Afrique méritent également d'être prises en compte étant donné leurs conséquences sur la prise en charge, comme la transmission mère-enfant et l'infection pédiatrique (253), les interactions entre l'infection par le VIH et d'autres endémies telles que la tuberculose ou le paludisme (254) ou encore le spectre des infections opportunistes et leur chimioprophylaxie (255).

Un **vaccin préventif**, sûr, bien toléré, efficace sur toutes les souches et abordable, suscite d'importants espoirs pour la maîtrise de cette épidémie, mais celui-ci ne semble pas devoir être disponible avant de nombreuses années (69). Dans l'intervalle, seule une réponse d'envergure associant de multiples interventions permettra d'infléchir le cours de l'épidémie (256). Pour des raisons conjointes d'efficacité et d'éthique, **les programmes de lutte doivent associer la prévention et le traitement.** L'Afrique n'échappe pas à cette règle malgré les faibles ressources disponibles localement. A ce titre, notre étude au Sénégal est l'une des premières à démontrer la faisabilité du traitement ARV en Afrique. Récemment créé, le Fond mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme devrait aider à mener de front les différentes actions et à modifier la situation actuelle que l'on peut schématiser en disant que "l'épidémie est au Sud et les traitements au Nord" (257).

Les bases mêmes de la réponse apportée à l'épidémie en Afrique ont récemment été mises en cause (258). Selon De Kock *et al*, l'accent mis sur la protection des droits individuels des personnes infectées (consentement éclairé pour le dépistage, conseil pré et post-test, pas de prévention ciblée sur les personnes infectées, pas de recherche active des sujets-contact des personnes infectées) a freiné la mise en œuvre de mesures adaptées à l'ampleur de l'épidémie. Au contraire, **une démarche de Santé Publique favorisant le dépistage et le diagnostic, le conseil aux personnes infectées, leur prise en charge et celle de leurs partenaires comme pour d'autres pathologies infectieuses (IST, tuberculose),** est prônée par ces auteurs. La

disponibilité de traitements antirétroviraux pourrait favoriser ce changement de philosophie en renforçant la motivation des personnes pour le dépistage.

La prise en charge de l'infection par le VIH et des personnes infectées ne pourra être améliorée significativement en Afrique sans une mobilisation synergique de tous les acteurs : les décideurs de Santé Publique, les professionnels de santé, les personnes affectées, les membres des associations, les communautés, les responsables politiques nationaux et internationaux, et les chercheurs. Nos travaux, certes parcellaires, contribuent à illustrer la façon dont **des projets de recherche *in fine* opérationnelle peuvent s'inscrire directement dans les processus d'évaluation, d'aide à la décision et d'action dans le cadre de programmes nationaux de lutte contre le SIDA**. Ainsi, l'accompagnement et l'évaluation de l'ISAARV dans sa phase initiale caractérisée par un faible nombre de patients et d'acteurs professionnels, une prise en charge centralisée dans quelques structures dakaroises seulement et la disponibilité d'un plateau technique inusuel en Afrique ont été entrepris pour aider à construire des bases solides pour la mise en œuvre, le moment venu, d'un véritable programme de Santé Publique à l'échelle nationale. De même, l'évaluation des besoins d'intervention chez les prostituées clandestines de Dakar répondait à une situation locale très particulière marquée par la législation spécifique régissant la prostitution au Sénégal. En outre, les leçons de ces projets peuvent également servir de base de réflexions pour les autres pays africains. Ainsi, les différents acteurs de pays d'Afrique de l'Ouest ou d'Afrique Centrale consultent fréquemment leurs collègues sénégalais pour la mise en œuvre d'un programme d'accès aux ARV ou la prise en charge des prostituées. La recherche opérationnelle permet en outre d'améliorer directement la prise en charge des patients. Elle a un effet structurant en favorisant la formation du personnel (médical, paramédical et social), l'élaboration d'outils de recueil de données ou de suivi clinique, biologique et social, et l'équipement des structures (laboratoires par exemple). Elle contribue également à améliorer la motivation des professionnels et des patients. Son apport est particulièrement riche et opérant lorsqu'elle associe sciences biomédicales et sciences de l'homme et de la société. La recherche opérationnelle est ainsi une composante majeure de la lutte contre l'infection et sa dimension éthique dans un contexte particulièrement démuní est essentielle. Toutefois, à côté de la recherche opérationnelle, la recherche fondamentale est également une nécessité, même dans le contexte africain, par exemple pour le développement de vaccins adaptés.

Références

1. UNAIDS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic July 2002*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 226 p.
2. Organisation des Nations Unies. *Déclaration d'engagement sur le VIH/sida. A/Res/S-26/2*. 2001. 18 p.
3. Salamon R, Anglaret X, Leroy V, Dabis F. L'infection à VIH en Afrique. Recherche clinique et thérapeutique. *Presse Med* 2000, **29**(3):146-52.
4. Morris L, Martin DJ, Quinn TC, Chaisson RE. The importance of doing HIV research in developing countries. *Nature Med* 1998, **4**(11):1228-9.
5. UNAIDS. *Report on the global HIV/AIDS epidemic, June 2000*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 135 p.
6. UNAIDS. *AIDS epidemic update: December 2000*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 28 p.
7. UNAIDS. *AIDS epidemic update December 2001*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 29 p.
8. Sow B, Ndiaye S, Gaye A, Sylla AH. *Enquête sénégalaise sur les indicateurs de santé, 1999*. Calverton, Maryland, USA: Ministère de la santé, SERDHA et Macro International Inc. 2000.
9. Ndiaye S, Ayad M, Gaye A. *Enquête démographique et de santé au Sénégal (EDS-III), 1997*. Calverton, Maryland, USA: Ministère de l'économie, des finances et du plan et Macro International Inc. 1997.
10. Organisation mondiale de la santé. *Rapport sur la santé dans le monde 2001*. Genève: Organisation mondiale de la santé.
11. Mémoire présenté par le gouvernement de la république du Sénégal. Troisième conférence des Nations Unies sur les pays les moins avancés. Bruxelles; 14-20 mai 2001. A/CONF.191/CP/36.
12. Comité National de Prévention du SIDA. *Bulletin épidémiologique HIV N°4*. Sénégal. 1993.
13. Becker C, Collignon R. A history of sexually transmitted diseases and AIDS in Senegal: difficulties in accounting for social logics in health policy. In: Setel PW, Lewis M, Lyons M, Eds. *Histories of sexually transmitted diseases and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa*. Westport: Greenwood press, 1999.
14. Eboko F. Introduction à la question du sida en Afrique. Politique publique et dynamiques sociales. In: Kerouedan D, Eboko F, Eds. *Politiques publiques du sida en*

- Afrique*. Bordeaux: Centre d'études d'Afrique noire : travaux et documents N°61-62, 1999. pp 35-73.
15. Delaunay K. Le programme national de lutte contre le sida au Sénégal entre prévention et normalisation sociale. In: Gruénais ME, Ed. *Organiser la lutte contre le sida. Une étude comparative sur les rapports Etats/sociétés civile en Afrique (Cameroun, Congo, Côte-d'Ivoire, Kenya, Sénégal)*. Paris: IRD, 1999.
 16. Conseil national de lutte contre le SIDA. *Plan stratégique 2002-2006 de lutte contre le SIDA. Sénégal*.
 17. Comité National de Prévention du SIDA. *Bulletin épidémiologique HIV N°8*. Sénégal. 2000.
 18. Conseil national de lutte contre le SIDA. *Bulletin épidémiologique n°9 de surveillance du VIH/SIDA*. Sénégal. 2002.
 19. Toure-Kane C, Montavon C, Faye MA, Gueye PM, Sow PS, Ndoye I, *et al*. Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(6):603-9.
 20. Montavon C, Toure-Kane C, Liegeois F, Mpoudi E, Bourgeois A, Vergne L, *et al*. Most *env* and *gag* subtypes A HIV-1 viruses circulating in West and West Central Africa are similar to the prototype AG recombinant virus IBNG. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, **23**(5):363-74.
 21. Sankale JL, Hamel D, Woolsey A, Traore T, Dia TC, Gueye-Ndiaye A, *et al*. Molecular evolution of human immunodeficiency virus type 1 subtype A in Senegal: 1988-1997. *J Hum Virol* 2000, **3**(3):157-64.
 22. Montavon C, Toure-Kane C, Nkengasong JN, Vergne L, Hertogs K, Mboup S, *et al*. CRF06-cpx: a new circulating recombinant form of HIV-1 in west Africa involving subtypes A, G, K and J. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **29**(5):522-30.
 23. Peeters M, Gueye A, Mboup S, Bibollet-Ruche F, Ekaza E, Mulanga C, *et al*. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 1997, **11**(4):493-8.
 24. Comité National de Prévention du SIDA. *Bulletin épidémiologique HIV N°5*. Sénégal. 1994.
 25. Fotso M, Ndonou R, Libité PR, Tsafack M, Wakou R, Ghapoutsia A, *et al*. *Enquête démographique et de santé, Cameroun 1998*. Calverton, Maryland, USA: Bureau Central des Recensements et des Etudes de Population et Macro International Inc. 1999.

26. Mbopi-Kéou F-X, Mpoudi Ngolle E, Nkengasong J, Zekeng L, Mbanya D, Affana G, *et al.* Trends of AIDS epidemic in Cameroon, 1986 through 1995 [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998, **18**(1):89-91.
27. ONUSIDA. Fiche épidémiologique sur le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles: <http://www.unaids.org>; 2000.
28. Barrère B. Maladies sexuellement transmissibles et SIDA. In: Fotso M, Ndonou R, Libité PR, Tsafack M, Wakou R, Ghapoutsas A, *et al.*, Eds. *Enquête démographique et de santé, Cameroun 1998*. Calverton, Maryland, USA: Bureau Central des Recensements et des Etudes de Population et Macro International Inc, 1999. pp 177-211.
29. Eboko F. L'organisation de la lutte contre le SIDA au Cameroun : de la verticalité à la dispersion ? In: Gruénais ME, Ed. *L'organisation locale des politiques de santé en Afrique centrale*. Marseille: IRD, 2001.
30. UNAIDS. *AIDS in Africa. Country by country*. Geneva: African Development Forum 2000.
31. National AIDS control committee. *National serosurvey on HIV/syphilis*. Cameroon. 2001.
32. Buvé A, Caraël M, Hayes RJ, Auvert B, Ferry B, Robinson NJ, *et al.* Multicentre study on factors determining differences in rate of spread of HIV in sub-Saharan Africa: methods and prevalence of HIV infection. *AIDS* 2001, **15**(suppl 4):S5-S14.
33. Carr JK, Torimiro JN, Wolfe ND, Mpoudi Ngolle E, Kim B, Sanders-Buell E, *et al.* The AG recombinant IbNG and novel strains of group M HIV-1 are common in Cameroon. *Virol* 2001, **286**:168-81.
34. Takehisa J, Zekeng L, Ido E, Mboudjeka I, Moriyama H, Miura T, *et al.* Various types of HIV mixed infections in Cameroon. *Virol* 1998, **245**(1):1-10.
35. Tebit DM, Zekeng L, Kaptué L, Salminen M, Kräusslich HG, Herchenröder O. Genotypic and phenotypic analysis of HIV type 1 primary isolates from western Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, **18**(1):39-48.
36. Fonjungo PN, Mpoudi EN, Torimiro JN, Alemniji GA, Eno LT, Nkengasong J, *et al.* Presence of diverse human immunodeficiency virus type 1 viral variants in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(13):1319-24.
37. Triques K, Bourgeois A, Saragosti S, Vidal N, Mpoudi Ngolle E, Nzilambi N, *et al.* High diversity of HIV-1 subtype F strains in central Africa. *Virol* 1999, **259**:99-109.

38. Triques K, Bourgeois A, Vidal N, Mpoudi Ngolle E, Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, *et al.* Near-full-length genome sequencing of divergent African HIV type 1 subtype F viruses leads to the identification of a new HIV type 1 subtype designated K. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(2):139-51.
39. Mboudjeka I, Zekeng L, Takehisa J, Miura T, Ido E, Yamashita M, *et al.* HIV type 1 genetic variability in the northern part of Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, **15**(11):951-6.
40. Montavon C, Vergne L, Bourgeois A, Mpoudi Ngolle E, Malonga-Mouellet G, Butel C, *et al.* Identification of a new circulating recombinant form of HIV type 1, CRF11-cpx, involving subtypes A, G, J, and CRF01-AE, in central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, **18**(3):231-6.
41. Tscherning-Casper C, Dolcini G, Maucière P, Fenyő EM, Barré-Sinoussi F, Albert J, *et al.* Evidence of the existence of a new circulating recombinant form of HIV type 1 subtype A/J in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(13):1313-8.
42. Zekeng L, Gurtler L, Afane Ze E, Sam-Abbenyi A, Mbouni-Essomba G, Mpoudi-Ngolle E, *et al.* Prevalence of HIV-1 subtype O infection in Cameroon: preliminary results. *AIDS* 1994, **5**(11):1626-8.
43. Takehisa J, Zekeng L, Ido E, Yamaguchi-Kabata Y, Mboudjeka I, Harada Y, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 intergroup (M/O) recombination in Cameroon. *J Virol* 1999, **73**(8):6810-20.
44. Peeters M, Liegeois F, Torimiro N, Bourgeois A, Mpoudi E, Vergne L, *et al.* Characterization of a highly replicative intergroup M/O human immunodeficiency virus type 1 recombinant isolated from a Cameroonian patient. *J Virol* 1999, **73**(9):7368-75.
45. Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, *et al.* Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998, **4**(9):1032-7.
46. Vergne L, Bourgeois A, Mpoudi-Ngole E, Mougoutou R, Mbuagbaw J, Zekeng L, *et al.* A five-year prospective study on HIV-1 genetic diversity in Cameroon: high degree of genetic intermixing. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 7-12, 2002 [abstract TuOrC1195].
47. Fonjungo PN, Dash BC, Mpoudi EN, Torimiro JN, Alemnji GA, Eno LT, *et al.* Molecular screening for HIV-1 group N and simian immunodeficiency virus cpz-like virus infections in Cameroon. *AIDS* 2000, **14**(6):750-2.

48. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000, **287**(5453):607-14.
49. Peeters M, Courgnaud V, Abela B. Genetic diversity of lentiviruses in non-human primates. *AIDS Rev* 2001, **3**(1):3-10.
50. Courgnaud V, Salemi M, Pourrut X, Mpoudi-Ngole E, Abela B, Auzel P, *et al.* Characterization of a novel simian immunodeficiency virus with a *vpu* gene from greater spot-nosed monkeys (*Cercopithecus nictitans*) provides new insights into simian/human immunodeficiency virus phylogeny. *J Virol* 2002, **76**(16):8298-309.
51. Kanki PJ. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2). *AIDS Rev* 1999, **1**(2):101-8.
52. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, *et al.* Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002, **8**(5):451-7.
53. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Phil Trans R Soc Lond Biol Sci* 2001, **356**:867-76.
54. Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Robertson D, Ilunga W, *et al.* Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in central Africa. *J Virol* 2000, **74**(22):10498-507.
55. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998, **391**(6667):594-7.
56. Schim van der Loeff M, Aaby P. Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. *AIDS* 1999, **13**(suppl A):69-84.
57. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, *et al.* Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000, **288**(5472):1789-96.
58. Salemi M, Strimmer K, Hall WW, Duffy M, Delaporte E, Mboup S, *et al.* Dating the common ancestor of SIV cpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J* 2001, **15**(2):276-8.
59. Peeters M, Sharp P. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 2000, **14**(suppl 3):S129-S40.

60. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 2000, **14**(suppl 3):S31-S44.
61. Quiñones-Mateu ME, Ball SC, Arts EJ. Role of human immunodeficiency virus type 1 group O in the AIDS pandemic. *AIDS Rev* 2000, **2**(3):190-202.
62. Yamaguchi J, Devare SG, Brennan CA. Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(9):925-30.
63. Rayfield MA, Downing RG, Baggs J, Hu DJ, Pieniazek D, Luo CC, *et al.* A molecular epidemiologic survey of HIV in Uganda. *AIDS* 1998, **12**(5):521-7.
64. Carr JK, Laukkanen T, Salminen MO, Albert J, Alaeus A, Kim B, *et al.* Characterization of subtype A HIV-1 from Africa by full genome sequencing. *AIDS* 1999, **13**(14):1819-26.
65. Peeters M. Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic. In: Human Retroviruses and AIDS 1999: A compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Kuiken CL, Foley B, Hahn B, *et al.*, editors. Theoretical biology and biophysics group. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM. p. 39-45.
66. van Harmelen J, Wood R, Lambrick M, Rybicki EP, Williamson A-L, Williamson C. An association between HIV-1 subtypes and mode of transmission in Cape Town, South Africa. *AIDS* 1997, **11**(1):81-7.
67. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, Georges JR, Schochetman G, Jaffe HW, *et al.* The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research and prevention. *JAMA* 1996, **275**(3):210-6.
68. Swanson P, Harris BJ, Holzmayer V, Devare SG, Schochetman G, Hackett Jr J. Quantification of HIV-1 group M (subtypes A-G) and group O by the LCx HIV RNA quantitative assay. *J Virol Met* 2000, **89**:97-108.
69. Weidle PJ, Mastro TD, Grant AD, Nkengasong J, Macharia D. HIV/AIDS treatment and HIV vaccines for Africa. *Lancet* 2002, **359**:2261-7.
70. Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000, **355**:WA15-WA20.
71. Esparza J, Osmanov S, Pattou-Markovic C, Touré C, Chang M-L, Nixon S. Past, present and future of HIV vaccine trials in developing countries. *Vaccine* 2002, **20**(15):1897-8.

72. WHO-UNAIDS report. Scientific considerations for the regulation and clinical evaluation of HIV/AIDS preventive vaccines. Report from a WHO-UNAIDS consultation 13-15 March 2001, Geneva, Switzerland. *AIDS* 2002, **16**(10):W15-W25.
73. Kanki PJ, Travers KU, Mboup S, Hsieh C-C, Marlink RG, Gueye-Ndiaye A, *et al.* Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994, **343**:943-6.
74. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, *et al.* Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. *AIDS* 2000, **14**(4):441-8.
75. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, *et al.* Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994, **272**(6):462-6.
76. Kunanusont C, Foy HM, Kreiss JK, Rerks-Ngarm S, Phanuphak P, Raktham S, *et al.* HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet* 1995, **345**:1078-83.
77. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Sutthent R, *et al.* HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 1996, **271**:1291-3.
78. Dittmar M, Simmons G, Hibbitts S, O'Hare M, Louisirirothanakul S, Beddows S, *et al.* Langerhans cell tropism of human immunodeficiency virus type 1 subtype A through F isolates derived from different transmission groups. *J Virol* 1997, **71**(10):8008-13.
79. Pope M, Frankel SS, Mascola JR, Trkola A, Isdell F, Birx DL, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 strains of subtypes B and E replicate in cutaneous dendritic cell-T-cell mixtures without displaying subtype-specific tropism. *J Virol* 1997, **71**(10):8001-7.
80. Peeters M, Vincent R, Perret J-L, Lasky M, Patrel D, Liegeois F, *et al.* Evidence for differences in MT2 cell tropism according to genetic subtypes of HIV-1: syncytium-inducing variants seem rare among subtype C HIV-1 viruses. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999, **20**(2):115-21.
81. Abebe A, Demissie D, Goudsmit J, Brouwer M, Kuiken CL, Pollakis G, *et al.* HIV-1 subtype C syncytium- and non-syncytium-inducing phenotypes and coreceptor usage among Ethiopian patients with AIDS. *AIDS* 1999, **13**(11):1305-11.
82. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, *et al.* Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994, **265**:1587-90.

83. Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali JE, *et al.* HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. *AIDS* 1994, **8**(11):1617-20.
84. Jaffar S, Wilkins A, Ngom PT, Sabally S, Corrah T, Bangali JE, *et al.* Rate of decline of percentage CD4+ cells is faster in HIV-1 than in HIV-2 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, **16**(5):327-32.
85. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé J-L, Hsieh C-C, Thior I, Barin F, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* 1999, **179**:68-73.
86. Kaleebu P, Ross A, Morgan D, Yirrell D, Oram J, Rutebemberwa A, *et al.* Relationship between HIV-1 env subtypes A and D and disease progression in a rural Ugandan cohort. *AIDS* 2001, **15**(3):293-9.
87. Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirrell D, Watera C, Lyagoba F, *et al.* Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis* 2002, **185**:1244-50.
88. Santoro-Lopes G, Harrison LH, Tavares MD, Xexeo A, Dos Santos ACE, Schechter M. HIV disease progression and V3 serotypes in Brazil: is B different from B-Br? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(10):953-8.
89. Alaeus A, Lidman K, Björkman A, Giesecke J, Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A-D. *AIDS* 1999, **13**(8):901-7.
90. Galai N, Kalinkovich A, Burstein R, Vlahov D, Bentwich Z. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel [letter]. *Lancet* 1997, **349**:180-1.
91. Weisman Z, Kalinkovich A, Borkow G, Stein M, Greenberg Z, Bentwich Z. Infection by different HIV-1 subtypes (B and C) results in a similar immune activation profile despite distinct immune backgrounds. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, **21**(2):157-63.
92. Amornkul PN, Tansuphasawadikul S, Limpakarnjanarat K, Likanonsakul S, Young N, Eampokalap B, *et al.* Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. *AIDS* 1999, **13**(14):1963-9.
93. Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS). *Traitements antirétroviraux chez les personnes infectées par le VIH. Recommandations actualisées - Octobre 2000.* 13 p.

94. Hu DJ, Buvé A, Baggs J, Van der Groen G, Dondero TJ. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS* 1999, **13**(8):873-81.
95. Cascade collaboration. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. *AIDS* 2000, **14**(13):1899-906.
96. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, *et al.* *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Les éditions INSERM, 1995. 498 p.
97. Goldstein H. *Multilevel statistical models*. 2nd edition. London: Arnold, 1995. 178 p.
98. Goldstein H, Healy MJR, Rasbash J. Multilevel time series models with applications to repeated measures data. *Stat Med* 1994, **13**:1643-55.
99. Fenyö EM. The role of virus biological phenotype in human immunodeficiency virus pathogenesis. *AIDS Rev* 2001, **3**(3):157-68.
100. Saksena NK, Wang B, Dyer WB. Biological and molecular mechanisms in progression and non-progression of HIV disease. *AIDS Rev* 2001, **3**(3):133-44.
101. Aboulker JP, Dormont J. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : les pionniers de la thérapeutique anti-VIH. *Virologie* 1999, **3**(n° spécial):5-7.
102. Katlama C, Pialoux G, Girard PM. Traitements antirétroviraux. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G, *Eds. VIH. Edition 2001*. Paris: Doin, 2000. pp 301-28.
103. Girard PM, Meynard JL. Objectifs et principe du traitement antirétroviral. *Med Therap* 2002, **8**(spécial 1):31-5.
104. Raffi F. Nouvelles molécules antirétrovirales. *Med Therap* 2002, **8**(spécial 1):47-51.
105. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, *et al.* Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997, **11**(12):F101-F5.
106. Chêne G, Binquet C, Moreau J-F, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, *et al.* Change in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998, **12**(17):2313-20.
107. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, **337**(11):725-33.

108. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, *et al.* A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000, **14**(9):1171-80.
109. Hogg RS, Weber AE, Craib KJP, Anis AH, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, *et al.* One world, one hope: the cost of providing antiretroviral therapy to all nations. *AIDS* 1998, **12**(16):2203-9.
110. Forsythe S, Gilks C. Economic issues and antiretroviral therapy in developing countries. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1999, **93**:1-3.
111. Wood E, Braitstein P, Montaner JSG, Schechter MT, Tyndall MW, O'Shaughnessy MV, *et al.* Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2000, **355**:2095-100.
112. Attaran A, Sachs J. Defining and refining international donor support for combating the AIDS pandemic. *Lancet* 2001, **357**:57-61.
113. Horton R. African AIDS beyond Mbeki: tripping into anarchy. *Lancet* 2000, **356**:1541-2.
114. Ciss M, Vinard P, Diop K. Le système d'approvisionnement et de financement des médicaments antirétroviraux. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, *Eds.* *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales.* Paris: Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida, 2002. pp 67-78.
115. Boelaert M, Lynen L, Van Damme W, Colebunders R. Do patents prevent access to drugs for HIV in developing countries? [letter]. *JAMA* 2002, **287**(7):840-1.
116. Goemaere E, Kaninda A-V, Ciaffi L, Mulemba M, Hoen E, Pécol B. Do patents prevent access to drugs for HIV in developing countries? [letter]. *JAMA* 2002, **287**(7):841-2.
117. Creese A, Floyd K, Alban A, Guinness L. Cost-effectiveness of HIV/AIDS interventions in Africa: a systematic review of the evidence. *Lancet* 2002, **359**:1635-42.
118. Marseille E, Hofmann PB, Kahn JG. HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2002, **359**:1851-6.
119. HIV surrogate marker collaborative group. Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(12):1123-33.

120. Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Janossy G, Lee CA. Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free of AIDS after HIV infection. *BMJ* 1994, **309**:309-13.
121. Kim S, Hugues MD, Hammer SM, Jackson JB, DeGruttola V, Katzenstein DA, *et al.* Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000, **16**(7):645-53.
122. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, *et al.* Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998, **177**:40-7.
123. Brun-Vézinet F, Descamps D, Simon F. Infection à VIH : charge virale. *Virologie* 1997, **1**(n° spécial):31-7.
124. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, Nikora B, Leuther M, Gjerset GF, *et al.* Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989, **321**(24):1626-31.
125. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, *et al.* The pronostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990, **322**(3):166-72.
126. Van Kerckhoven I, Fransen K, Peeters M, De Beenhouwer H, Piot P, Van der Groen G. Quantification of human immunodeficiency virus in plasma by RNA PCR, viral culture, and p24 antigen detection. *J Clin Microbiol* 1994, **32**(7):1669-73.
127. Schupbach J, Boni J, Flepp M, Tomasik Z, Joller H, Opravil M. Antiretroviral treatment monitoring with an improved HIV-1 p24 antigen test: an inexpensive alternative to tests for viral RNA. *J Med Virol* 2001, **65**(2):225-32.
128. Ledergerber B, Flepp M, Böni J, Tomasik Z, Cone RW, Lüthy R, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 p24 concentration measured by boosted ELISA of heat-denatured plasma correlates with decline in CD4 cells, progression to AIDS, and survival: comparison with viral RNA measurement. *J Infect Dis* 2000, **181**:1280-8.
129. Böni J, Opravil M, Tomasik Z, Rothen M, Bisset L, Grob PJ, *et al.* Simple monitoring of antiretroviral therapy with a signal-amplification-boosted HIV-1 p24 antigen assay with heat-denatured plasma. *AIDS* 1997, **11**(6):F47-F52.
130. Pascual A, Cachafeiro A, Funk ML, Fiscus SA. Comparison of an assay using signal amplification of the heat-dissociated p24 antigen with the Roche monitor human immunodeficiency virus RNA assay. *J Clin Microbiol* 2002, **40**(7):2472-5.

131. Nadal D, Böni J, Kind C, Varnier OE, Steiner F, Tomasik Z, *et al.* Prospective evaluation of amplification-boosted ELISA for heat-denatured p24 antigen for diagnosis and monitoring of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999, **180**:1089-95.
132. Saha BK, Tian B, Bucy RP. Quantification of HIV-1 by real-time PCR with a unique fluorogenic probe. *J Virol Met* 2001, **93**:33-42.
133. Lewin SR, Vesanen M, Kostrikis L, Hurley A, Duran M, Zhang L, *et al.* Use of real-time PCR and molecular beacons to detect virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals on prolonged effective antiretroviral therapy. *J Virol* 1999, **73**(7):6099-103.
134. Schutten M, van den Hoogen B, van der Ende ME, Gruters RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a real-time quantitative RT-PCR for the detection of HIV-2 RNA in plasma. *J Virol Met* 2000, **88**:81-7.
135. Lyamuya EF, Kagoma C, Mbeni EC, Urassa W, Pallangyo K, Mhalu FS, *et al.* Evaluation of the FACScount, TRAx CD4 and Dynabeads methods for CD4 lymphocyte determination. *J Immunol Methods* 1996, **195**(1-2):103-12.
136. Didier JM, Kazatchkine M, Demouchy C, Moat C, Diabougba S, Sepulveda C, *et al.* Comparative assessment of five alternative methods for CD4+ T-lymphocyte enumeration for implementation in developing countries [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, **26**(2):193-5.
137. World Health Organization. Safe and effective use of antiretroviral treatments in adults with particular reference to resource limited settings. 2001.
138. Shapiro NI, Karras DJ, Leech SH, Heilpern KL. Absolute lymphocyte count as a predictor of CD4 count. *Ann Emerg Med* 1998, **32**:323-8.
139. Schechter MT, Zajdenverg R, Machado LL, Pinto ME, Lima LA, Perez MA. Predicting CD4 counts in HIV-infected Brazilian individuals: a model based on the World Health Organization staging system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994, **7**(2):163-8.
140. Farmer P, Léandre F, Mukherjee JS, Claude MS, Nevil P, Smith-Fawzi MC, *et al.* Community-based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet* 2001, **358**:404-9.
141. Pomerantz RJ. Primary HIV-1 resistance. A new phase in the epidemic? *JAMA* 1999, **282**(12):1177-8.

142. Desclaux A. L'observance en Afrique : question de culture ou "vieux problème" de santé publique ? In: Bessette D, Bungener M, Costagliola D, Flori YA, Matheron S, Morin M, *et al.*, Eds. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution*. Paris: ANRS, Collection sciences sociales et sida, 2001. pp 57-66.
143. Harries A, Nyangulu D, Hargreaves N, Kaluwa O, Salaniponi F. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001, **358**:410-4.
144. Vergne L, Malonga-Louellet G, Mistoul I, Mavoungou R, Mansaray H, Peeters M, *et al.* Resistance to antiretroviral treatment in Gabon: need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *JAIDS* 2002, **29**(2):165-8.
145. Adjé C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, *et al.* High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *JAIDS* 2001, **26**(5):501-6.
146. Yerly S, Vora S, Rizzardi P, Chave JP, Vernazza PL, Flepp M, *et al.* Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001, **15**(17):2287-92.
147. Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, *et al.* HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 1999, **282**(12):1135-41.
148. Brodine SK, Shaffer RA, Starkey MJ, Tasker SA, Gilcrest JL, Louder MK, *et al.* Drug resistance patterns, genetic subtypes, clinical features, and risk factors in military personnel with HIV-1 seroconversion. *Ann Intern Med* 1999, **131**(7):502-6.
149. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, Bourgeois A, Liegeois F, Toure-Kane C, *et al.* Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J Clin Microbiol* 2000, **38**(11):3919-25.
150. Fonjungo PN, Mpoudi EN, Torimiro JN, Alemnji GA, Eno LT, Lyonga EJ, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 group M protease in Cameroon: genetic diversity and protease inhibitor mutational features. *J Clin Microbiol* 2002, **40**(3):837-45.
151. d'Aquin Toni T, Masquelier B, Bonard D, Faure M, Huët C, Caumont A, *et al.* Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Côte d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study [letter]. *AIDS* 2002, **16**(3):488-91.

152. Weidle PJ, Kityo CM, Mugenyi P, Downing R, Kebba A, Pieniazek D, *et al.* Resistance to antiretroviral therapy among patients in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, **26**(5):495-500.
153. Witvrouw M, Pannecouque C, Van Laethem K, Desmyter J, De Clercq E, Vandamme AM. Activity of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against HIV-2 and SIV. *AIDS* 1999, **13**(12):1477-83.
154. Descamps D, Collin G, Letourneur F, Apetrei C, Damond F, Loussert-Ajaka I, *et al.* Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997, **71**(11):8893-8.
155. Apetrei C, Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I, Damond F, Duca M, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 subtype F reverse transcriptase sequence and drug susceptibility. *J Virol* 1998, **72**(5):3534-8.
156. Descamps D, Apetrei C, Collin G, Damond F, Simon F, Brun-Vézinet F. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998, **12**(9):1109-11.
157. Gomes P, Diogo I, Gonçalves MF, Carvalho P, Cabanas J, Lobo MC, *et al.* Different pathways to Nelfinavir genotypic resistance in HIV-1 subtypes B and G. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 24-28 February, 2002 [abstract 46].
158. Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, Guay LA, Mracna M, Fleming T, *et al.* Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV Network for Prevention Trials 012 study). *J Infect Dis* 2001, **184**(7):914-7.
159. Pieniazek D, Rayfield M, Hu DJ, Nkengasong J, Wiktor SZ, Downing R, *et al.* Protease sequences from HIV-1 group M subtypes A-H reveal distinct amino acid mutation patterns associated with protease resistance in protease inhibitor-naïve individuals worldwide. *AIDS* 2000, **14**(11):1489-95.
160. Velazquez-Campoy A, Todd MJ, Vega S, Freire E. Catalytic efficiency and vitality of HIV-1 proteases from African viral subtypes. *Proc Natl Acad Sci* 2001, **98**(11):6062-7.
161. Perno CF, d'Arminio-Monforte A, Cozzi-Lepri A, Balotta C, Forbici F, Bertoli A, *et al.* Mutations at codons 10 and 36 of protease region in absence of primary mutations may correlate with virological outcome in naïve patients starting a PI-containing

- HAART regimen. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA, January 30 - February 2, 2000 [abstract 728].
162. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 2000, **50**:1599-605.
 163. Malaty L, Kuper J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 1999, **20**:147-69.
 164. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, **356**:1423-30.
 165. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, *et al.* Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999, **13**(17):F115-F21.
 166. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and the LIVERHAART group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **29**(1):41-8.
 167. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, *et al.* Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, **23**(3):236-45.
 168. Servais J, Schmit JC, Arendt V, Lambert C, Staub T, Robert I, *et al.* Three-year effectiveness of highly active antiretroviral treatment in the Luxembourg HIV cohort. *HIV Clin Trials* 2000, **1**(2):17-24.
 169. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, *et al.* Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000, **1**(2):107-15.
 170. International AIDS Society. Place of antiretroviral drugs in the treatment of HIV-infected people in Africa. *AIDS* 1999, **13**:IAS1-IAS3.
 171. Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales.* Paris: Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida, 2002. 260 p.
 172. Touré Kane C, Vergne L, Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Gueye M, *et al.* Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, *Eds. L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses*

- économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris: Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida, 2002. pp 157-67.
173. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, *et al*. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, **337**(11):734-9.
 174. Eron Jr. JJ, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, *et al*. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, **14**(11):1601-10.
 175. The AVANTI study group. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2000, **14**(4):367-74.
 176. Frater AJ, Dunn DT, Beardall AJ, Ariyoshi K, Clarke JR, McClure MO, *et al*. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, **16**(8):1139-46.
 177. Loveday C, Burke A, Van Hooff F, Johnson M. Equivalence in virological responses to HAART in patients with HIV-1 subtype non-B infections: a case-controlled study (n = 100). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, USA, February 4-8, 2001 [abstract 526].
 178. Taverne B. Gratuité des médicaments : une exigence de justice ... et d'efficacité. Place des antirétroviraux dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH en Afrique. Aspects sciences de l'homme et de la société, Atelier de Gorée, Sénégal, 2001.
 179. Taverne B. Enjeux individuels et collectifs autour de la circulation des antirétroviraux. *TranscriptaseSud* 2001, **6**(spécial):32-6.
 180. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Dowing R, *et al*. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002, **360**:34-40.
 181. Dabis F, Drucker J, Moren A. *Epidémiologie d'intervention*. Paris: Arnette, 1992. 589 p.
 182. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovitch TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999, **13**(7):797-804.

183. Murphy DG, Gonin P, Fauvel M. Reproducibility and performance of the second-generation branched-DNA assay in routine quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol* 1999, **37**(3):812-4.
184. Flandre P, Durier C, Descamps D, Launay O, Joly V. On the use of magnitude of reduction in HIV-1 RNA in clinical trials: statistical analysis and potential biases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **30**(1):59-64.
185. Elbeik T, Charlebois E, Nassos P, Kahn J, Hecht FM, Yajko D, *et al.* Quantitative and cost comparison of ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 RNA viral load assays: Bayer bDNA Quantiplex versions 3.0 and 2.0 and Roche PCR Amplicor Monitor version 1.5. *J Clinical Microbiol* 2000, **38**(3):1113-20.
186. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clinical Trials* 2000, **1**(1):36-46.
187. Lanièce I, Desclaux A, Ciss M, Diop K, Ndiaye B. L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse quantitative. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndiaye I, Taverne B, *Eds.* *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales.* Paris: Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida, 2002. pp 97-107.
188. The AVANTI Steering Committee. Analysis of HIV-1 clinical trials: statistical magic? *Lancet* 1999, **353**:2061-64.
189. Le Corfec E, Rouzioux C, Costagliola D. Dynamique quantitative du VIH-1 *in vivo* : revue des modèles mathématiques. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2000, **48**(2):168-81.
190. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, *et al.* Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001, **358**:1593-601.
191. Royce RA, Sena A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997, **336**(15):1072-8.
192. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000, **342**(13):921-9.
193. Fideli US, Allen SA, Musonda R, Trask S, Hahn BH, Weiss H, *et al.* Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, **17**(10):901-10.

194. Weiss HA, Buvé A, Robinson NJ, Van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S, *et al.* The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. *AIDS* 2001, **15**(suppl 4):S97-S108.
195. Auvert B, Buvé A, Lagarde E, Kahindo M, Chege J, Rutenberg N, *et al.* Male circumcision and HIV infection in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001, **15**(suppl 1):S31-S40.
196. Vanham G, van Tendeloo V, Willems B, Penne L, Kestens L, Beirnaert E, *et al.* The HIV-2 genotype and the HIV-1 syncytium-inducing phenotype are associated with a lower virus replication in dendritic cells. *J Med Virol* 2000, **60**:300-12.
197. Paxton WA, Liu R, Kang S, Wu L, Gingeras TR, Landau NR, *et al.* Reduced HIV-1 infectability of CD4+ lymphocytes from exposed-uninfected individuals: association with low expression of CCR5 and high production of beta-chemokines. *Virol* 1998, **244**(1):66-73.
198. Bjorndal A, Deng H, Jansson M, Fiore JR, Colognesi C, Karlsson A, *et al.* Coreceptor usage of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates varies according to biological phenotype. *J Virol* 1997, **71**(10):7478-87.
199. Lamptey PR. Reducing heterosexual transmission of HIV in poor countries. *BMJ* 2002, **324**:207-11.
200. Goeman J, Meheus A, Piot P. L'épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles dans les pays en développement à l'ère du SIDA. *Ann Soc Belge Med Trop* 1991, **71**:81-113.
201. ONUSIDA. Les maladies sexuellement transmissibles : politiques et principes de prévention et de soins. Collection ONUSIDA sur les meilleures pratiques. Outils fondamentaux; 1997.
202. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates: <http://www.who.int/emc>; 2001.
203. Fleming D, Wasserheit J. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999, **75**:3-17.
204. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet* 1998, **351**(suppl III):5-7.
205. Adler MW. Sexually transmitted diseases control in developing countries. *Genitourin Med* 1996, **72**:83-8.

206. Hudson CP. AIDS in rural Africa: a paradigm for HIV-1 prevention. *Int J STD AIDS* 1996, 7:236-43.
207. The voluntary HIV-1 counseling and testing efficacy study group. Efficacy of voluntary HIV-1 counselling and testing in individuals and couples in Kenya, Tanzania, and Trinidad: a randomised trial. *Lancet* 2000, 356:103-12.
208. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, Chang A, Juliano-Remollino C, Flanigan TP, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14(4):415-21.
209. Merson MH, Dayton JM, O'Reilly K. Effectiveness of HIV prevention interventions in developing countries. *AIDS* 2000, 14(suppl 2):S68-S84.
210. d'Cruz-Grote D. Prevention of HIV infection in developing countries. *Lancet* 1996, 348:1071-4.
211. Hayes R, Mosha F, Nicoll A, Grosskurth H, Newell J, Todd J, *et al.* A community trial of the impact of improved sexually transmitted disease treatment on the HIV epidemic in rural Tanzania: 1. Design. *AIDS* 1995, 9(8):919-26.
212. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Senkoro K, Newell J, Klokke A, *et al.* A community trial of the impact of improved sexually transmitted disease treatment on the HIV epidemic in rural Tanzania: 2. Baseline survey results. *AIDS* 1995, 9(8):927-34.
213. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, *et al.* Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995, 346:530-6.
214. Hayes R, Grosskurth H, Ka-Gina G. Impact of improved treatment of sexually transmitted disease on HIV infection. *Lancet* 1995, 346:1159-60.
215. Mayaud P, Mosha F, Todd J, Balira R, Mgara J, West B, *et al.* Improved treatment services significantly reduce the prevalence of sexually transmitted diseases in rural Tanzania: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997, 11(15):1873-80.
216. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Paxton L, Berkley S, *et al.* A randomized, community trial of intensive sexually transmitted disease control for AIDS prevention, Rakai, Uganda. *AIDS* 1998, 12(10):1211-25.
217. Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, Quinn TC, Paxton LA, Kiwanuka N, *et al.* Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial. *Lancet* 1999, 353:525-35.

218. Grosskurth H, Gray R, Hayes R, Mabey D, Wawer M. Control of sexually transmitted disease for HIV-1 prevention: understanding the implications of the Mwanza and Rakai trials. *Lancet* 2000, **355**:1981-7.
219. Robinson NJ, Mulder DW, Auvert B, Hayes R. Proportion of HIV infections attributable to other sexually transmitted diseases in a rural Ugandan population: simulation model estimates. *Int J Epidemiol* 1997, **26**(1):180-9.
220. Hudson CP. Community-based trials of sexually transmitted disease treatment: repercussions for epidemiology and HIV prevention. *Bull World Health Organ* 2001, **79**(1):48-58.
221. Boily M-C, Lowndes CM, Alary M. Complementary hypothesis concerning the community sexually transmitted disease mass treatment puzzle in Rakai, Uganda. *AIDS* 2000, **14**(16):2583-92.
222. Over M, Piot P. Human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases in developing countries: public health importance and priorities for resource allocation. *J Infect Dis* 1996, **174**(suppl 2):S162-S75.
223. Jha P, Nagelkerke NJD, Ngugi EN, Prasada Rao JVR, Willbond B, Moses S, *et al.* Reducing HIV transmission in developing countries. *Science* 2001, **292**(5515):224-5.
224. Alary M. More community-based trials of STD control or more appropriate interventions: which is the priority for preventing HIV-1 infection in developing countries? *Bull World Health Organ* 2001, **79**(1):59-60.
225. Morison L, Weiss HA, Buvé A, Caraël M, Abega SC, Kaona F, *et al.* Commercial sex and the spread of HIV in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001, **15**(suppl 4):S61-S9.
226. Ghys PD, Diallo MO, Ettiègne-Traoré V, Kalé K, Tawil O, Caraël M, *et al.* Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1991-1998. *AIDS* 2002, **16**(2):251-8.
227. Nagot N, Ouangré A, Ouedraogo A, Cartoux M, Huygens P, Defer M-C, *et al.* Spectrum of commercial sex activity in Burkina Faso: classification model and risk of exposure to HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **29**(5):517-21.
228. Alary M, Mukenge-Tshibaka L, Bernier F, Geraldo N, Lowndes CM, Meda H, *et al.* Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999. *AIDS* 2002, **16**(3):463-70.

229. Baeten JM, Richardson BA, Martin Jr HL, Nyange PM, Lavreys L, Ngugi EN, *et al.* Trends in HIV-1 incidence in a cohort of prostitutes in Kenya: implications for HIV-1 vaccine efficacy trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, **24**(5):458-64.
230. Mulanga-Kabeya C, Morel E, Patrel D, Delaporte E, Bougoudogo F, Maiga YI, *et al.* Prevalence and risk assessment for sexually transmitted infections in pregnant women and female sex workers in Mali: is syndromic approach suitable for screening? *Sex Transm Infect* 1999, **75**(5):358-9.
231. Asamoah-Adu C, Khonde N, Avorkliah M, Bekoe V, Alary M, Mondor M, *et al.* HIV infection among sex workers in Accra: need to target new recruits entering the trade. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, **28**(4):358-66.
232. Esu-Williams E, Mulanga-Kabeya C, Takena H, Zwandor A, Aminu K, Adamu I, *et al.* Seroprevalence of HIV-1, HIV-2, and HIV-1 group O in Nigeria: evidence for a growing increase of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997, **16**(3):204-10.
233. Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Edidi B, Minlangu M, Tshimpaka T, Kambembo L, *et al.* Evidence of stable HIV seroprevalences in selected populations in the Democratic Republic of the Congo. *AIDS* 1998, **12**(8):905-10.
234. Lowndes CM, Alary M, Gnintoungbé CAB, Bédard E, Mukenge L, Geraldo N, *et al.* Management of sexually transmitted diseases and HIV prevention in men at high risk: targeting clients and non-paying sexual partners of female sex workers in Benin. *AIDS* 2000, **14**(16):2523-34.
235. Pickering H, Quigley M, Hayes R, Todd J, Wilkins A. Determinants of condom use in 24 000 prostitute/client contacts in The Gambia. *AIDS* 1993, **7**(8):1093-8.
236. Buvé A, Caraël M, Hayes RJ, Auvert B, Ferry B, Robinson NJ, *et al.* The multicentre study on factors determining the differential spread of HIV in four African cities: summary and conclusions. *AIDS* 2001, **15**(suppl 4):S127-S31.
237. Nagelkerke NJD, Jha P, de Vlas SJ, Korenromp EL, Moses S, Blanchard JF, *et al.* Modelling HIV/AIDS epidemics in Botswana and India: impact of interventions to prevent transmission. *Bull World Health Organ* 2002, **80**(2):89-96.
238. Robinson NJ, Mulder D, Auvert B, Whitworth J, Hayes R. Type of partnership and heterosexual spread of HIV infection in rural Uganda: results from simulation modelling. *Int J STD AIDS* 1999, **10**:718-25.
239. Laga M, Alary M, Nzila N, Manoka AT, Tuliza M, Behets F, *et al.* Condom promotion, sexually transmitted diseases treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. *Lancet* 1994, **344**:246-8.

240. Meda N, Ndoye I, M'Boup S, Wade A, Ndiaye S, Niang C, *et al.* Low and stable HIV infection rates in Senegal: natural course of the epidemic or evidence for success of prevention? *AIDS* 1999, **13**(11):1397-405.
241. Ghys PD, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Satten GA, Anoma CK, Maurice C, *et al.* Effect of interventions to control sexually transmitted disease on the incidence of HIV infection in female sex workers. *AIDS* 2001, **15**(11):1421-31.
242. Diop W. From government policy to community-based communication strategies in Africa: lessons from Senegal and Uganda. *J Health Com* 2000, **5**(suppl):113-7.
243. Comité National de Prévention du SIDA. *Bulletin épidémiologique HIV N°6*. Sénégal. 1997.
244. Ndoye I, Mboup S, De Schryver A, Van Dyck E, Moran J, Samb ND, *et al.* Diagnosis of sexually transmitted infections in female prostitutes in Dakar, Senegal. *Sex Transm Inf* 1998, **74**(suppl 1):S112-S7.
245. Ndoye I, Sakho ML, Tardy M, Tandian O, Gassama SB, Thioye MC, *et al.* *La prostitution au Sénégal. Réglementation, caractéristiques et principaux déterminants*. Dakar, Sénégal: Comité national pluridisciplinaire de prévention du SIDA. 1995.
246. Werner J-F. *Marges, sexe et drogues à Dakar*. Paris: Karthala - ORSTOM, 1993. 292 p.
247. Diallo H. Prostituées dans la société sénégalaise : réseaux de sociabilité et conflits de valeurs [DEA de sciences sociales]. Marseille: Ecole des hautes études en sciences sociales; 1995.
248. Levy PS, Lemeshow S. *Sampling of populations. Methods and applications*. 3rd edition. New York: John Wiley & Sons, 1999. 525 p.
249. Bennett S, Woods T, Liyanage WM, Smith DL. A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. *World Health Stat Quart* 1991, **44**:98-106.
250. Comité National de Prévention du SIDA. *Bulletin épidémiologique HIV N°7*. Sénégal. 1999.
251. Laurent C. Prévention des MST et de l'infection par le VIH chez les prostituées "clandestines" de Dakar, Sénégal : quelle intervention peut-on proposer ? Premier forum national de la recherche sur le SIDA, Dakar, Sénégal, 1999.
252. Bekoutou D. Travailleuses de la rue. Faut-il réviser l'âge de la prostitution légale ? Walfadjri. Mardi 26 octobre 1999. N° 2286. p. 6.

253. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002, **359**:2097-104.
254. Corbett EL, Steketee RW, ter Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002, **359**:2177-87.
255. Bortolotti V, Buvé A. Prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: opportunities and obstacles. *AIDS* 2002, **16**(10):1309-17.
256. Stover J, Walker N, Garnett GP, Salomon JA, Stanecki KA, Ghys PD, *et al.* Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response? *Lancet* 2002, **360**:73-7.
257. Steinbrook R. Beyond Barcelona - The global response to HIV. *N Engl J Med* 2002, **347**(8):553-4.
258. De Cock KM, Mbori-Ngacha D, Marum E. Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century. *Lancet* 2002, **360**:67-72.

Annexes

Annexe 1

Liste des publications et communications

Articles originaux en relation avec la thèse et communications à des congrès internationaux

Chapitre 1

Laurent C, Delaporte E.

Epidemiology of HIV infection in sub-Saharan Africa. *AIDS Rev* 2001, 3(2):59-66.

Chapitre 3

Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, Mougnotou R, Seydi M, Gueye M, Liégeois F, Touré Kane C, Butel C, Mbuagbaw J, Zekeng L, Mboup S, Mpoudi-Ngolé E, Peeters M, Delaporte E.

No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in western and west-central Africa: a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis* 2002, 186(4):486-92.

Faye Niang MA, Laurent C, Touré-Kane C, Gueye M, Seydi M, Liégeois F, Diouf M, Badiane S, Mboup S, Delaporte E.

Absence de différence d'évolution bioclinique entre les patients VIH+ infectés par le recombinant CRF02-AG et ceux infectés par un non-CRF02. XII^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique, Ouagadougou, Burkina Faso, 9-13 décembre 2001 [résumé 11PT3-246].

Bourgeois A, Laurent C, Faye MA, Mougnotou R, Seydi M, Gueye M, Liégeois F, Touré Kane C, Butel C, Mbuagbaw J, Zekeng L, Mpoudi-Ngolé E, Mboup S, Peeters M, Delaporte E.

The predominance of HIV-1 CRF02_AG in west and west central Africa is not related to difference in pathogenesis: a four-year prospective multicentre study. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12, 2002 [abstract ThPpC2143].

Chapitre 4

Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane C, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E.

The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002, 16(10):1363-70.

Laurent C, Ngom Gueye NF, Diakhaté N, Gueye PM, Diouf M, Lanièce I, Touré Kane NC, Ndir A, Abraham B, Liégeois F, Faye MA, Mboup S, Delaporte E, Ndoeye I, Sow PS.

Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, Eds. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris : Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida. 2002. pp 143-55.

Touré Kane NC, Vergne L, Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Gueye PM, Diouf M, Sow PS, Faye MA, Liégeois F, Ndir A, Peeters M, Ndoeye I, Mboup S, Delaporte E.

Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, Eds. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris : Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida. 2002. pp 157-67.

Canestri A, Taverne B, Thiam S, Laurent C, Ndir A, Schiemann R, Landman R.

Coûts directs du suivi médical à la charge des patients hors antirétroviraux. In: Desclaux A, Lanièce I, Ndoeye I, Taverne B, Eds. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Paris : Agence nationale de recherches sur le sida, Collection Sciences sociales et sida. 2002. pp 55-66.

Vergne L, Touré Kane C, Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Gueye M, Sow PS, Faye MA, Liégeois F, Adama N, Lanièce I, Peeters M, Ndoeye I, Mboup S, Delaporte E.

Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese Government Initiative of access to antiretroviral therapy. *Soumis*.

Sow PS, Badiane B, Mboup S, Delaporte E, Touré-Kane NC, Seck K, Touré MA, Diakhaté N, Ciss M, Gueye F, Perret JL, Diop TM, Kazatchkine M, Coulaud JP, Laurent C, Faye MA, Ndoeye I.

Initiative sénégalaise sur le traitement antirétroviral : bilan de la phase initiale. XI^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique, Lusaka, Zambie, 12-16 septembre 1999 [résumé 15PT56-15].

Sow PS, Laurent C, Gueye PM, Faye-Niang MA, Ciss M, Badiane S, Delaporte E, Ndoeye I.

The clinical effectiveness of antiretroviral multitherapy in a limited resource context: the exemple of the senegalese ARV access initiative. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000 [abstract TuOrB297].

Diakhate N, Laurent C, Ngom Gueye NF, Sow S, Faye MA, Gueye M, Badiane S, Toure Kane C, Mboup S, Lanièce I, Delaporte E, Ndoeye I.

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique : leçons de l'initiative sénégalaise. XII^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique, Ouagadougou, Burkina Faso, 9-13 décembre 2001 [résumé 10DT3-5].

Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane C, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoeye I, Delaporte E. The Senegalese government HAART initiative: an 18-month follow-up study of feasibility, effectiveness, adherence, toxicity and viral resistance. 9th Conference on retroviruses and opportunistic infections, Seattle, USA, February 24-28, 2002 [abstract 460-W].

Laurent C, Ngom Gueye NF, Schiemann R, Diakhaté N, Gueye M, Canestri A, Sow PS, Faye MA, Touré Kane C, Liégeois F, Vergne L, Landman R, Mboup S, Ndoeye I, Delaporte E. 30-months follow-up of a pilot study of HAART in Senegal. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12, 2002 [abstract MoPeB3279].

Chapitre 5

Laurent C, Seck K, Touré Kane NC, Samb N, Wade A, Liégeois F, Mboup S, Ndoeye I, Delaporte E. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections, and risk behaviours in unregistered sex workers in Dakar, Senegal. *Soumis*.

Seck K, Laurent C, Touré-Kane C, Samb N, Wade A, Liégeois F, Ndoeye I, Delaporte E. Fortes prévalences des IST chez les prostituées "clandestines" de Dakar, Sénégal. XII^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique, Ouagadougou, Burkina Faso, 9-13 décembre 2001 [résumé 13PT2-143].

Seck K, Laurent C, Touré Kane C, Samb N, Wade A, Liégeois F, Ndoeye I, Delaporte E. High STIs prevalences among clandestine prostitutes in Dakar, Senegal. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12, 2002 [abstract MoPeC3510].

Annexe 2

Brochure d'information sur les risques sanitaires liés au contact avec les singes

Si vous avez déjà un singe, comment devriez-vous vous occuper de lui ?

Dans la nature, les singes passent la plupart de leur temps à manger, se nettoyer et dormir.

Les singes, même captifs, restent des animaux sauvages. Les gens qui s'occupent de ces animaux doivent être conscients que certaines de leurs réactions instinctives peuvent être dangereuses, comme les morsures et les griffures.

Un propriétaire de singes captifs devrait être capable d'offrir le nécessaire pour la survie et le bien-être de ses animaux. C'est un devoir envers l'animal, la famille et la communauté.

Quelques points importants pour les animaux captifs :

- Un singe doit recevoir une nourriture fraîche et variée 2 fois par jour pour rester en bonne santé.
- Il doit avoir accès à de l'eau propre pour boire à tout moment.
- Il est important qu'il ait un habitat protégé du soleil direct et de la pluie. Le mieux serait une grande cage dans laquelle il peut se déplacer librement.
- Il a besoin d'accéder à la lumière directe du soleil pour un bon développement de ses os et de sa peau.



- Une bonne hygiène prévient les maladies ; il faut nettoyer régulièrement sa cage, et la désinfecter à l'eau de Javel une fois par semaine.

- Un singe qui s'ennuie peut causer beaucoup de dégâts. Un pneu, une branche ou même un sac peuvent être utilisés comme jouet afin que les animaux soient heureux et occupés.



Viande de brousse :

Si vous avez le choix de votre viande, évitez de manger la viande de singe de brousse !



En laissant les singes dans leur environnement naturel, nous pouvons préserver la faune sauvage du Cameroun, la manière de vivre des populations dans leurs villages, et ainsi, tous rester en bonne santé !

Projet PRESICA*
Hôpital Militaire de Yaoundé
B.P. 906 Yaoundé
Cameroun
Tel/Fax: (237)226258

* Projet de recherche entre l'IRD(UR36) et le gouvernement camerounais

Une production de PRESICA en collaboration avec les MINEF, MINEPIA, MINREST et MINSANTE



Le lien entre les singes et nous

Les singes et les Hommes sont apparentés. Ensemble, nous formons un groupe connu sous le nom de **primates**.



Les singes sont des animaux sauvages. L'Homme n'a pas encore domestiqué ces animaux, même si parfois, ils peuvent être pris comme animaux de compagnie.

Le Cameroun bénéficie d'une faune sauvage très variée. Il y a une vingtaine d'espèces de singes dans le pays. Certains singes sont courants, d'autres rares. De ce fait, il y a des lois, camerounaises et internationales, pour éviter leur disparition à jamais du Cameroun, mais également de la Terre entière.

Ainsi, il est **interdit** de tuer ou de garder en captivité certaines espèces de singes comme les gorilles, les chimpanzés, les colobes noirs et blancs, les drills...



Quelle est l'une des conséquences majeures d'être apparentés aux singes ?

Les hommes et les singes étant apparentés, certaines maladies peuvent nous être transmises lors de contacts étroits entre nous.



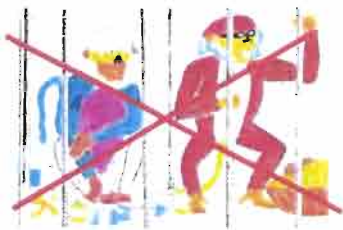
Que peut-on faire pour éviter la transmission de ces maladies :

Nous pouvons réduire les contacts entre nous et les singes en **évitant** :

- De chasser, manipuler et manger de la viande de brousse



- De garder chez soi des singes qui ont été capturés dans la nature



Quelles sont les maladies qui peuvent être échangées entre primates (hommes et singes) ?

Les **parasites** sont très courants et peuvent être transmis facilement.

- Des parasites externes comme les puces, les poux et la gale peuvent entraîner des problèmes de peau et des démangeaisons.
- Des parasites internes qui vivent dans le corps, comme les vers, peuvent provoquer des problèmes de diarrhée. Mettre des mains sales dans votre bouche transmet souvent ces parasites.

Les singes et les hommes peuvent échanger de nombreuses infections de la **peau**, du **foie** et des **intestins**.

Les hommes transmettent souvent le simple **rhume** et des maladies graves comme la **tuberculose** aux singes.

La fièvre **Ebola** est une maladie que beaucoup connaissent mais qui est très rare. Cependant, quand elle survient, c'est une maladie très dangereuse qui peut tuer.

La **rage** est une maladie qui peut être prévenue chez les animaux grâce à une vaccination régulière, et chez les hommes en évitant d'être mordu par des animaux infectés.

Les singes peuvent également être atteints de **paludisme** comme les hommes en étant piqués par des moustiques infectés.

Il y a d'autres microbes, qui sont encore peu connus, comme les **VIS** qui sont proches des VIH. Le VIH est le virus responsable du sida. Même quand ils paraissent en bonne santé, les singes peuvent être porteurs de microbes potentiellement dangereux pour l'homme. Il est nécessaire de tester les singes pour mieux connaître ces microbes et savoir s'ils peuvent être transmis à l'homme.

Que faire si un singe est positif pour le VIS ?

Un test positif pour le VIS montre que le singe est porteur d'un microbe appelé VIS, qui vit dans son corps.

Généralement, le singe n'est pas malade et le microbe n'est pas dangereux pour vous si vous êtes prudents :

- Ne vous faites pas mordre ou griffer par des singes
- Ne touchez pas le sang ou les plaies de singes si vous avez des blessures sur votre peau.
- Ne touchez pas les singes, leurs selles ou leurs urines si vous avez des blessures sur la peau



Quelques conseils si vous êtes en contact avec des animaux

- Lavez vos mains avec du savon et de l'eau après chaque contact avec les animaux ou leur environnement.
- Si vous avez été mordu ou griffé par un singe, nettoyez parfaitement la plaie avec du savon et de l'eau. Désinfectez la blessure avec de la Javel ou de l'alcool. Si vous êtes gravement blessé, consultez un médecin.
- Si votre animal est malade, recherchez un conseil vétérinaire.



Annexe 3

Législation sénégalaise régissant la prostitution

LEGISLATION ANTIVENERIENNE

MESURES LEGISLATIVES EN VIGUEUR AU SENEGAL POUR LA LUTTE CONTRE LA PROSTITUTION ET LES MALADIES VENERIENNES.

Les mesures actuellement en vigueur tirent leur matière d'une part du Code Pénal, d'autre part de décrets, lois instructions ministérielles, prises depuis l'indépendance. Il est cependant à souligner qu'une interprétation nuancée de la législation dans le domaine sanitaire est souvent préférable à une application stricte et brutale qui risque de ne pas être suivie.

1-1 Décret 62-036 du 16 Août 1962 créant des brigades spéciales de police pour la repression contre la prostitution et le proxénétisme. La mission de ces brigades consiste en la répression sur la voie publique et dans les lieux publics, la détection des maisons de rendez-vous, l'arrestation des prostituées en dépit de racolage et leur conduite devant les autorités sanitaires et judiciaires, la tenue d'un fichier de prostitution.

1-2 Décret 62-0317 du 16 Août 1962 organisant la lutte contre les maladies sexuellement transmises.

Le traitement obligatoire de ces maladies est imposé aux sujets atteints jusqu'à disparition de la contagiosité. Les femmes enceintes susceptibles de transmission y sont également astreintes ainsi que les sujets contamineurs.

La déclaration des cas par le Médecin est obligatoire. Elle se fait auprès du Médecin Régional ou de son représentant. Elle est simple ou nominale selon que le sujet accepte ou est récalcitrant. Dans ce cas l'hospitalisation d'office peut être imposée.

Le décret rend obligatoire la recherche de contamineurs par le Médecin.

I-3 LOI 63-17 du 5 Février 1963 portant répression des infractions du décret 62-0317 sur plainte des autorités par suite du refus d'un malade vénérien à se soumettre à la surveillance médicale, des peines peuvent être requises par le tribunal (amende et prison).

I-4 LOI 66-21 du 1er Février 1966 relative à la lutte contre les maladies sexuellement transmises et la prostitution institue le contrôle obligatoire et préventif des personnes qui se livrent publiquement à la prostitution. Ces personnes doivent être inscrites à un fichier sanitaire et social tenu à jour par les autorités sanitaires.

En cas d'infraction des peines (amende - prison) sont prévues suivies de régularisation de la situation et traitement obligatoire si l'intéressé est atteint de maladie vénérienne.

Rend obligatoire le secret professionnel pour le personnel médical et social assurant la tenue du fichier.

La radiation du fichier est prévue si l'intéressé en fait la demande.

I - 5 Décret 69-616 du 20 Mai 1969 portant application de la Loi 66-21 définit l'objet du fichier, la composition du dossier individuel des personnes inscrites.

La visite médicale est effectuée chaque quinzaine. Le carnet sanitaire doit être présenté à toute requisition de la police.

Toute infraction est passible de peines (amendes-prison).

I - 6 LOI 69-27 du 23 Avril 1969 complétant le code pénal par un art 327 bis réprimant la prostitution des mineurs de 21 ans.

En cas de prostitution même occasionnelle, à la requête des parents ou du Ministère public, l'enfant mineur comparaît devant le tribunal des enfants qui prend les mesures prévues au Code.

I - 7 INSTRUCTION MINISTERIELLE N°73/M.INT/CAB/CTI du 28 Août 1969
RELATIVE A LA LUTTE CONTRE LES MALADIES SEXUELLEMENT TRANSMISES ET LA PROSTITUTION (texte in extenso)

I - Les présentes instructions ont pour objet de compléter les textes législatifs et réglementaires relatifs à la lutte contre les maladies sexuellement transmises et la prostitution.

LOI n°66-21 du 1er Février 1966

LOI N°69-27 du 23 Avril 1969.

Cependant les stipulations antérieures, contenues dans le Code Pénal et celui des contraventions, ne doivent point être perdues de vue.

TITRE Ier : Des dispositions antérieures concernant la lutte contre la prostitution.

II - Le principe qui peut être titré du Code Pénal est celui de la tolérance de la prostitution; sous trois réserves qui portent sur l'interdiction du proxénétisme, du racolage, de la direction ou de la gestion d'un établissement de prostitution.

L'article 316 du Code Pénal, concernant les outrages publiés à la pudeur, peut également, le cas échéant, être utilisé comme moyen de lutte contre la prostitution.

III - Bien que la prostitution ne soit pas interdite (sauf aux mineurs de 21 ans, comme il sera indiqué au titre II ci-dessous, il est cependant nécessaire d'en donner la définition et les éléments constitutifs.

La prostitution est le fait de tirer tout ou partie de ses moyens d'existence sexuel avec des partenaires de rencontre.

Les termes utilisés par le Code Pénal et les Lois spéciales mentionnées au paragraphe Ier ci-dessus, ne laissent aucun doute sur le fait que les auteurs de la prostitution, du proxénétisme, du racolage peuvent être de l'un ou de l'autre sexe.

Pourqu'il y ait donc prostitution, il convient que soient réunis les trois éléments suivants : des actes sexuels; une rémunération de ceux-ci; la recherche d'un partenaire en un lieu public, ouvert au public, ou même privé, et son recrutement par paroles; gestes, lettres, téléphone.

IV - Ces trois éléments constitutifs devant être réunis, la prostitution ne peut donc être confondue avec l'adultère, auquel il manque les éléments de rémunération et de partenaire de rencontre, ou l'un des deux seulement.

Il en est de même du concubinage notoire, qui ne comporte pas l'élément de partenaire de rencontre.

Par contre, la prostitution peut être un fait occasionnel à condition que les trois éléments mentionnés soient réunis. Il en est ainsi notamment, du procédé dit des "call-girls" qui, sans racolage, se tiennent à la disposition de leur clientèle.

V - L'article 323 du Code Pénal donne des définitions du proxénétisme qui se suffisent : le fait d'aider, d'assister ou de protéger sciemment une personne se livrant à la prostitution, d'en partager les produits ou d'en recevoir des subsides; de vivre avec elle sans pouvoir justifier de ressources propres; le fait d'embaucher, d'entraîner, d'entretenir une personne en vue de la prostitution; enfin, le fait d'intervenir comme intermédiaire entre les personnes se livrant à la prostitution et les individus qui exploitent ou rémunèrent la prostitution.

Les officiers de police judiciaire rechercheront de manière active et continue les proxénètes. Au cours de leurs informations, ils auront à relever les circonstances aggravantes si elles viennent à leur connaissance ou s'ils les constatent; délits commis à l'égard de mineurs; accompagnés de menaces ou de violences, de contrainte; commis à l'égard de plusieurs personnes..... (art. 324).

VI - La direction, la gestion, le financement de maisons dites de tolérance par soi-même ou par personne interposée, sont interdites. De même, les propriétaires ou gérants d'hôtels, maisons meublées, pensions débits de boissons, clubs, dancings, ne peuvent accueillir, accepter, tolérer habituellement une ou plusieurs personnes se livrant à la prostitution dans leur établissement ou ses annexes, ou venant y racoler (art. 325).

Dans les lieux ouverts au public où se fait habituellement du racolage, les officiers de police judiciaire auront donc à constater le racolage, puis à déférer le directeur ou le gérant du fonds de commerce lorsque plusieurs procès-verbaux de racolage auront été dressés dans son établissement.

VII - L'article 9, troisièmement, du Code des contraventions, punit d'un emprisonnement d'un jour à un mois et d'une amende de 200 à 10.000 francs CFA; ou de l'une de ces peines seulement, "ceux qui, par gestes, paroles; écrits ou par tous autres moyens précéderont publiquement au racolage des personnes de l'un ou l'autre sexe, en vue de les provoquer à la débauche.

L'officier de police judiciaire constatant cette infraction en dresse procès-verbal, au vu duquel le juge de simple police fixe l'ame de composition.

VIII - Les officiers de police judiciaire agiront au flagrant délit à l'effet de constater les outrages publics à la pudeur, spécialement lorsqu'ils sont commis par des personnes se livrant à la prostitution.

L'article 318 du Code Pénal n'a pas défini ce délit et il appartient au juge d'apprécier les faits immoraux et contraintes aux honneurs qu'il vise.

TITRE II - DE L'INTERDICTION DE LA PROSTITUTION AUX MINEURS DE 21

IX - La prostitution, même pratiquée occasionnellement, est interdite aux mineurs de 21 ans (art. 327 bis du Code Pénal introduit par la loi n° 69-027 du 23 avril 1969).

X - Par conséquent, tout fait la prostitution de la part d'un mineur constaté par les officiers de police judiciaire; ceux-ci agiront de leur propre initiative, soit sur plainte ou dénonciation, soit en vertu d'une demande des parents. Le procès-verbal sera transmis au Parquet.

La minorité s'établira par la carte nationale d'identité devenue obligatoire depuis le 1er Janvier 1966 (Arrêté n° 8853/M. du 14 Juin 1965) ou par tout autre moyen.

Le mineur sera cité à comparaître devant le tribunal pour enfants, à la requête des parents ou du Ministère public. Il en est de même en cas de récidive.

TITRE III - DES BUTS ET DES CONDITIONS GENERALES D'APPLICATION DES DISPOSITIONS NOUVELLES RELATIVES A LA LUTTE CONTRE LES MALADIES VENEREENNES ET LA PROSTITUTION.

XII - Les dispositions contenues dans la Loi 66-21 du 1er Janvier 1966 et le décret n° 59-616 du 20 mai 1969 sont destinées à lutter contre les maladies sexuellement transmises qui peuvent être propagées par la prostitution.

Ces textes ont également pour objet d'obliger tout mineur désireux de se livrer à la prostitution d'en faire la déclaration au Parquet. Le législateur pense ainsi enrayer la prostitution occasionnelle, l'une des causes de désagrégation du milieu familial. Il est en effet évident que, face aux obligations et contraintes fixées par les textes, les mineurs mariés se livrant à la prostitution occasionnelle, afin de compléter leur budget familial, se récuseront.

XIII - Par conséquent, et sauf pour les mineurs de 21 ans, la prostitution demeure tolérée. Elle peut continuer de s'exercer, sauf sous forme de racolage ou avec l'aide d'un proxénète. Mais les personnes désireuses de se livrer à la prostitution sont soumises aux obligations suivantes:

- inscription obligatoire au fichier sanitaire et social ;
- visites de vénérologie tous les quinze jours ;
- présentation d'un carnet sanitaire à toute demande des autorités de police.

XIV - Il s'ensuit que deviennent des délits :

- le fait, pour toute personne convaincue de se livrer publiquement à la prostitution, de ne pas être inscrite au fichier sanitaire et social ;
- le fait, pour toute personne convaincue de se livrer publiquement à la prostitution, de ne pas s'être présentée à la visite médicale de vénérologie depuis plus de 15 jours.

Ces infractions sont punies d'un emprisonnement de 15 jours à 3 mois et d'une amende de 20 000 à 100 000 frs ou de l'une de ces peines seulement (art. 2 de la loi n° 66-21 du 1er Février 1966).

En outre, toute personne se livrant publiquement à la prostitution et qui est trouvée atteinte d'une maladie vénérienne contagieuse est tenue de se soumettre à un traitement ou de résider dans un établissement hospitalier. En cas d'infraction à ces dispositions, l'intéressée est punie des peines mentionnées ci-dessus.

XV - Ces dispositions permettent donc, dorénavant, aux officiers de police judiciaire, d'interpeller toute personne se livrant notoirement à la prostitution et de lui faire présenter son carnet sanitaire.

XVI - Si elle ne possède pas ledit carnet sanitaire, c'est qu'elle n'est pas inscrite au fichier sanitaire et social. Procès-verbal en sera dressé et la personne se prostituant sera présentée :

- en premier lieu à l'autorité détenant le fichier sanitaire et social, en vue de son inscription et d'une première visite de contrôle médical ;
- puis au parquet, pour poursuites éventuelles.

XVII - Si la personne se livrant notoirement et publiquement à la prostitution est en possession d'un carnet sanitaire, mais que celui-ci ne porte pas mention d'une visite médicale depuis plus de 15 jours, même procédure du paragraphe 16 sera suivie : présentation successive à l'autorité médicale et au Parquet.

XVIII - Dans l'immédiat les prescriptions rappelées au présent titre, de même que celles qui suivront, ne seront appliquées qu'à la Région du Cap-Vert.

XIX - Afin de permettre la mise en place du fichier sanitaire et social et du service de vénérologie spécialisé, lesdites prescriptions entreront en vigueur de la manière suivante :

- jusqu'au 31 décembre 1969, toute personne désirant se livrer à la prostitution devra se faire inscrire au fichier sanitaire et social; pendant ce laps de temps les services de police de la région du cap-Vert et ceux de la Gendarmerie, chacun en ce qui concerne, auront à présenter à l'organisme chargé du fichier sanitaire et social toute personne se livrant à la prostitution; la personne en question demeure cependant libre de ne pas se faire inscrire ;
- après le 1er janvier 1970, toute personne se livrant à la prostitution être munie du carnet sanitaire sera présentée à l'organisme chargé du fichier puis déferée au Parquet.

TITRE IV - DU FICHIER SANITAIRE ET SOCIAL ET DU CONTROLE MEDICAL

Le fichier sanitaire et social de la prostitution est placé sous la responsabilité du Ministère de la Santé et des Affaires Sociales.

Pour la région du Cap-Vert, l'Institut d'Hygiène sociale de Dakar en a la gestion, sous la responsabilité du Médecin-Chef du Service de Dermatovénérologie.

Comme il l'a été précisé, toute personne se livrant à la prostitution doit se présenter ou être présentée pour être inscrite à l'Institut d'hygiène sociale de Dakar.

A cet effet, la personne se livrant à la prostitution doit exhiber une carte nationale d'identité et déposer quatre photographies. Si elle n'est pas sénégalaise, elle présente un passeport ou le carnet d'identité.

XXII - Le fichier sanitaire et social comporte, pour chaque prostituée un dossier comprenant lui-même deux sous-dossiers.

Le dossier porte les mentions suivantes : prénoms et nom de la personne se livrant à la prostitution, numéro d'inscription et photographie (modèle en annexe).

Le sous-dossier de renseignements porte les mentions suivantes ; prénoms, nom, date et lieu de naissance, situation de famille, domicile, date et numéro d'inscription, signalement. Il contient les condamnations pour racolage ou pour omission d'inscription, ainsi que les documents d'enquêtes sociales faites sur la personne se livrant à la prostitution (modèle en annexe 2).

Le sous-dossier sanitaire comporte les prénoms, nom et date d'inscription des intéressés. Il contient la mention des dates des examens périodiques avec leur résultat succinct (indemne, contagieuse pendant ..., hospitalisée le) Ces indications sont également portées sur le carnet sanitaire détenu par la personne se livrant à la prostitution (modèle du sous-dossier en annexe 3).

XXIII - L'institut d'hygiène sociale communique aux services de police de la Région du Cap-Vert, deuxième section, le double du sous-dossier de renseignements ainsi qu'une photographie de la personne se livrant à la prostitution.

En tant que de besoin, les fonctionnaires de la deuxième section peuvent consulter les deux sous-dossiers détenus par l'Institut d'Hygiène sociale afin de compléter les renseignements en leur possession.

XXIV - Lors de l'inscription au fichier sanitaire et social il est remis un carnet sanitaire à toute personne se livrant à la prostitution (modèle en annexe 4). Sur ce carnet, l'autorité chargée du contrôle médical indique la date des visites périodiques ainsi que leur résultat succinct : indemne, contagieuse, hospitalisée....

XXV - Le Ministère public avise le chef des services de police de la Région du Cap-Vert de toute condamnation devenue définitive pour racolage, omission d'inscription au fichier sanitaire et social ou de présentation à la visite médicale périodique.

XXVI - L'autorité médicale fixe, pour chaque prostituée, le jour et l'heure de la visite de contrôle à laquelle elle doit se soumettre.

TITRE V : - RADIATION DU FICHIER SANITAIRE ET SOCIAL -

XXVII - En exécution de l'article 8 du décret n°69-616 du 20 mai 1969, toute personne qui désire cesser définitivement de se livrer à la prostitution en fait la déclaration écrite et signée au Directeur de l'Institut d'Hygiène Sociale. Celui-ci lui fait subir la visite périodique de contrôle vénérologique.

XXVIII - Si elle est déclarée indemne de toute maladie vénérienne contagieuse, elle est aussitôt radiée du fichier sanitaire et social. Cette radiation est portée à la connaissance de Monsieur le Chef des Services de police de la Région du Cap-Vert (2ème section).

...../.....J...

XXIX - Si elle est atteinte d'une maladie vénérienne contagieuse, la radiation ne se produit qu'à l'issue du traitement et après constatation par le Médecin traitant de la fin de la contagiosité. La radiation est portée à la connaissance de Monsieur le Chef des Services de police de la Région du Cap-Vert.

XXX - Après radiation, le carnet sanitaire est retiré à sa titulaire.

XXXI - Une personne qui, après avoir été radiée comme il est indiqué ci-dessus, se livrerait à nouveau à la prostitution se verrait soumise à une nouvelle inscription et serait déférée au Parquet, selon les procédures exposées dans les précédentes instructions./.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Séroprévalence de l'infection par le VIH chez les adultes de 15 à 49 ans en Afrique subsaharienne par pays en 2001 selon les estimations de l'ONUSIDA	25
Tableau 2 : Indicateurs démographiques, économiques et sociaux du Sénégal	32
Tableau 3 : Indicateurs sanitaires du Sénégal	33
Tableau 4 : Indicateurs démographiques, économiques et sociaux du Cameroun	39
Tableau 5 : Indicateurs sanitaires du Cameroun	40
Tableau 6 : Souches recombinantes du VIH-1 groupe M identifiées spécifiquement comme "formes recombinantes circulantes"	48
Tableau 7 : Médicaments antirétroviraux disponibles en 2002	75
Tableau 8 : Facteurs liés à l'hôte pouvant influencer sur la transmission sexuelle du VIH .	140
Tableau 9 : Incidence estimée des principales IST curables en 1999 chez les adultes de 15 à 49 ans dans le monde et en Afrique subsaharienne (en millions), et part des infections africaines	142
Tableau 10 : Lieux de racolage des prostituées clandestines en fonction de leur établissement de recrutement dans l'enquête : Dakar, Sénégal, 2000	168
Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques des prostituées clandestines de Dakar en 2000	171
Tableau 12 : Caractéristiques de la prostitution chez les prostituées clandestines de Dakar en 2000	172
Tableau 13 : Prévalences de certaines IST dont l'infection par le VIH, et d'autres infections génitales chez les prostituées clandestines et les prostituées enregistrées de Dakar	173

Liste des cartes et figures

Carte d'Afrique	29
Carte du Sénégal	31
Carte du Cameroun	37
Figure 1 : Relation phylogénétique entre les virus de l'immunodéficience humaine type 1 et type 2 et les virus de l'immunodéficience simienne	46
Figure 2 : Distribution géographique des principales souches du VIH-1 et du VIH-2 en Afrique	51
Figure 3 : Sites d'action des antirétroviraux	74
Figure 4 : Etapes de sélection des patients dans l'ISAARV	83
Figure 5 : Interactions entre le VIH et les IST	143

Résumé

Spécificités de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine en Afrique subsaharienne et conséquences pour la prise en charge à propos d'études menées au Sénégal et au Cameroun entre 1996 et 2002

En Afrique subsaharienne où vivent 70 % des personnes infectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), la prise en charge de l'épidémie et des personnes atteintes demeure problématique. La mise en œuvre d'interventions adaptées doit tenir compte des spécificités locales de l'infection. Trois d'entre elles et leurs conséquences pour la prise en charge sont discutées dans cette thèse. La première concerne l'extrême diversité génétique du VIH et ses conséquences cliniques. Nous montrons que la progression clinique en termes de mortalité, changement de stade clinique et pente des lymphocytes T CD4 est comparable entre les patients infectés par la souche recombinante CRF02_AG prédominante en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, et les patients infectés par une autre souche. La deuxième spécificité tient à l'accès limité au traitement antirétroviral. L'évaluation de l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux Antirétroviraux montre que ce traitement est faisable en Afrique et que, bien encadré, il peut être aussi efficace et bien toléré que dans les pays industrialisés, tout en limitant l'émergence des résistances virales. La troisième spécificité est liée à la large prédominance de la transmission hétérosexuelle. Les programmes de prévention doivent donc cibler en priorité ce mode de transmission. Dans le contexte très particulier du Sénégal où la prostitution est réglementée, nous suggérons qu'une réponse de Santé Publique multidimensionnelle incluant une information sur la législation, une révision de l'âge légal pour la prostitution et une intervention spécifique pour les prostituées clandestines est nécessaire. Nos travaux illustrent la façon dont des projets de recherche opérationnelle peuvent s'inscrire directement dans les processus d'évaluation, d'aide à la décision et d'action de programmes nationaux de lutte contre le SIDA pour améliorer la prise en charge.

Abstract

Specificity of Human Immunodeficiency Virus infection in sub-Saharan Africa and consequences for the management with regard to studies conducted in Senegal and Cameroon between 1996 and 2002

In sub-Saharan Africa where 70% of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected persons are living, the management of both the epidemic and patients is still problematic. The implementation of suitable interventions must take into account the local specificity of the infection. Three of this specificity and their consequences for the management are discussed in this thesis. The first one is related to the extremely high HIV genetic diversity and its clinical consequences. We show that the disease progression is comparable in terms of survival, clinical disease progression and CD4 cell decline between patients infected with the predominant CRF02_AG strain and patients infected with other strains, in West and West-Central Africa. The second specificity is related to the poor access to antiretroviral therapy. The evaluation of the Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative shows that this treatment is feasible in Africa and that it can be as efficient and well tolerated as in western countries, with limited emergence of drug-resistant strains if it is well managed. The third specificity is related to the large predominance of heterosexual transmission. Prevention must focus this mode of transmission before all others. In the very particular context of Senegal where prostitution is legalised, we suggest that a multidimensional public health response is needed, comprising legal information, downwards revision of the legal age for prostitution, and specific medical follow-up for non registered sex workers. Our studies illustrate how operational research projects can participate directly to the process of evaluation, help to the decision and action of national AIDS programs in order to improve the management of the disease.

Discipline : Sciences Biologiques et Médicales, option Epidémiologie et Intervention en Santé Publique.

Mots-clés : Virus de l'Immunodéficience Humaine, spécificités, conséquences, prise en charge, diversité génétique, traitement antirétroviral, transmission sexuelle, Afrique.