

Université Bordeaux Segalen

Année 2012

Thèse N° 1995

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Mention : Sociétés, Politique, Santé publique

Spécialité : Santé publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17/12/2012

Par **Eric Nindougou Ouattara**

Né le 20 septembre 1976 à Ferkessédougou, Côte d'Ivoire

**Utilisation du modèle CEPAC en appui à la recherche clinique
dans le domaine de la prise en charge des adultes infectés par le VIH
en Afrique sub-saharienne**

Membres du Jury :

Ahmadou ALIOUM, PU, Université Bordeaux 2, France	Président
Christian LAURENT, CR1, IRD, Université Montpellier 1, France	Rapporteur
Simplice DAGNAN, PU-PH, Université Cocody Abidjan, Côte d'Ivoire	Rapporteur
Thérèse N'DRI-YOMAN, PU-PH, Université Cocody Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
Joseph AKA, PU-PH, Université Cocody Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
AKA R. KAKOU, PU-PH, Université Cocody Abidjan, Côte d'Ivoire	Examineur
Philippe MSELLATI, DR1, IRD, Université Montpellier 1, France	Examineur
Kenneth A. FREEDBERG, Professor, Harvard University, USA	Examineur
Xavier ANGLARET, DR2, INSERM, Université Bordeaux 2, France	Directeur

Remerciements

Aux membres du jury

Merci d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. J'en suis très honoré et vous en remercie.

- **Monsieur le Professeur Ahmadou ALIOUM**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. J'ai pu bénéficier de votre enseignement au cours du Master de recherche. Votre disponibilité, votre courtoisie, votre rigueur scientifique et votre souci de former et d'encadrer les étudiants font de vous une personne d'exception. Recevez cher Professeur, l'expression de ma gratitude.

- **Monsieur le Docteur Christian LAURENT**

C'est un grand honneur pour moi que vous qui avez tant apporté par vos travaux à la recherche sur le VIH dans les pays du sud, acceptiez de juger ce travail. Merci pour le jugement que vous porterez à ce travail

- **Monsieur le Professeur Simplicie DAGNAN**

Votre travail et votre engagement en santé publique, discipline incontournable pour l'amélioration de la prise en charge des malades en Côte d'Ivoire est un exemple pour nous. Votre grande expérience en santé publique sera une contribution très appréciable à ce travail. Cher maître, c'est un grand honneur pour moi que vous acceptiez de juger ce travail. Recevez ma profonde gratitude.

- **Madame le Professeur Thérèse N'Dri-Yoman, Coordinatrice Sud du programme PAC-CI**

Merci de m'avoir donné cette chance de suivre la voie de la recherche médicale en me sélectionnant d'abord pour la poursuite de mes études médicales à bordeaux et ensuite en m'accueillant au sein du programme Pac-ci. Recevez toute ma gratitude.

- **Monsieur le Docteur Philippe MSELLATI**

Votre contribution à la prise en charge des enfants infectés par le VIH en Afrique subsaharienne n'est plus à citer, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

- **Monsieur le Professeur Kenneth A. FREEDBERG**

Vous m'avez accueilli à bras ouvert à Boston et m'avez fait me sentir chez moi. Merci pour votre grande humanité et c'est un honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

- **Monsieur le Professeur Joseph AKA**

Vous m'avez donné les premiers enseignements en biostatistiques, en première année de médecine. Votre dévouement et votre passion pour les biostatistiques, que vous nous avez communiqué ont pleinement contribué à ce travail. Merci cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

- **Monsieur le Professeur Aka R. KAKOU**

C'est un honneur, cher maître que pour une seconde fois, après avoir été membre du jury de ma thèse d'exercice médicale, vous acceptez de participer à ce jury. Le regard sur ce travail

du grand clinicien expérimenté que vous êtes sera d'une très grande importance. Merci pour le jugement que vous porterez à ce travail

A mon directeur de thèse, le Docteur Xavier Anglaret

Cher« Professeur» merci d'avoir eu foi en moi et d'avoir été toujours présent pour moi depuis le master 2 jusqu'à ce jour. Sans votre présence et soutien, tout ce travail n'aurait pas été possible. Vous m'avez aidé par votre claire vision, en m'orientant d'abord vers la recherche de terrain pour me permettre d'acquérir une expérience, et ensuite vers la modélisation un outil complémentaire à la recherche clinique. Merci pour votre encadrement exceptionnel et surtout votre grande humanité. Recevez toute ma gratitude, et que Dieu bénisse vous et toute votre famille

A Monsieur le Professeur Roger Salamon

Merci professeur pour votre engagement en faveur de la recherche sur le VIH dans les pays du Sud. Nous ne saurons vous remercier pour tous vos efforts pour favoriser la formation de jeunes chercheurs comme nous, élément fondamental pour l'amélioration de la prise en charge des personnes infectées par le VIH, mais également pour tout un système sanitaire qui en a tant besoin. Recevez toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Serge Paul Eholié

Merci cher maître, vous êtes pour nous un modèle par votre travail et votre rigueur. Toute ma gratitude pour tous vos conseils et votre soutien. Que Dieu vous bénisse.

A Monsieur le Professeur Yazdan Yazdanpanah

Merci pour vos conseils et de toujours trouvé un temps pour moi malgré votre emploi du temps chargé. Recevez toute ma gratitude.

Au Docteur Messou Eugène et au Cepref

Cher grand frère, reçois toute ma gratitude pour ton soutien et tes conseils tout au long de ce parcours de recherche, depuis le master 2 jusqu'à ce jour. Le Cepref est la première équipe de recherche à m'avoir accueilli à Abidjan, vous êtes tous une seconde famille pour moi, merci de m'avoir adopté et aidé à trouver une place au sein de l'équipe à Abidjan.

Au Docteur Christine Danel

Ta grande expérience et tes conseils m'ont énormément aidé pour le travail de terrain. Merci pour ton soutien et plus encore toutes tes prières. Que Dieu te bénisse, ainsi que la Xavière.

A Monsieur Bertin Kouadio, Directeur de PAC-CI

J'apprécie toujours votre présence discrète. Merci pour tous les efforts que vous faites pour maintenir cette atmosphère chaleureuse et conviviale de travail

A tous mes aînés : Docteurs, Albert Minga, Abo yao, Ekouevi Didier

Mes sincères remerciements pour vos conseils, votre soutien et votre amitié.

A mes très chers collègues et amis : Docteurs, Patrick Coffie, Raoul Moh, Hapsatou Touré, Badjé Anani, Jean Baptiste N'tapké, Gérard Menan Kouamé, Jérôme Kouassi Agniwo, Jean Jacques M'béa Kouassi,

Merci pour votre soutien, réconfort et présence malgré quelque fois la distance. Que Dieu vous bénisse ainsi que toute votre famille.

A l'équipe administrative du Programme PAC-CI et à l'APPAC-CI

Vous avez tous contribué à rendre mon travail aisé. Merci pour votre amitié et que Dieu vous bénisse ainsi que vos familles respectives.

Plus spécialement à Adrienne Aboua, Bertine Siloué et Sylvie Konan, je ne trouve les mots pour exprimer ma profonde gratitude pour votre présence et votre soutien. Que Dieu vous bénisse.

A tous les centres périphériques Temprano et au Cedres

Vous avez tous contribué à l'aboutissement de ce travail. Mes très sincères remerciements.

L'équipe VIH Afrique

Merci à toute l'équipe « VIH et Santé international » pour vos critiques constructives et commentaires qui ont beaucoup contribué à améliorer ce travail

Plus spécialement à Delphine Gabillard et Jérôme Le Carou, mes très chaleureux collègues de bureau, merci pour votre soutien quotidien

L'équipe CEPAC-International

Merci à vous tous pour votre aide, votre présence et votre soutien et sincères remerciement en particuliers à Rochelle Walensky, Elena Losina, David Paltiel, Angela Wong, Eric Ross, Marion Robine, Narayan Sampath, Callie Scott, Erin Rhode

A toutes les personnes vivant avec le VIH

Le chemin déjà parcouru est appréciable. Mais, beaucoup reste encore à faire. Courage !

A mon père, ma mère mes frères et sœurs

Vous m'avez toujours soutenu avec générosité et amour. Toute mon affection et ma reconnaissance.

A ma famille et tous mes amis à Bordeaux et Paris

Sincèrement merci pour tout votre soutien et plus spécialement à Marie-Claire et Guy Latry, à Stéphane et Eugénie N'da, Denis et Patricia Pohé, Roger Golemba

A mon épouse et mon fils

Merci pour votre soutien, votre patience et tous les sacrifices consentis. Recevez toute mon affection

***Remerciement spécial à
L'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
(ANRS)***

J'ai bénéficié pendant ces trois années de thèse d'une allocation de recherche de l'ANRS

Merci à toute l'équipe

anRS

**Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales
| Agence autonome de l'Inserm |**

Table des matières

1	Introduction	12
2	Recherche interventionnelle en Afrique subsaharienne	14
2.1	Prévention de la transmission du VIH	14
2.1.1	Préservatif masculin	14
2.1.2	Préservatif féminin	15
2.1.3	Circoncision	16
2.1.4	Traitement des infections sexuellement transmissibles	17
2.1.5	Prévention de la transmission mère-enfant du VIH	18
2.1.6	Traitement de la post et pré-exposition	19
2.1.6.1	Exposition professionnelle	19
2.1.6.2	Exposition non professionnelle	20
2.1.6.3	Pré-exposition	21
2.1.7	Etudes vaccinales	22
2.2	Traitement des adultes infectés par le VIH	22
2.2.1	Prophylaxie des infections opportunistes	22
2.2.1.1	Chimio prophylaxie antituberculeuse	23
2.2.1.2	Chimio prophylaxie par le cotrimoxazole	24
2.2.1.3	Vaccination anti-pneumococcique	25
2.2.1.4	Autres prophylaxies	26
2.2.2	Traitement curatif des infections associées au VIH	27
2.2.2.1	Tuberculose	27
2.2.2.2	Cryptococcose	28
2.2.2.3	Toxoplasmose	29
2.2.2.4	Autres	29
2.3	Traitement antirétroviral (ARV)	30
2.3.1	Stade des traitements ARV	30
2.3.2	Efficacité et tolérance	31
2.3.2.1	Tolérance des régimes à 3 nucléosidiques	32
2.3.2.2	« Early upper digestive side effects of tenofovir plus emtricitabine, plus zidovudine in West African adults with high CD4 counts », Ouattara et al. <i>Manuscrit soumis</i> .	34
2.3.3	Suivi des adultes infectés par le VIH sous traitement	53
2.4	Limites des essais randomisés	53
3	Modèles mathématiques en recherche clinique	56
3.1	Intérêts des modèles en recherche clinique : inférence et prédiction	56
3.1.1	Inférence	56
3.1.2	Prédiction	56
3.2	Classifications des modèles	57
3.2.1	Classification basées sur le but ou le rôle	57
3.2.2	Classification basée sur la structure	57
3.2.3	Classification en état(s)	58
3.3	Modèles à deux états et modèles multi-états	58

3.3.1	<i>Modèles s'intéressant à deux états de la maladie</i>	58
3.3.2	<i>Modèles s'intéressant à plusieurs états de la maladie</i>	58
3.3.2.1	Modèles d'inférence	59
3.3.2.2	Modèles de prédiction	59
3.3.2.2.1	Modèles de type Markovien	59
3.3.2.2.2	Modèle par compartiments	60
4	Apport du modèle CEPAC en recherche clinique sur le VIH	63
4.1	Description du modèle CEPAC	63
4.1.1	<i>Historique</i>	63
4.1.1.1	Conception du modèle CEPAC	63
4.1.1.2	La collaboration « CEPAC-International »	63
4.1.2	<i>Vue d'ensemble</i>	64
4.1.3	<i>Structure et paramétrage</i>	65
4.1.3.1	Histoire naturelle	65
4.1.3.1.1	CD4, charge virale, affections opportunistes	65
4.1.3.1.2	Mortalité	66
4.1.3.2	Interventions médicamenteuses	66
4.1.3.2.1	Prophylaxie des infections opportunistes	66
4.1.3.2.2	Traitement antirétroviraux	67
4.1.3.3	Suivi	68
4.1.3.4	Coûts	68
4.1.3.5	Fonctions ou modules spécifiques	69
4.1.4	<i>Variables de base (inputs), et résultats (outputs)</i>	69
4.1.4.1	Variables de base	69
4.1.4.2	Résultats	70
4.1.4.2.1	Analyse principale	70
4.1.4.2.2	Analyses de sensibilité	70
4.1.5	<i>Résultats d'analyses publiées par l'équipe CEPAC</i>	70
4.1.5.1	En dehors de la Côte d'Ivoire	70
4.1.6	<i>En Côte d'Ivoire</i>	71
4.2	Application du modèle CEPAC à deux questions en Côte d'Ivoire	72
4.2.1	<i>Choix entre nevirapine et efavirenz en première ligne chez les femmes</i>	72
4.2.1.1	Situation du problème	72
4.2.1.2	Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing ART regimens in women of childbearing age in Sub-Saharan Africa. Ouattara et al. <i>AIDS</i> 2012; 26:625-34.	75
4.2.2	<i>Introduction des traitements de 3^{ème} ligne chez les adultes en échec</i>	86
4.2.2.1	Situation du problème	86
4.2.2.2	Clinical impact and cost-effectiveness of making third-line ART available in sub-Saharan Africa: A model-based analysis in Côte d'Ivoire. Ouattara et al. <i>Article Soumis</i>	88
5	Discussion et perspectives	116
5.1	Les modèles comme outils d'aide à la conception et complément aux essais cliniques	116
5.2	Les modèles comme aide à l'application de résultats des essais cliniques	117
5.3	Les modèles comme outil d'étude d'une question, pour laquelle un essai clinique n'est pas faisable	118

5.4	Stimuler la réflexion sur de nouvelles questions sur lesquelles il n'y a pas encore eu d'essai	119
5.5	Standardisation des analyses utilisant des modèles	120
6	Conclusion	121
7	Références.....	122

Résumé

Dans la première partie de ce travail, nous passons en revue les sujets qui ont fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés dans le domaine de la prévention et de la prise en charge de l'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-saharienne. Nous en tirons deux conclusions : (i) que beaucoup de questions de recherche n'ont pas été explorées par des essais, soit parce qu'elles n'ont pas été jugées prioritaires, soit parce qu'un essai pour répondre à la question n'était pas jugé possible ; (ii) que les essais ayant des résultats positifs débouchent souvent eux même sur de nouvelles questions, notamment sur l'interprétation à donner à leurs résultats, les implications pratiques, les projections à long terme, et la répliquabilité dans différents contextes. Il arrive que ces questions paralysent les décisions.

La question se pose donc d'utiliser au mieux les outils complémentaires aux essais thérapeutiques, incluant l'outil « modélisation ».

Dans la deuxième partie, nous situons les modèles multi-états d'histoire naturelle de la maladie dans le spectre des différents modèles mathématiques utilisés en recherche médicale, et nous décrivons en détail un de ces modèles, le modèle « Cost Effectiveness of Preventing Aids Complication » (CEPAC) conçu aux USA, et développé puis appliqué ensuite dans la collaboration « CEPAC international » avec des équipes françaises, ivoirienne, Sud-Africaine et indienne pour des analyses coût-efficacité.

Dans la troisième partie, nous utilisons le modèle CEPAC pour explorer deux questions :

La première question porte sur le choix entre efavirenz, potentiellement tératogène, et la névirapine, pouvant être responsable d'une toxicité sévère, pour servir de base à la première ligne de traitement antirétroviral chez les femmes en âge de procréer en Afrique subsaharienne. En projetant à 10 ans la survie chez la mère et le nombre cumulé de malformations chez l'enfant, nous montrons que la tératogénicité de l'efavirenz devrait être 2,3 fois plus élevée que celle de la nevirapine pour que le nombre de malformations chez les enfants dont les mères ont pris de l'efavirenz soit supérieur au nombre de décès chez les femmes qui ont pris de la nevirapine.

La deuxième question porte sur l'efficacité et le coût-efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques après l'échec de la deuxième ligne de traitement ARV chez des adultes en Côte d'Ivoire. Cette analyse montre que l'utilisation des médicaments ARV de troisième ligne serait doré et déjà non seulement efficace mais également coût-efficace en Côte d'Ivoire, si elle était utilisée dans une stratégie comportant une phase de renforcement intensif de l'adhérence avant décision de changement de ligne.

En conclusion, nous proposons de définir en quatre groupes les situations dans lesquelles la modélisation peut aider la recherche clinique : (i) pour aider à la conception d'un essai clinique ; (ii) pour mettre en perspective les résultats d'essais cliniques, en les projetant à plus long termes ou dans différents contextes ; (iii) pour étudier une question pour laquelle un essai clinique n'est pas faisable ; (iv) pour stimuler la réflexion sur de nouvelles questions sur lesquelles il n'y a pas encore eu d'essai. En même temps qu'on expérimente l'utilisation pratique de ces modèles, il y a également une réflexion à avoir sur les aspects de validation, de transparence et de standardisation, notamment au moment de la publication des études, pour les rendre accessibles aux cliniciens et aux chercheurs qui ne sont pas familiers avec la modélisation.

Mots clés : Infection VIH, modélisation de l'histoire naturelle du VIH, modèle CEPAC, Afrique subsaharienne

Bibliographie personnelle

Articles

- 1: Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, **Ouattara E**, Losina E, Moh R, Becker JE, Uhler L, Danel C, Messou E, Eholié S, Freedberg KA. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther.* 2012 Jul 18. doi: 10.3851/IMP2231. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22809695.
- 2: **Ouattara E**, Anglaret X, Wong AY, Chu J, Hsu HE, Danel C, Eholié S, Moh R, Gabillard D, Walensky RP, Freedberg KA. Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age. *AIDS.* 2012 Mar 13;26(5):625-34.
- 3: Ekouevi DK, Coffie PA, **Ouattara E**, Moh R, Amani-Bosse C, Messou E, Sissoko M, Anglaret X, Eholié SP, Danel C, Dabis F. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the IeDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Feb;56(2):183-7.
- 4: **Ouattara E**, Messou E, Gabillard D, Seyler C, Anglaret X. Are a past history of tuberculosis and WHO clinical stage associated with incident tuberculosis in adults receiving antiretroviral therapy?, *AIDS.* 2007 Jan 30;21(3):389-90.

Communications en congrès ou conférences

1. Messou E, **Ouattara E**, Gnokoro J-C, Gabillard D, Toure S, Seyler C, Anglaret X. Incidence et facteurs de risques de la tuberculose dans la première année de traitement antirétroviral chez des adultes infectés par le VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire. [Abstract 85/23A] à la 4^{ème} conférence francophone VIH/SIDA, Paris (France), du 29 au 31 Mars 2007
2. Danel C, **Ouattara E**, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Minga A, Messou E, Kanga C, Chenal H, Bissagnene E, Anglaret X, Eholie S. Essai de début précoce du traitement antirétroviral chez l'adulte en Côte d'Ivoire (Temprano ANRS 12136): état d'avancement. [Abstract 7/SOB01] à la 15^{ème} Conférence internationale sur le SIDA et les IST en Afrique (ICASA), Dakar (Sénégal), du 3 au 7 Décembre 2008
3. Ouiminga M, Eholié S-P, Adjé C-T, Polneau S, **Ouattara E**, Cao F, Lacombe K., Girard P-M, Bissagnéné E., Kadio A. Incidence of early side effects in HIV-1 infected patients under ART in the LIPO-AFRI Cohort in Abidjan, Côte d'Ivoire. [Abstract 96/SOB03] à la 15^{ème} Conférence internationale sur le SIDA et les IST en Afrique (ICASA), Dakar (Sénégal), du 3 au 7 Décembre 2008
4. **Ouattara E**, Moh R, C.Danel, Gabillard D, Peytavin G, Konan R, Aubron-Olivier C, Abo Y., Anglaret X, Eholie S. Bad upper digestive tolerance of tenofovir-emtricitabine-zidovudine in West African Adults starting ART at high CD4 counts (Temprano trial, ANRS 12136) Abstract soumis à la 5^{ème} conférence de l'International Aids Society (IAS) sur le traitement, la prévention et la pathogénèse du VIH, Cape Town (Afrique du Sud), du 19 au 22 Juillet 2009
5. Danel C, **Ouattara E**, Moh R, Gabillard D, Lecarrou J, Minga A, Ménan H, Messou E, Anglaret X, Eholie S. Progress Report on the Temprano ANRS 12136 trial: Early Antiretroviral Treatment and 6-month Chemoprophylaxis with INH in Abidjan, Côte d'Ivoire. [Abstract n° 494/77P.] à la 5^{ème} conférence de l'International Aids Society (IAS) sur le

traitement, la prévention et la pathogénèse du VIH, Cape Town (Afrique du Sud), du 19 au 22 Juillet 2009

6. Anglaret X., Scott C., Walensky R., Losina E., **Ouattara E.**, Moh R, Uhler L., Danel C., Eholie S., Freedberg K. Could early antiretroviral therapy (ART) entail more risks than benefits for HIV-infected patients in sub-Saharan Africa? [Abstract LBPEC05] à la 5^{ème} conférence de l'International Aids Society (IAS) sur le traitement, la prévention et la pathogénèse du VIH, Cap Town (Afrique du Sud), du 19 au 22 Juillet 2009

7. Scott C., Anglaret X., Walensky R., **Ouattara E.**, Paltiel D, Danel C., Stoler A, Eholie S., Seage G, and Freedberg K. Test and Treat: Forecasting the Clinical and Epidemiological Impact of Expanded HIV Screening and Immediate ART in Sub-Saharan Africa. [Abstract #964] à la 17^{ème} Conférence on Retroviruses and Opportunistic infections (CROI), San Fransico (USA), du 16 au 19 Février 2010

8. **Ouattara E.**, Danel C, Peytavin G, Moh R, Gabillard D, Konan R, Le Carrou J, Yao A, Eholie S, Anglaret X. Tolérance digestive médiocre du TDF/FTC + Zidovudine comparé au TDF/FTC + Efavirenz chez des adultes débutant un traitement ARV précocement en Afrique de l'Ouest, Temprano ANRS 12 136. [Abstract 199/41A] à la 5^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA, Casablanca (Maroc), du 28 au 31 Mars 2010

9. Guehi C, Gabillard D, **Ouattara E.**, Koule SO, Seri J, Ahibo H, Badjé A, Bouhoussou F, Le Carrou J, Eholie S, Anglaret X, Danel C. Incidence et facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients sous antirétroviraux à Abidjan, Côte d'Ivoire. [Abstract N°116/20S] à la 6^e Conférence Francophone VIH/SIDA(AFRAVIH), Genève, Suisse, 25 au 28 Mars 2012

10. Danel C, Moh R, Badje A, **Ouattara E.**, Gabillard D, Ntakpe J.B., Bohoussou F, Le Carrou J Menan H, Anglaret X, Eholie S. Quand commencer le traitement antirétroviral en Afrique sub-Saharienne ? Etat d'avancement de l'Essai Temprano ANRS 12136. [Abstract N°17/4S] à la 6^e Conférence Francophone VIH/SIDA(AFRAVIH), Genève, Suisse, 25 au 28 Mars 2012

1 Introduction

L'Afrique subsaharienne est le continent de loin le plus affecté par l'épidémie de VIH. C'est aussi une région à ressources faibles, d'où ce qu'on a appelé un « fossé » entre les besoins et les moyens pour lutter contre l'épidémie (1-2). A ce premier fossé, se rajoute un deuxième : celui qui sépare les pays riches (et moins affectés par l'épidémie) aux pays pauvres (et très affectés par l'épidémie) en matière de moyens pour lutter contre le VIH. (3)

Ces deux fossés concernent la lutte quotidienne contre l'épidémie (prévention, prise en charge des personnes malades, organisation des systèmes de soins et de santé publique), mais également la recherche épidémiologique, clinique ou en santé publique nécessaire pour répondre aux questions qui se posent concernant l'efficacité des mesures qu'on peut proposer (4).

Depuis plus de dix ans, de gros efforts ont été faits pour que ces deux fossés se comblerent.

Concernant la prévention et la prise en charge, de grands programmes ont été mis en place, avec des résultats spectaculaires en termes de montée en puissance de l'accès aux traitements antirétroviraux, et un peu moins spectaculaires, mais réels, en termes de début de décroissance de l'épidémie (3).

Concernant la recherche, un nombre croissant d'équipes de recherche et d'études a été mis en place, avec des résultats parfois très positifs permettant de lancer des interventions nouvelles pour mieux prévenir les nouvelles infections ou prendre en charge les personnes déjà infectées (5-11).

Mais ce bilan est fragile. Les besoins sont encore très loin d'être couverts, et en plus, ils augmentent au cours du temps (12-13). Les questions se multiplient et se complexifient. Non seulement il ne faut pas crier victoire, mais il faut de surcroît intensifier les efforts.

En matière de recherche interventionnelle, les questions deviennent trop nombreuses pour qu'on puisse y répondre avec les outils déjà existants, essais randomisés, études de cohortes ou autres. Pour intensifier les efforts, il faut donc rechercher de nouveaux outils qui pourraient compléter ces outils existants.

Cette thèse a pour objectif d'explorer, à l'aide de questions précises, en quoi l'utilisation d'un modèle particulier, le modèle CEPAC, pourrait aider à répondre à certaines questions que la recherche clinique a du mal à résoudre seule dans le domaine de l'amélioration de la prise en charge des adultes infectés par le VIH en Afrique subsaharienne. Elle se situe dans le cadre du travail d'une équipe binationale, l'équipe Pacci/site ANRS de Côte d'Ivoire, dans laquelle des chercheurs ivoiriens et français travaillent depuis 1994 en partenariat (5, 8, 14).

Dans le chapitre 2, nous synthétiserons les grandes questions de recherche interventionnelle clinique et épidémiologique concernant l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne, les résultats obtenus à leur sujet, et les limites qu'on peut tirer de ce bilan concernant la recherche clinique.

Dans le chapitre 3, nous présenterons les outils de modélisation qui existent.

Dans le chapitre 4 (matériel et méthodes), nous décrirons un de ces modèles, le modèle « Cost Effectiveness of Preventing AIDS Complications » (CEPAC), et présenterons l'utilisation de ce modèle pour répondre à deux questions que notre équipe s'est posée : quel est le meilleur choix d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse pour un régime antirétroviral curatif de première intention pour les femmes en âge de procréer en Afrique sub-saharienne ; et quelles sont les conditions dans lesquelles un traitement antirétroviral de troisième ligne

pourrait être le plus efficace et le plus « coût-efficace » pour les personnes en échec de traitement de seconde ligne.

Enfin, dans le chapitre 5, nous tenterons de tirer des conclusions provisoires de cette expérience encore limitée d'utilisation du modèle, et de définir des perspectives de recherche dans ce domaine.

2 Recherche interventionnelle en Afrique subsaharienne

Par « recherche interventionnelle », on entend ici la recherche sur toute nouvelle intervention destinée à mieux prévenir les nouvelles infections par le VIH ou à mieux prendre en charge les personnes infectées par le virus.

Dans ce chapitre, seront passées en revue les grandes questions concernant la prévention de l'infection par le VIH, et la prise en charge des personnes adultes infectées par le VIH. Nous n'aborderons l'infection pédiatrique que par le biais de la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant. Les aspects de prise en charge des enfants infectés ne seront pas abordés.

Pour chaque thème, sera faite une brève synthèse des études interventionnelles effectuées sur ces sujets, en insistant sur les études effectuées en Afrique sub-saharienne, mais en mentionnant aussi des études dans d'autres contextes, chaque fois que cela sera nécessaire à la mise en perspective de la question. Dans chaque paragraphe, une brève discussion fera suite à cette synthèse, pour tenter de mettre en perspective les questions spécifiques que posent les recherches sur chacun de ces sujets.

Pour les études mentionnées, on insistera sur les essais randomisés, considérant qu'il s'agit du type d'études apportant le niveau maximal de preuve. Les résultats des autres types d'études seront mentionnés quand ils seront utiles pour résumer l'évolution des connaissances sur ces questions.

2.1 Prévention de la transmission du VIH

Dès le début des années 1980, l'effort conjugué de chercheurs de différents domaines des sciences fondamentales, des sciences cliniques, de l'épidémiologie et de la santé publique a permis l'identification du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), puis la description de ses principaux modes de contamination (15-17). Dès le milieu des années 1980, on a donc pu se mobiliser sur le sujet des mesures de prévention. En l'absence de traitement curatif, la prévention primaire regroupait essentiellement des actions sur le comportement (« *abstinence, behaviour* ») et l'usage de préservatif (« *condom* »), résumé par les Anglo-saxons par le sigle « A-B-C » (18-19). La recherche clinique et épidémiologique s'est d'abord focalisée sur l'usage du préservatif, notamment son efficacité et les conditions optimales de son utilisation (20-22). Les questions de recherche ont ensuite porté sur la circoncision, le traitement de prévention des infections sexuellement transmissibles, la transmission de la mère à l'enfant, et les accidents d'exposition, avant d'aboutir récemment à la réflexion sur l'action de prévention du traitement curatif (23-29).

2.1.1 Préservatif masculin

Synthèse : Fort de connaissances antérieures sur son efficacité comme moyen de prévention de maladies sexuellement transmissibles, le préservatif s'est logiquement imposé comme principal moyen de prévention contre la transmission du VIH (30). Les implications éthiques ont découragé toute possibilité d'essais cliniques contre placebo, voire tout essai comparatif randomisé sur l'efficacité du préservatif comme moyen de prévention de l'infection VIH. C'est donc des études observationnelles, principalement sur des couples séro-discordants, que provient l'ensemble des connaissances sur le sujet. Plusieurs études en Afrique subsaharienne ont ainsi reporté une baisse de la contamination du partenaire séronégatif en cas d'utilisation

fréquente de préservatifs (31-33). Une étude en 1991 portant sur 149 couples séro-discordants au Zaïre montrait une bonne acceptabilité du préservatif et une baisse du risque de séroconversion lorsqu'augmentait son usage (33). Une étude au Rwanda en 1992 montrait que le nombre de séroconversions était plus élevé pour les couples reportant une faible utilisation du préservatif (31). Une autre étude chez des couples séro-discordants en Zambie reportait une incidence de séroconversion de 2,3/100 couple-années en cas d'utilisation de préservatif lors de tous rapports, contre 10,7/100 couple-années en cas d'utilisation intermittente (32). Ailleurs dans le monde, d'autres études, mises en perspectives par des méta-analyses, ont confirmé cette efficacité du préservatif (20, 22). Une étude menée chez 304 couples de 8 pays différents en Europe en 1994 ne reportait aucune séroconversion chez les couples utilisant constamment le préservatif, contre 4,8/100 personne-années chez ceux utilisant irrégulièrement le préservatif (20). Une méta-analyse sur 12 cohortes de séroconversion (dont 3 en Afrique saharienne) estimait à 87% (Intervalle de Confiance à 95% [IC95] 60 – 96%) l'efficacité du préservatif (34). Une méta-analyse en 2002 sur 14 études principalement de pays du Nord reportait une incidence de séroconversion de 1.1/100 personne-années chez des couples utilisant constamment le préservatif et de 5.8/100 personne-années chez les autres (efficacité estimée à 80%) (22). Au total, les données de recherche disponibles confirment l'efficacité incontestable du préservatif masculin comme moyens de prévention contre le VIH. Mais cette efficacité dépend fortement de sa fréquence d'utilisation, et donc des comportements.

Discussion : Le contraceptif masculin pour prévenir de la contamination par le VIH est un exemple de sujet sur lequel la recherche clinique comparative utilisant des essais randomisés n'a pas été utilisée, et où toutes les connaissances viennent d'études observationnelles. Les conclusions sont paradoxales : l'intervention elle-même a potentiellement une très grande efficacité, mais l'efficacité de plusieurs décennies de programmes de distribution de préservatifs reste très difficile à évaluer (35). Elle donne lieu à des interprétations plutôt mitigées, sans qu'aucune question de recherche portant sur la meilleure façon d'optimiser ces programmes n'ait pu être identifiée pour donner lieu à des essais randomisés.

2.1.2 Préservatif féminin

Synthèse : Le préservatif féminin, qui existe depuis les années 90, est beaucoup moins étudié que le préservatif masculin. Des études dans les pays du Nord se sont d'abord intéressées à l'efficacité du préservatif féminin comme moyen de contraception (36-37). Parallèlement, des études en laboratoire ont démontré l'efficacité du préservatif féminin comme moyen de protection contre les infections virales dont le VIH (38-39). L'efficacité *in vivo* du préservatif a été déterminée par extrapolation à partir des données d'efficacité de son utilisation comme moyen de contraception (40).

Les études menées en Afrique subsaharienne sur le préservatif féminin sont essentiellement des études d'acceptabilité. Cette région du monde enregistre la plus forte proportion de femmes infectées VIH avec des proportions de femmes pouvant atteindre 70% selon certaines études.(14, 41) Le risque plus élevé de contamination des femmes lors de rapports non protégés et leur grande vulnérabilité expliqueraient en partie ce phénomène (42-44). La promotion du préservatif féminin dans ce contexte revêt une importance particulière. Malheureusement, plus qu'ailleurs dans le monde, le préservatif féminin reste encore très peu utilisé en Afrique subsaharienne (35). Une des principales limites à son utilisation est sa faible acceptabilité, autant par les femmes que par leurs partenaires. Une revue de la littérature réalisée en 1996 incluant une dizaine d'études dans des pays subsahariens montrait globalement une faible acceptabilité du préservatif féminin, plus marquée, chez les hommes (45-47). Une bonne acceptabilité n'était retrouvée que chez les professionnelles du sexe, mais

la réticence de leurs clients présageait d'un faible usage. Les inconvénients pratiques à son usage, la structure socioculturelle et les rapports de pouvoir au sein de la famille en Afrique subsaharienne semblent jouer un rôle prépondérant dans cette faible acceptation du préservatif féminin (45-46). En dehors du problème d'acceptabilité, il faut également souligner l'accessibilité. Contrairement au préservatif masculin, le préservatif féminin n'est disponible la plupart du temps que dans des pharmacies et son prix reste encore élevé (48-49).

2.1.3 Circoncision

Synthèse : La circoncision masculine est l'une des méthodes de prévention contre l'infection VIH dont l'efficacité a été incontestablement démontrée en Afrique subsaharienne (6-7, 9). Ces résultats, d'abord évoqués, par des études observationnelles ont été confirmés par trois grands essais randomisés réalisés en Afrique du Sud chez 3 274 hommes, en Ouganda chez 4 996 hommes et au Kenya chez 2 784 hommes (50). Ces essais ont donné des résultats concordants et homogènes, dont une méta-analyse estimait la réduction du risque d'acquisition du VIH chez les hommes circoncis à 50% à 12 mois et 54% à 24 mois (51). Ces résultats semblent se maintenir dans une analyse à 5 ans. (52)

Des interrogations concernant l'acceptabilité, la faisabilité et l'efficacité à large échelle de la circoncision comme moyen de prévention de la contamination par le VIH ont rapidement succédé aux résultats de ces essais randomisés.

La première interrogation rejoint celle de tous les essais qui débouchent sur des résultats potentiellement intéressants : les résultats constatés dans les conditions très particulières des essais vont-ils se confirmer à l'échelle de la population dans des conditions de terrain ? Cette question qui n'est pas spécifique à l'Afrique sub-saharienne s'y pose quand même probablement plus qu'ailleurs, pour deux raisons : la plus grande hétérogénéité des conditions de soins en Afrique que dans les pays industrialisés, qui font qu'un résultat dans un site est difficilement reproductible dans un autre site ; et la plus grande différence entre « conditions de suivi et de prise en charge dans la recherche », et « conditions de suivi et de prise en charge de routine » (53-54).

La deuxième interrogation concerne les bénéfices par genre. Ces essais ayant eu lieu chez des hommes, le bénéfice de la circoncision masculine chez les femmes est beaucoup moins clair (23). Par exemple, *Wawer*, en 2009 en Ouganda a reporté 18% d'infections chez des femmes vivant avec des époux infectés circoncis, et 12% chez celles vivant avec des époux infectés mais non circoncis (23). Bien que cette différence ne soit pas significative, elle amène à s'interroger sur d'éventuels effets pervers de la circoncision, à type de changement de comportement. De même, dans l'essai Ougandais, la circoncision chez l'homme ne protégeait pas de l'infection à papillomavirus chez la femme (55).

Les études sur le sujet des comportements sexuels sont difficiles. Chez les hommes après la circoncision, *Auvert* en Afrique du Sud a ainsi rapporté une augmentation significative du nombre de rapports sexuels et *Bailey* au Kenya, a rapporté une augmentation des rapports non protégés concomitamment à une baisse d'utilisation des préservatifs (6-7). *Gray* en Ouganda n'a en revanche retrouvé aucune différence de comportement sexuel entre les hommes circoncis et les non circoncis (9).

Le troisième sujet d'interrogation concerne les risques : contrairement au préservatif, la circoncision, qui est une petite chirurgie, n'est pas sans risque. Les essais cliniques rapportaient entre 1.7% et 8% de complications, allant de la douleur ou le saignement à la surinfection dans le mois suivant la circoncision (6-7, 9). Ce risque déjà non négligeable dans les conditions de recherche doit être mieux chiffré en conditions de terrain et pris en compte pour

la généralisation de l'intervention. Il a donné lieu à des études randomisées comparant différentes techniques (56-58).

Discussion : La circoncision est un exemple de sujet sur lequel la recherche clinique a été très efficace, a montré des résultats spectaculaires et prometteurs, et où ces résultats ont soulevé de multiples questions nécessitant à leur tour de nouvelles études pour préparer ou accompagner la mise en place de l'intervention à large échelle. C'est également un exemple d'intervention dont l'efficacité attendue invite à son utilisation pour lutter contre l'épidémie à l'échelle de la communauté toute entière, mais dont le bénéfice individuel est faible, et de plus déséquilibré entre femmes et hommes. Ceci conduit donc à des débats éthiques difficiles, pouvant éventuellement opposer le rapport bénéfices/risques à l'échelle individuelle et collective (57, 59-60).

2.1.4 Traitement des infections sexuellement transmissibles

Synthèse : Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont des co-facteurs de transmission de l'infection VIH (61-63). L'hypothèse que la lutte contre les IST pourrait réduire cette transmission du VIH est soutenue par des résultats d'études cliniques observationnelles, montrant par exemple un risque de transmission du VIH plus élevé en cas d'ulcération génitale (64-65). Plusieurs études dont des essais en Afrique (Bénin, Ghana, Kenya) et en Asie (Inde, Indonésie) ont montré une réduction significative des IST par des traitements antibiotiques périodiques, chez des professionnelles du sexe, mais pas d'effet direct sur le risque d'acquisition du VIH (66-70). Quatre essais randomisés ont été menés en Afrique subsaharienne pour évaluer l'efficacité du traitement des IST sur la réduction du risque de transmission du VIH (71-74). Un seul de ces essais, en Tanzanie, a montré que la mise en place d'un programme de traitement des IST entraînait une réduction de 42% du risque d'infection VIH (72). L'absence d'effet du traitement des IST dans ces dernières études pourrait être le fruit de modes de contamination « compétitifs », la transmission du VIH attribuable aux IST devenant moins importante dans un contexte de forte prévalence et de comportements à risque élevé. La différence de type d'interventions testées pourrait expliquer la différence de résultats. En effet, l'essai tanzanien a opté pour une intervention à long terme ciblant les sujets symptomatiques, alors que les trois autres essais ont plutôt opté pour des traitements ponctuels à large échelle (71-74).

Une attention particulière a été portée à l'infection à *Herpes Simplex Virus 2* (HSV2) qui est responsable d'atteintes génitales fréquentes chez les personnes infectées par le VIH (75). Des études cas-témoins ont reporté une association entre les infections à HSV2 et à VIH (75-77). Cette association était plus fortement retrouvée chez les femmes, chez lesquelles l'ulcération est plus souvent peu symptomatique (78). Une méta-analyse en 2002 reportait un risque de 2,1 (IC95% 1,4 - 3,2) fois plus élevé d'infection à VIH chez les patients infectés HSV2 dans les études de cohortes, et de 3,9 plus élevé pour les études cas témoins (IC95% 3,1 - 5,1)(79). Une autre méta-analyse réalisée en 2006 sur 19 études, principalement des études de cohortes dont la moitié en Afrique subsaharienne, reportait que l'infection à HSV2 multipliait par 2,7 (IC 95% 1,9 – 3,9) le risque d'infection VIH chez les hommes et par 3,1 (IC 95% 1,7 – 5,6) chez les femmes (80). Mais l'infection à HSV ne fait pas que favoriser le risque d'infection à VIH : elle favorise également la réplication virale VIH-1 chez les personnes co-infectées (81-83). Des essais randomisés contre placebo menés au Burkina Faso et au Kenya ont prouvé l'efficacité d'un traitement suppresseur du HSV2 par valacyclovir sur la réduction de la charge virale VIH-1 ARN plasmatique ou génitale (84), et plus récemment dans le lait maternel (85), validant ainsi le concept d'une action possible contre le VIH par le biais d'un traitement anti-HSV2. Un autre essai récent contre placebo chez 440 adultes co-infectés par les VIH-1 et HSV-2 ayant entre 300 et 400 CD4/mm³ en Ouganda a montré que l'acyclovir

800 mg/j réduisait de 38% le risque de progression de l'infection VIH (chute en dessous de 250 CD4/mm³ ou pathologie du stade 4) chez les patients qui avaient une charge virale plasmatique VIH-1 supérieure à 50000 copies/ml, sans effet retrouvé chez ceux ayant une charge virale plasmatique VIH-1 inférieure à 50000 copies/ml (86).

Toutes ces données ont conduit à la mise en place d'essais randomisés sur le traitement de l'infection HSV2 comme moyen de prévention de la transmission de l'infection VIH (87-89). Les résultats de ces essais ont été décevants. Un essai mené en Tanzanie ne montrait aucune réduction de l'incidence de l'infection VIH chez des femmes infectées HSV2 recevant de l'acyclovir 400 mg deux fois par jour (89). Un autre essai réalisé dans plusieurs pays de l'est et du sud de l'Afrique (Afrique du Sud, Botswana, Zambie, Kenya, Rwanda, Tanzanie et Ouganda) évaluant également acyclovir 400 dans des couples séro-discordants reportait une baisse de 0,25 log₁₀copies/ml de la charge virale plasmatique VIH-1 et une réduction de 73% des ulcères génitaux, mais pas de réduction de l'incidence de l'infection à VIH (88).

Discussion : L'action sur les IST pour réduire le risque de transmission du VIH est un bon exemple de question sur laquelle il y a eu un investissement de la communauté médicale et scientifique, conduisant à plusieurs essais randomisés, mais dont les retombées pratiques ont été décevantes.

2.1.5 Prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Synthèse : En 2009, l'OMS estimait à 370 000 le nombre d'enfants de moins de 15 ans infectés dans le monde dont 170 000 en Afrique subsaharienne (90). On a su très tôt dans l'évolution de l'épidémie que la quasi-totalité de ces infections pédiatriques provenait de la transmission du virus par la mère à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement (91-92), et que la prévention de l'infection pédiatrique passait par des interventions à appliquer pendant ces périodes. Ces interventions ont été dénommées « prévention de la transmission de la mère à l'enfant (pTME, ou pMTCT pour prevention of mother-to-child transmission pour les anglo-saxons).

Des études observationnelles ont d'abord permis d'identifier les principaux facteurs de risque de transmission mère-enfant (TME) du VIH (93-97), et de chiffrer les risques pendant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement (98-100). Le plus important facteur de risque de TME est la charge virale maternelle dans le sang ou dans le lait maternel (95). D'autres facteurs plus indirects ont également été identifiés, à l'exemple du stade clinique ou immunologique de l'infection maternelle, la durée de la grossesse, la rupture prolongée de la poche des eaux, le mode de délivrance, une infection chorio-amniotique, l'allaitement ou la carence en vitamine A (96-97).

Les essais randomisés portant sur ces facteurs indirects de TME ont été majoritairement décevants. En 1994, un essai aux USA et au Malawi n'a pas montré de réduction de TME après désinfection du canal génital à la chlorhexidine avant l'accouchement (101). Des essais au Malawi et en Tanzanie n'ont pas montré d'effet de la supplémentation en vitamine A sur la TME (102-103). Un autre essai en 2006 en Tanzanie et en Zambie évaluant la prise d'antibiotique avant et après l'accouchement pour traiter la chorioamnionite n'a pas non plus montré de réduction significative du risque de TME (97, 104). Des études observationnelles ont reporté une prévalence plus élevée de paludisme placentaire chez les femmes infectées VIH, suscitant plusieurs études sur l'éventuel effet de prophylaxie anti-palustre par pyriméthamine et sulfadoxine sur la TME (105-107). Les résultats des études observationnelles sont mitigés et un essai clinique randomisé au Mozambique en 2008 ne retrouvait aucun effet de la prophylaxie palustre sur la TME (105-108).

Par contre, les essais portant sur la réduction de la charge virale maternelle par les antirétroviraux ont immédiatement donné des résultats très positifs. Le premier ARV découvert, la zidovudine, a d'abord été testé en monothérapie pour la pTME, comme il l'a été en traitement curatif chez les personnes infectées par le VIH (109). L'essai randomisé contre placebo ACTG 076 aux USA et en France montrait une réduction de 67% de la TME par la zidovudine, et ouvert la voie à de nombreux essais d'utilisation des ARV en pTME dans les années suivantes (25). Trois essais sur ce sujet en Afrique ont d'abord eu lieu contre placebo, ce qui a donné lieu à une polémique sur le bien-fondé de ce schéma, alors qu'on disposait d'une intervention déjà reconnue comme efficace (8, 10, 110-111). La raison en était que le régime « long » testé dans l'essai ACTG 076 était jugé difficilement applicable en Afrique, et qu'il fallait donc tester des régimes courts. Ceux-ci seraient forcément moins efficaces que le régime long, mais leur bénéfice (surtout dans un contexte où l'allaitement maternel était la règle) n'était pas acquis d'avance, et il y avait donc une véritable ambivalence au fait de savoir s'il fallait les prescrire ou non. Ces trois essais africains ont confirmé une forte efficacité de ce régime court, qui diminuait la TME de plus d'un tiers (8, 10, 110-111).

Dans les années suivant ces résultats, l'état de la question s'est complexifié rapidement (110) : (i) il fallait renforcer l'efficacité des traitements et diminuer le risque de sélection de mutations de résistance virale en utilisant des multi-thérapies, sans pour autant rendre le traitement trop complexe et donc inapplicable (112-115) ; (ii) prendre en compte la transmission non seulement en fin de grossesse et en *peripartum*, mais également jusqu'à la fin de l'allaitement, puis déterminer quelles seraient les meilleures recommandations à faire concernant les modalités d'allaitement, et quel régime d'ARV devait être donné à la mère et éventuellement à l'enfant en cas d'allaitement (116-121) ; (iv) surveiller la toxicité des antirétroviraux, depuis le début de la grossesse (toxicité embryo-fœtale) (122-124) jusqu'en fin de grossesse (risque de fausse-couche, mort *in utero*, accouchement prématuré, petit poids de naissance) et, au-delà, chez l'enfant (123-127) ; (v) enfin, mettre en perspective les traitements à visée spécifique de pTME avec l'état de santé de la mère et son propre besoin de traitement ARV efficace (128-129).

Discussion : Plus de 25 essais randomisés dans le monde, dont 18 en Afrique subsaharienne, ont porté sur la pTME, ce qui en fait une des questions les plus explorées (110). C'est un exemple d'investissement dans la recherche qui s'est révélé paradoxal : très payant en termes de résultats positifs, mais parfois décevant en termes d'application sur le terrain des résultats de la recherche. Entre 2004 et 2010, on a certes noté une baisse de 32% du nombre de nouvelles infections chez les enfants (90), mais cette baisse peut être jugée insuffisante étant donné la sophistication des recherches menées sur le sujet et les connaissances qu'on a depuis plus de dix ans sur les mesures efficaces pour empêcher la transmission. Un chiffre exprime cette insatisfaction : en 2011, le taux de couverture de l'application d'une pTME efficace aux femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique subsaharienne était estimé à 48%, avec une grande hétérogénéité selon les pays (3, 130).

2.1.6 Traitement de la post et pré-exposition

2.1.6.1 Exposition professionnelle

Synthèse : En 2000, une étude en Afrique du Sud estimait à 13% la proportion d'agents de santé ayant eu un accident d'exposition potentielle au VIH dans l'année, principalement par piqûres accidentelles avec du matériel souillé (131). Les internes en médecine avaient la proportion la plus élevée de 60% d'accidents, suivis par les chirurgiens à 23%. Les proportions les plus élevées, globalement 46%, étaient retrouvées au cours de chirurgies en urgences, dont 57% étaient des césariennes (131). Une autre étude en Tanzanie retrouvait des

proportions d'accidents d'exposition assez proches avec une prédominance également chez les médecins gynécologues (28). Une étude plus récente au Nigeria reportait une proportion d'accidents d'exposition annuelle de 8%, ce qui donnait des estimations de risque à 5 ans de 40% pour des piqûres d'aiguille et 28% pour des projections de sang (132). Cette étude retrouvait également une forte proportion d'accidents d'exposition chez les médecins résidents, les chirurgiens orthopédistes et les gynécologues (132). Ces estimations d'accidents à 5 ans sont compatibles avec d'autres estimations faites dans une étude multicentrique en Afrique de l'Ouest, qui reportait une proportion très élevée de 46% d'accidents d'exposition au sang dans les 3 mois précédents (133). Cette étude incluait des centres de transfusion sanguine.

Ces proportions d'exposition annuelle dans ces études en Afrique semblent dans la fourchette assez large et variable de celles retrouvées dans les pays du Nord, entre 1,3% et 15% par an (134-135). Mais il est pratiquement impossible de comparer ces chiffres d'une étude à l'autre et dans des contextes aussi différents. Cependant, même si le nombre d'accidents d'exposition s'avéraient être le même en Afrique et dans les pays industrialisés, ce qui semble peu probable, le risque de transmission du VIH et des hépatites virales lié à ces accidents serait quand même beaucoup plus élevé puisqu'il est proportionnel à la prévalence de ces infections. Une étude en 1995 utilisant le risque annuel d'accidents contaminants et la prévalence estimait un risque de transmission professionnelle du VIH à 5 ans de 1,5% en Zambie et à 0,1% dans les pays du Nord (136).

D'autres études en Afrique ont porté sur la connaissance et l'application des mesures de prévention des accidents d'exposition par les agents de santé (132, 137). Une étude au Zimbabwe en 2005 montrait un écart important entre les connaissances au sujet des mesures de prévention des accidents d'exposition et leur application effective par le personnel de soins (137).

Le risque de transmission après un accident d'exposition professionnel dépend du type de lésions, de la quantité de sang en contact, de la charge virale du patient source et de l'initiation ou non d'une prophylaxie. Une seule étude cas-témoins dans le monde aux USA a estimé les risques de transmission professionnelle du VIH en fonction du type de lésions contaminants (138). Cette étude montrait un risque plus élevé lors de lésions profondes avec un matériel contenant du sang et lorsque le patient source était au stade SIDA (138). C'est également la seule étude qui a démontré l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition professionnelle par zidovudine (138). Une méta-analyse en 2007 incluant 11 études, toutes dans les pays industrialisés, n'a pas confirmé l'efficacité de la prophylaxie post-exposition professionnelle au VIH après ajustement sur les facteurs de risque (139).

Discussion : L'exposition professionnelle est un exemple de sujet sur lequel quelques études descriptives transversales bien menées permettent de décrire et chiffrer un problème, d'évaluer les connaissances sur les mesures à prendre, et d'éventuellement répéter des enquêtes pour suivre l'application des mesures et leur impact. Il n'y a pas eu à notre connaissance sur ce sujet d'idée de proposition, d'interventions nouvelles qui auraient justifié la mise en place d'essais randomisés, mais cela ne veut pas dire que des essais randomisés ne seraient pas utiles pour tester différentes approches. Simplement que cette question n'est probablement pas jugée prioritaire pour la mise en place d'essais lourds et coûteux, qui ne peuvent répondre qu'à une question à la fois et dans un seul contexte.

2.1.6.2 Exposition non professionnelle

Synthèse : Les études d'exposition non professionnelle en Afrique subsaharienne portent principalement sur le risque de transmission du VIH après agression sexuelle (27).

L'exposition non professionnelle au VIH représentait plus de 79% des recours à la prophylaxie post-exposition VIH dans une étude en 2009 au Kenya dont 80% étaient des femmes et 20% des enfants (140). L'agression sexuelle était la principale cause de consultation pour exposition non professionnelle.

Le risque de transmission du VIH en cas d'agression sexuelle est difficile à estimer à cause de la proportion importante de personnes refusant le test VIH initial et la proportion encore plus importante de personnes perdues de vue avant le test de sérologie après prophylaxie (140-142). L'étude Kenyane de 2009 reportait un cas de séroconversion sur un total de 129 femmes encore suivi à 6 semaines (0,7%)(140). Des études en Afrique du Sud reportaient un risque de transmission non professionnelle entre 0 et 1,8% (142-143). Une étude au Malawi chez des enfants ne retrouvait aucune séroconversion après la prophylaxie post-exposition (144). La comparaison des risques obtenus dans ces études en Afrique subsaharienne à ceux des pays du Nord n'est pas évidente à cause de la faible puissance des études qui engendre une grande variabilité.

Plusieurs études ont rapporté une proportion élevée (>85%) d'offre et d'acceptation de la prophylaxie post-exposition en Afrique subsaharienne (140, 142, 144). Ces proportions élevées contrastent avec celles plus faibles retrouvées sur d'autres continents (145). Une plus grande perception du risque de contamination du VIH en Afrique subsaharienne pourrait expliquer cet état de fait. Mais inversement, en Afrique subsaharienne l'adhérence estimée au traitement post-exposition est faible, entre 12% et 65% (27). Ceci pourrait être lié au système de soins, à la toxicité des molécules ARV utilisées ou aux conséquences psychologiques de l'agression (141, 146-147).

Comme pour l'exposition professionnelle, il n'existe aucun essai randomisé évaluant l'efficacité de la prophylaxie post-exposition elle-même. Un seul essai en Afrique du Sud évaluait l'efficacité d'un soutien sur l'adhérence à la prophylaxie post-exposition (148). Cet essai a montré que 38,2% des patients du groupe intervention étaient adhérents, contre 31,9% dans le groupe sans intervention. Cette différence n'était pas significative, avec comme probable explication, une dilution de l'effet à cause d'un renforcement des procédures de suivi d'observation à la base dans les 2 groupes.

2.1.6.3 Pré-exposition

Synthèse : Après plusieurs essais négatifs d'utilisation de microbicides comme moyens de prévention de l'infection VIH, l'essai CAPRISA a été la première étude démontrant l'efficacité d'un gel contenant 1% de ténofovir (149). Cet essai randomisé chez 889 femmes en Afrique du Sud a montré une réduction significative de 39% du risque d'infection. Cette réduction du risque atteignait 54% chez les patientes ayant une observance évaluée à plus de 80%.

Après un essai de phase 2 (150), un essai randomisé contre placebo de phase 3 chez 2120 adultes au Kenya, en Tanzanie et en Afrique du Sud n'a montré aucune efficacité de la prise orale de la combinaison ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC) pour prévenir la contamination par le VIH (151). Ces résultats contrastent avec ceux de deux autres essais : un essai de TDF/FTC contre placebo chez 2499 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes dans plusieurs pays, dont l'Afrique du Sud, qui a montré une réduction de 44% du risque d'infection par le VIH chez les gens traités (152), et un essai de TDF/FTC contre placebo chez 1219 adultes au Botswana, qui a montré une réduction de 62% du risque d'infection par le VIH, au prix d'une réduction significative de la densité osseuse chez les gens traités (153).

Pour l'Afrique, qui a besoin de dynamiser la prévention de la transmission du VIH, ces résultats sont en demi-teinte. Autant le gel de ténofovir que la prophylaxie pré-exposition (PrEP) sont certes des résultats positifs au sujet de la transmission, sur lequel il y a eu beaucoup de déceptions dans le passé. Cependant les simples résultats de ces essais ne suffisent pas à dire comment les intégrer dans la pratique, en combinaison avec les autres mesures de prévention comme le préservatif ou la circoncision. Ceci amène à se poser la question : avons-nous utilisé de façon maximale les autres mesures de prévention connues comme le préservatif ? (154). Le fait qu'une telle question se pose encore interpelle après plus de vingt ans d'activités de recherche.

Discussion : Comme les essais de circoncision, les essais randomisés de pré-exposition en comparaison avec un placebo ou en l'absence d'intervention se prêtent à des débats compliqués. Dans les deux cas, le maximum doit être fait dans les deux bras pour obtenir des personnes participantes, une baisse d'exposition aux risques, incluant l'utilisation optimale des préservatifs masculins. Ceci, qui est en soi une intervention par rapport à ce qui se fait en routine dans les contextes où se déroulent ces essais, peut diminuer l'effet de la nouvelle intervention, et empêcher la mise en évidence d'une différence qui pourrait exister en condition de terrain. Dans ce contexte, les investigateurs sont facilement soupçonnés de conflit d'intérêt, leur désir d'un résultat utile pouvant rentrer en conflit avec leurs devoirs concernant la minimisation des risques pour les participants aux essais (155). Ce débat est également valable pour les essais vaccinaux.

2.1.7 Etudes vaccinales

Synthèse : Les essais cliniques sur des candidats vaccins, dont un nombre croissant a lieu en Afrique subsaharienne ont été décevants (156-158), jusqu'aux résultats en 2009 de l'essai RV144 en Thaïlande, qui a été le premier essai à prouver une efficacité du vaccin testé (159). Cette efficacité, bien que modeste (31% de réduction du risque d'infection par le VIH), a relancé l'espoir dans ce domaine, mais a aussi immédiatement donné lieu à une abondante littérature sur l'interprétation statistique des résultats eux-mêmes (160), et sur l'impact potentiel en santé publique de ce type d'effets protecteurs modeste (161).

Discussion : La recherche clinique sur le vaccin contre le VIH n'est pas seulement compliquée par l'approche fondamentale, mais également par la nécessité de coordonner les efforts de la recherche au niveau mondial dans des environnements différents, avec des populations différentes (162). L'Afrique subsaharienne est un des continents où pourraient se multiplier les essais, du fait de la forte incidence du VIH. C'est aussi un des continents où les problèmes liés à ce type d'essai peuvent être difficiles à gérer (163), comme évoqué aux paragraphes précédents à propos d'autres interventions préventives, circoncision ou PrEP.

2.2 Traitement des adultes infectés par le VIH

2.2.1 Prophylaxie des infections opportunistes

Dans les années 1980, les prophylaxies primaires et secondaires des infections opportunistes étaient une composante essentielle de la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans les pays industrialisés. Sont ainsi apparus rapidement la prophylaxie par la pentamidine contre la pneumocystose pulmonaire, puis par le cotrimoxazole dans la même indication et aussi contre la toxoplasmose, puis les prophylaxies contre les mycobactéries atypiques, le cytomégalovirus, et le cryptocoque (164).

Ces prophylaxies ont d'abord été considérées comme inadaptées pour l'Afrique subsaharienne pour deux raisons :

- un problème de coût-efficacité : elles avaient une efficacité modeste sur la survie (165), étaient chères et difficiles à pratiquer, donc supposées par avance peu adaptées à des conditions de soins difficiles, où les moyens devaient être consacrés à d'autres interventions (1) ;
- une spécificité du spectre de morbidité associée au VIH en Afrique subsaharienne : Dès les années 1980, on a montré que la première maladie opportuniste en Afrique était la tuberculose. Les efforts se sont donc logiquement concentrés d'abord sur la lutte contre la tuberculose, maladie à la fois opportuniste et communautaire, pour laquelle les mesures proposées chez les personnes infectées par le VIH pouvaient également avoir des répercussions bénéfiques dans la population générale (166).

2.2.1.1 Chimio prophylaxie antituberculeuse

Synthèse : Dans les années 1990, cinq grands essais randomisés contre placebo de chimio prophylaxie antituberculeuse par isoniazide (INH) 300 mg par jour pendant 6 mois ont eu lieu dans le monde, dont 3 en Afrique (Ouganda, Kenya et Zambie)(167-171). En analyse séparée de chacun de ces essais, ou en analyses compilées dans des méta-analyses globales ou par sous-groupe (172-174), les résultats sont nets : 6 mois d'INH en prise quotidienne réduit à court terme le risque de tuberculose maladie de 40 à 50% dans la population globale des adultes infectés par le VIH, et cette réduction est beaucoup plus marquée dans le sous-groupe de personnes ayant une intra-dermo réaction positive à la tuberculine. Dans les mêmes essais, ou dans d'autres essais ultérieurs sans placebo, l'INH 6 mois a été comparée à des multi-thérapies plus courtes (3 mois de rifampicine + pyrazinamide, 3 mois de isoniazide + rifampicine + pyrazinamide, 2 mois de rifampicine + pyrazinamide), qui n'ont pas montré de bénéfice additionnel majeur (169, 175). Suite à ces résultats très nets, l'OMS a recommandé en 1993, puis de nouveau et plus fortement en 1999, que l'INH en prise quotidienne pendant 6 mois devienne une intervention de routine pour les adultes infectés par le VIH dans les pays à ressources faibles (176).

Or, même si on trouve dans les années suivantes quelques articles décrivant des expériences de mise en place de cette prophylaxie en Afrique (177-179), elle restera globalement très peu prescrite. Ceci en raison de doutes sur son efficacité à long terme (180-181), et surtout de la difficulté à appliquer sur le terrain une des recommandations qui l'accompagne, et qui est d'éliminer avant son utilisation toute arrièrè pensée de tuberculose active en cours (176). Quand on connaît les difficultés potentielles à diagnostiquer rapidement une tuberculose active, le large spectre clinique de cette pathologie chez les personnes vivant avec le VIH, et le risque de sélection de résistances qu'il y aurait à traiter en monothérapie une tuberculose active méconnue, on comprend cette réticence, qui n'est pas seulement, du corps médical mais aussi des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (182-184).

Dix ans plus tard, deux essais randomisés africains n'ont pas contribué à rendre l'intervention plus lisible et mieux acceptée. Un essai au Botswana a montré qu'une prophylaxie par INH prolongée à 36 mois était plus efficace que 6 mois (185), pendant qu'un autre essai randomisé montrait au contraire que INH en continu pendant 6 ans ne faisait pas mieux que 6 mois (186). Ce dernier essai étudiait également deux autres régimes, rifampentine 900 mg plus INH 900 mg hebdomadaires pendant 3 mois, et rifampicine (600 mg) plus INH (900 mg) bihebdomadaire pendant 3 mois, avec la même conclusion.

Enfin, pour compléter le tableau, la prophylaxie antituberculeuse secondaire a également fait l'objet de deux essais randomisés, un au Zaïre et un à Haïti (187-188), montrant tous les deux que la poursuite au long cours d'un traitement par INH après la fin d'un traitement curatif antituberculeux diminuait les récurrences de tuberculose active. Comme la prophylaxie primaire, des expériences de pratique de prophylaxie secondaire ont ensuite été rapportées (189), mais pas plus que la prophylaxie secondaire la prophylaxie primaire n'est appliquée sur le terrain.

Discussion : Sur le sujet de la prophylaxie antituberculeuse, on est face à un paradoxe : une grande efficacité, prouvée par de nombreux essais randomisés, des recommandations de l'OMS, précautionneuses en 1993, fortes en 1999 et encore renforcées en 2010 (90), mais une faible utilisation en Afrique (184). La crainte croissante des multi-résistances et ultra-résistances aux antituberculeux a sans doute contribué à cette situation, dont on ne voit pas bien quel type de recherche clinique pourrait maintenant la faire avancer (190).

2.2.1.2 Chimio prophylaxie par le cotrimoxazole

Synthèse : Au début des années 1990, la principale chimio prophylaxie utilisée dans les pays industrialisés était le cotrimoxazole, qui ciblait la pneumocystose et la toxoplasmose, les deux maladies opportunistes les plus fréquentes. Le seuil de risque de pneumocystose se situait en dessous de 200 CD4/mm³. Le cotrimoxazole était donc recommandé chez les adultes infectés par le VIH qui descendaient en dessous de 200 CD4/mm³, à la dose de 960 mg/jour (191-192). A la même époque, la prophylaxie par le cotrimoxazole n'était recommandée nulle part en Afrique, pour trois raisons : (i) on trouvait des études cliniques africaines transversales convaincantes, utilisant le lavage bronchoalvéolaire, prouvant que la pneumocystose pulmonaire était beaucoup moins fréquentes chez les adultes infectés par le VIH en Afrique subsaharienne qu'en Europe (193); (ii) la place de la toxoplasmose était mal établie, sauf en Côte d'Ivoire, grâce notamment à une étude autopsique (194) ; (iii) et de toute façon, personne n'imaginait que la prise en charge de masse des personnes infectées par le VIH en Afrique passerait par la mise en place de programme de chimio prophylaxie pour des maladies du stade SIDA survenant à un stade d'immunodépression avancé. A ce stade, même dans les pays industrialisés, la prévention des infections opportunistes augmentait peu la survie.

A la fin des années 1990, deux essais randomisés contre placebo réalisés en Côte d'Ivoire ont changé ce raisonnement, en prouvant que le cotrimoxazole 960 mg/jour avait une grande efficacité chez des adultes en stade précoce de l'infection par le VIH (11, 195). Le premier montrait une réduction de 43% de la morbidité sévère chez des adultes tout-venants recrutés en stade 2 ou 3 de la classification clinique OMS (195). Le deuxième montrait une réduction de 47% de la mortalité sévère chez des adultes ayant une tuberculose maladie en cours de traitement (195). L'efficacité du cotrimoxazole paraissait principalement due à son action antibactérienne et antipaludéenne, ce qui en même temps permettait de confirmer une des grandes spécificités du spectre de morbidité chez l'adulte infecté par le VIH en Afrique : la place très importante de certaines maladies bactériennes invasives, presque équivalente à la tuberculose en fréquence, en stade de survenue précoce, mais aussi en cause de mortalité (194, 196-198). Suite à ces résultats très nets, un autre essai en cours au Sénégal a été interrompu (199), et la conception d'autres essais a été stoppée dans d'autres pays africains, notamment au Malawi.

Une réunion d'experts réunis au Zimbabwe en 2000 sous l'égide de l'ONUSIDA, a donc recommandé que la prophylaxie par le cotrimoxazole fasse désormais partie des soins minimum pour les adultes infectés par le VIH en Afrique sub-saharienne (200).

Beaucoup de pays africains n'ont pas appliqué cette prophylaxie d'emblée. Les arguments, développés par un véritable « lobby anti-cotrimoxazole » étaient que le spectre de morbidité associé au VIH en Côte d'Ivoire, où avaient eu lieu les essais, n'était peut être pas le même que dans les autres pays (notamment en termes de spectre des résistances bactériennes). Et la prescription à large échelle du cotrimoxazole risquait de provoquer des catastrophes en termes de sélection de résistance bactérienne et parasitaire, et notamment dans ces dernières, de résistances croisées au Fansidar (201). Si ces arguments méritaient des études complémentaires, ils justifiaient difficilement le blocage d'une intervention efficace (202).

Entre 2001 et 2006, six études comparatives non randomisées, menées en Afrique du Sud, en Ouganda et au Malawi, ont débloqué la situation et on conclut que la prophylaxie par le cotrimoxazole diminuait significativement la mortalité (203-208). Dans l'intervalle, deux essais contre placebo ont été remis en route et réalisés en Zambie au début des années 2000. L'un, réalisé chez des adultes en cours de tuberculose active et dont les résultats ont été publiés en 2008, a montré une réduction de la mortalité par le cotrimoxazole chez des adultes ayant une tuberculose pulmonaire (209). L'autre, réalisé chez 600 femmes en *postpartum* entre 2000 et 2004 mais dont les résultats n'ont été publiés qu'en 2011, ne montrait rien : la comparaison finale entre les bras n'était pas significative, mais 44% des participantes ne sont jamais revenues après l'inclusion (210).

Une réunion d'experts a été convoquée de nouveau en 2006 par l'OMS : elle a une nouvelle fois conclu de recommander la prophylaxie par le cotrimoxazole aux adultes infectés par le VIH, en laissant aux pays le soin de décider quel était le meilleur stade pour débiter, en fonction de considérations locales de spectres et d'aspects logistiques (211). Cette prophylaxie est aujourd'hui largement utilisée, même si on retrouve dans la littérature des traces de la polémique des années 2000 : dans certains pays, la prescription de cotrimoxazole est assez hétérogène suivant les régions et même suivant les prescripteurs (212-213).

Un dernier essai randomisé a été publié récemment, sur la question « quand arrêter le cotrimoxazole chez les adultes sous ARV ». 836 personnes sous traitement ARV depuis 3,7 ans avec des CD4 moyens à 489/mm³ ont été randomisées pour arrêter ou poursuivre le cotrimoxazole. Les personnes qui ont arrêté le cotrimoxazole ont eu un risque de paludisme 32 fois supérieur à celles qui l'ont poursuivi (214). La question de l'efficacité du cotrimoxazole chez les personnes sous ARV a fait par ailleurs l'objet de plusieurs analyses dans des études de cohorte de grande taille (213, 215-216).

Discussion : La prophylaxie par le cotrimoxazole est un sujet assez emblématique : des résultats avec un haut niveau de preuve, l'arrêt de tout essai randomisé sur la base de ces résultats, et immédiatement après, une polémique sur l'extrapolation de ces résultats qui aboutiront à perdre presque dix ans dans la mise en route de l'intervention, avec dans l'intervalle des données jugées convaincantes bien que de moindre niveau de preuve. Ici, aucun obstacle logistique ou de coût n'est intervenu dans le blocage, l'intervention s'étant ensuite révélée facile à mettre en œuvre, et très largement coût-efficace (217). C'est donc bien la capacité à traiter rapidement des questions de recherche persistantes après les résultats d'un essai positif qui est en cause, et dont il faut tirer les leçons.

2.2.1.3 Vaccination anti-pneumococcique

Synthèse : Il y a eu deux essais randomisés contre placebo de vaccination anti-pneumococcique en Afrique chez l'adulte à 10 ans d'intervalle. Le premier, avec le vaccin à 23 valences, chez 1392 personnes en Ouganda, ne montrait aucun effet de la vaccination (218). Le second, avec le vaccin à 7 valences de protéine conjuguées, chez 496 personnes ayant un antécédent d'infection invasive à pneumocoque au Malawi, a montré une réduction

significative de 74% des récurrences d'infections invasives à pneumocoque dans le bras des vaccinés (219).

Discussion : Ce deuxième essai ouvre une piste, mais sur des bases un peu faussées. Il a ciblé une prophylaxie secondaire chez des personnes ayant déjà un antécédent de pathologie, alors que les récurrences de ce type de pathologie à pneumocoque ne sont qu'une partie du problème. Cette population était probablement ciblée pour des questions de puissance, et on imagine mal maintenant un essai contre placebo dans la population générale des personnes infectées par le VIH sans antécédents de pneumopathie.

2.2.1.4 Autres prophylaxies

Synthèse : Les chimioprophylaxies contre le CMV, les mycobactéries atypiques et le cryptocoque ont été très peu étudiées en Afrique sub-saharienne, parce qu'elles concernent des maladies opportunistes survenant à un stade très tardif, qu'elles sont chères, et que leur bénéfice sur la survie n'est pas prouvé (220-222). Ces prophylaxies pourraient cependant reprendre tout leur sens à l'ère des antirétroviraux, pour permettre aux personnes qui entrent dans les soins à un stade avancé de débiter le traitement avec moins de risques de réactivation immunitaire (223-224).

Après la tuberculose et la toxoplasmose, la cryptococcose est la maladie à cibler en priorité par une chimioprophylaxie, parmi les autres maladies du stade SIDA. Sa fréquence chez les personnes avec des CD4 bas est bien documentée partout en Afrique, avec une plus grande fréquence encore en Afrique de l'Est et australe (225-226). Plusieurs études en Ouganda et en Afrique du Sud ont retrouvé la positivité de l'antigène plasmatique comme facteur de risque de développement d'une cryptococcose, permettant de définir une population à cibler si on pratiquait la chimioprophylaxie (227-228). Plus récemment, la place de la cryptococcose dans le syndrome de reconstitution immunitaire après mise sous ARV a été bien décrite (229).

Après vingt ans sans un seul essai randomisé de chimioprophylaxie autre qu'antituberculeuse ou par cotrimoxazole en Afrique, le premier et seul essai randomisé africain sur les autres types de prophylaxies a donc logiquement porté sur la cryptococcose. Les résultats de cet essai ont été publiés en 2011. Il a eu lieu en Ouganda, et avait la particularité de s'adresser à des patients ayant moins de 200 CD4/mm³ tous négatifs pour l'antigène cryptocoque sérique, dans des sites où le traitement antirétroviral était disponible. Les personnes ont été randomisées entre placebo et fluconazole 200 mg trois fois par semaine jusqu'à ce que les CD4 remontent au dessus de 200/mm³. Cet essai a montré une réduction de l'incidence de la cryptococcose, avant et après la mise en route des ARV, ainsi qu'une réduction des candidoses œsophagiennes (230).

Il n'y a pas eu à notre connaissance d'essais africains sur la chimioprophylaxie primaire ou secondaire des mycobactéries atypiques ou du cytomégalovirus. Contrairement à une croyance, ces maladies existent pourtant bien en Afrique, et sont bien connues des cliniciens (226, 231).

Discussion : Les maladies du stade Sida autres que la tuberculose ne sont pas perçues comme des enjeux de santé publique. Ce qu'on sait d'elles n'invite pas à investir à large échelle dans leur prophylaxie dans un cadre programmatique. Leur prévention, leur diagnostic et leur prise en charge curative sont donc laissés à la charge des cliniciens et des malades, et se déroulent dans des conditions difficiles. Ceci explique le faible nombre d'études sur le sujet.

Pourtant, une prophylaxie comme celle de la cryptococcose n'est pas très compliquée à mettre en place techniquement. Son principal obstacle est une question de coût du médicament. On atteint donc ici plus les limites de la mobilisation internationale que celles de la science : la

mise en place de la chimioprophylaxie antituberculeuse se fait difficilement, celle de la prophylaxie par le cotrimoxazole a mis dix ans à se mettre en place alors qu'elle était peu coûteuse, donc la prophylaxie de la cryptococcose ne mobilise pas la communauté scientifique parce qu'elle est chère et qu'elle n'arrive qu'en troisième position des préoccupations, par ordre de priorité (184). Le regain d'intérêt à l'occasion de l'arrivée des antirétroviraux et du syndrome de reconstitution immunitaire pourrait aider à changer les choses.

2.2.2 Traitement curatif des infections associées au VIH

2.2.2.1 Tuberculose

Synthèse : Vu les spécificités du spectre des maladies opportunistes en Afrique, soulignées dans les paragraphes précédents, on comprend pourquoi la maladie opportuniste qui a fait le plus l'objet d'essais randomisés est la tuberculose.

L'essai SAPIT chez 642 patients ayant moins de 500 CD4/mm³ en Afrique du Sud a montré que chez les gens ayant moins de 50 CD4/mm³ l'initiation à moins de 4 semaines du traitement ARV chez les adultes venant de débiter un traitement pour tuberculose active améliorait la survie sans Sida, alors que chez les personnes ayant plus de 50 CD4/mm³ un début plus tardif du traitement moins de 4 semaines après la fin de la première phase des antituberculeux limitait le risque de syndrome de reconstitution immunitaire sans entraîner plus de sida ou de décès (232). L'essai ACTG A5221 multi-continent mais où 69% des 806 participants étaient en Afrique, a comparé l'initiation du traitement ARV à moins de 2 semaines à l'initiation du traitement 8-12 semaines après les antituberculeux chez des adultes ayant moins de 250 CD4/mm³. Il a montré un bénéfice du traitement ARV « précoce » sur la réduction de sida ou décès, limité aux personnes ayant moins de 50 CD4/mm³, alors que le traitement « tardif » entraînait globalement moins de syndromes de restauration immunitaire (233). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'essai Camelia réalisé au Cambodge, qui montrait lui une réduction de la mortalité par un début 2 semaines des ARV *versus*. 8 semaines après les antituberculeux chez 661 adultes inclus avec moins de 200 CD4/mm³ (mais qui en pratique avaient moins de 50 CD4 pour 75% d'entre eux) (234). Enfin, un essai randomisé en Ouganda chez 214 adultes ayant une tuberculose active avec plus de 350 CD4/mm³ (médiane d'environ 530/mm³) a montré qu'un traitement ARV concomitant au traitement antituberculeux réduisait significativement la progression vers le SIDA, décès ou CD4<250/mm³ (235).

Discussion : Les essais « quand commencer les ARV chez des adultes VIH+ traités pour tuberculose active » illustrent bien une problématique fréquente dans les essais du VIH : celle des seuils de CD4. Lorsqu'il existe un effet-seuil net, comme dans certaines prophylaxies d'infections opportunistes du stade SIDA, un petit nombre d'essais randomisés peut assez facilement prouver l'efficacité d'une intervention ciblée sur le passage en dessous d'un seuil (192, 236). Par contre, dans d'autres interventions, comme la prophylaxie d'infections à la fois opportunistes et communautaires comme la tuberculose, les maladies bactériennes ou le paludisme, le bénéfice relatif d'une prophylaxie peut être constant à tous les niveaux de CD4, même si le risque absolu de la maladie augmente avec la baisse des CD4 (195). Dans ces cas, l'effet relatif de l'intervention est plus facile à mettre en évidence à des chiffres de CD4 plus bas, parce que le risque absolu de la maladie y est plus élevé. Comme il n'est pas possible de faire des essais randomisés à tous les niveaux de CD4, et notamment aux niveaux les plus élevés où il faudrait une population plus importante pour démontrer l'intérêt de l'intervention, les débats sur le meilleur seuil de début sont alors impossibles à trancher.

2.2.2.2 Cryptococcose

Synthèse : Le traitement d'attaque optimal de la cryptococcose pose des problèmes difficiles, qui se traduisent par une mortalité très élevée. Avant l'ère du Sida, le traitement de référence de la cryptococcose était amphotéricine B 0,3 mg/Kg/j + flucytosine 150 mg mg/Kg/j. Au début de l'épidémie de VIH, la flucytosine a été jugée toxique pour les personnes VIH+, avec des arguments indirects pour penser que amphotéricine + flucytosine était plus toxique que amphotéricine seule, sans apporter de bénéfice en termes de survie (237). Le premier essai randomisé, effectué chez 194 patients aux USA, comparait amphotéricine B 0,4 à 0,5 mg/Kg/j à fluconazole 200 mg/j (238). La négativation des cultures était plus lente et la mortalité immédiate plus élevée dans le groupe fluconazole, mais globalement la mortalité à plus long terme n'était pas différente dans les deux groupes (238). Cependant cette mortalité restait élevée, et la question d'utiliser des doses plus élevées ou des combinaisons de médicaments continuait de se poser (239).

Entre la fin des années 1990 et 2012, 6 essais randomisés ont comparé plusieurs traitements d'attaque possibles, dont 4 ont eu lieu en Afrique.

Le premier, chez 58 patients en Ouganda, a montré une mortalité moindre sous fluconazole 200 mg/j + 5 flucytosine 150 mg/kg/j, comparé au fluconazole 200 mg/j seul (240).

Le deuxième, chez 64 patients en Afrique du Sud, a montré une plus grande activité fongicide d'amphotéricine B 1 mg/Kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j comparé à amphotéricine B 0,7 mg/Kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j (241).

Le troisième, au Malawi chez 41 patients, qui comparait 14 jours de fluconazole à 1200 mg/j seul à fluconazole à 1200 mg/j avec flucytosine 100 mg/kg/j, a montré la supériorité du deuxième régime pour le second en terme d'activité fongicide, avec une tendance à la baisse de la mortalité (242).

Le quatrième, en Afrique du Sud, comparait chez 90 patients amphotericine B 1mg/kg/j + et 5FC 100 mg/kg/j pendant 2 semaines au même traitement renforcé par Interféron gamma 1b 100 µg à J1 et J3, ou Interféron gamma 1b 100 µg à J1, J 3, J 5, J 8, J 10 et J12. Il a montré une accélération significative de la clairance fongique par l'ajout d'interféron (2 doses ou 6 doses), sans différence de mortalité (243).

Les 2 essais réalisés ailleurs dans le monde, en Thaïlande sur 64 patients et aux USA sur 381 patients, montrent une supériorité en termes d'activité fongicide de l'amphotéricine B + flucytosine sur amphotéricine B utilisée seule (244-245).

Au total, à l'exception de l'essai qui montrait l'infériorité d'un traitement sous dosé par fluconazole, aucun des autres essais n'a démontré de différences de mortalité de l'un ou de l'autre traitement. Les choix se font donc sur des arguments d'activité fongicide, et militent en faveur de l'association amphotéricine B + flucytosine pendant 14 jours comme traitement de référence. Mais la première, est d'utilisation difficile en raison de sa toxicité et de la nécessité d'hospitaliser, et la seconde est souvent peu accessible en Afrique (246). L'alternative souvent utilisée est la monothérapie orale par fluconazole, qui peut être considérée comme moins efficace, même à des doses plus élevées (800 ou 1200 mg/j) qu'on ne faisait au début (200 puis 400 mg/j) (247). La meilleure combinaison de ces 3 médicaments, limitant l'hospitalisation et la toxicité mais entraînant la stérilisation la plus rapide, n'est pas connue, et mériterait encore des essais, avec des effectifs suffisants pour clairement montrer les enjeux de mortalité et de toxicité (248-249). La séquence d'utilisation avec les antirétroviraux et le risque de reconstitution immune sont également à prendre en considération (250) : un essai randomisé en Afrique du Sud chez 54 personnes a montré une plus grande mortalité en cas de

traitement ARV immédiat <72 heures en comparaison avec un traitement ARV différé de 10 semaines chez des personnes en cours de cryptococcose (251).

Discussion : Le traitement de la cryptococcose est emblématique d'un sujet qui intéresse à la fois les pays riches et les pays pauvres. Les effectifs nécessaires à de grands essais ne pourraient être obtenus que dans le cadre d'études multicentriques probablement multi-pays dans des pays à ressources faibles d'Afrique sub-saharienne ou de l'Asie du Sud Est. Le problème clinique posé aurait certainement mérité plus tôt la mise en place de tels essais, dont la rareté est clairement due à un déficit de recherche lié au contexte défavorisé.

2.2.2.3 Toxoplasmose

Synthèse : La littérature médicale est riche en articles sur la séroprévalence de la toxoplasmose en Afrique, qui ne disent rien directement sur la maladie toxoplasmique chez les personnes séropositives, mais qui permettent indirectement d'en refléter le risque et donc la fréquence (196-197, 225, 252). Ces études illustrent bien l'hétérogénéité de la répartition de la toxoplasmose infection (et donc probablement de la toxoplasmose maladie chez les séropositifs) sur le continent, avec une fréquence plus grande en Afrique de l'Ouest et centrale qu'en Afrique de l'Est ou australe. Ceci est confirmé par les quelques études cliniques qui ont utilisé l'imagerie cérébrale (225), et par quelques études autopsiques (194, 196-197).

Le traitement curatif de référence de la toxoplasmose cérébrale, pyriméthamine + sulfadiazine, n'est pas d'un maniement facile, en raison de sa toxicité hématologique et de la nécessité d'y adjoindre l'acide folinique, cher et peu accessible. L'alternative pyriméthamine + clindamycine est chère (253-254). Un seul essai de taille limitée, réalisé en Italie sur 77 patients, a suggéré que le cotrimoxazole TMP/SMX 10/50/mg/kg/j pouvait faire aussi bien sur la guérison que pyriméthamine + sulfadiazine tout en étant moins toxique (255), ce qui n'a pas été retrouvé dans un autre essai randomisé de petite taille en Thaïlande (256). Quelques études non comparatives (257) ou comparatives non randomisées de petite taille (258) ont rapporté depuis des expériences de traitement de la toxoplasmose par cotrimoxazole à ces doses avec des résultats jugés encourageants. Mais il n'y a eu aucun essai randomisé africain sur ce sujet.

Discussion : La toxoplasmose est presque une maladie orpheline. La question du traitement de référence, avec une meilleure efficacité possible à meilleure applicabilité, moindre coût et moindre fréquence d'effets secondaires, aurait certainement mérité des essais randomisés de grande ampleur. Ces essais n'ont pas été jugés prioritaires, pour plusieurs raisons : (i) comme la cryptococcose, la toxoplasmose est une maladie du stade SIDA, avec un enjeu clinique qui n'est pas considéré comme un enjeu de santé publique ; (ii) elle est, en plus, moins facile à diagnostiquer que la cryptococcose, puisqu'elle nécessite du matériel d'imagerie cérébrale alors que pour la cryptococcose, la ponction lombaire et l'examen mycologique suffisent ; (iii) elle semble moins fréquente dans les pays d'Afrique Australe qui disposent de matériel d'imagerie, comme l'Afrique du Sud. Dans l'ordre de priorité des préoccupations, elle passe donc après la tuberculose, les maladies bactériennes et la cryptococcose. Mais ceci est clairement lié au contexte défavorisé.

2.2.2.4 Autres

Un essai randomisé contre placebo chez des femmes enceintes n'a pas retrouvé sur la charge virale maternelle d'effet d'un traitement antihelminthique par praziquantel ou par albendazole (259)

Un essai randomisé a comparé, chez 112 adultes, l'évolution d'un syndrome de Kaposi déclaré et naïfs d'ARV, l'effet de deux stratégies : (i) traitement ARV seul, et (ii) traitement ARV + chimiothérapie par bléomycine, doxorubicine, et vincristine. Au bout de 12 mois, deux fois plus de personnes avaient eu une réponse favorable du Kaposi sous chimiothérapie (66% vs 39%), mais la survie (77%) n'était pas significativement différente entre les deux groupes (260).

2.3 Traitement antirétroviral (ARV)

2.3.1 Stade des traitements ARV

Synthèse : La question « quand commencer les ARV ? » a fait l'objet de variations d'appréciation au cours du temps. Après l'avènement des trithérapies à la fin des années 1996, la constatation de l'efficacité spectaculaire des traitements ARV sur la survie, et la crainte des effets secondaires cumulés à long terme, ont d'abord conduit à une approche prudente, fixant un seuil de début des ARV à 200 CD4/mm³. A l'époque, ce seuil correspondait à celui de début des chimioprophylaxies, et représentait donc le début du risque de survenue d'un SIDA (191-192). La crainte de la toxicité cumulée des ARV a ensuite conduit à poser très vite la question des interruptions programmées de traitement, dans l'espoir d'arriver à contenir les CD4 au dessus de 200/mm³ avec des traitements intermittents, tout en limitant l'exposition aux médicaments et donc le risque d'effets secondaires. Parmi la dizaine de grands essais randomisés mondiaux d'interruptions de traitement programmées chez l'adulte en phase chronique d'infection par le VIH, deux ont eu lieu en Afrique subsaharienne : un sous-essai de l'essai DART, chez 813 adultes en Ouganda, et l'essai Trivacan, chez 326 adultes en Côte d'Ivoire (14, 261). Les deux essais ont rejoint les conclusions des autres essais menés dans d'autres contextes : les interruptions de traitement programmées ne devaient pas être recommandées à ce stade d'immunodépression, en raison de risques accrus de morbidité sévère, et de sélection de résistance lorsque les interruptions sont réalisées chez des personnes traitées par inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (262). A noter qu'un essai randomisé plus récent sur 53 personnes en Afrique du Sud a échoué à démontrer la non-infériorité d'interruptions de traitement séquentielles chez des personnes ayant plus de 450 CD4/mm³, et en succès thérapeutiques sous traitements à base d'inhibiteurs de protéases (263).

Les essais SMART et Trivacan démontraient notamment qu'arrêter les traitements ARV entre 200 et 350/mm³ CD4 exposait à un risque plus élevé de morbidité par rapport à ne pas les arrêter. Ceci conduisait donc directement à la conclusion logique que, ne pas pouvoir arrêter les ARV à ce niveau de CD4 voulait probablement dire qu'il fallait les débiter plus tôt (14, 262). De plus, la comparaison des résultats des essais SMART et Trivacan montrait que l'incidence globale de morbidité sévère à ce niveau de CD4 était plus élevée en Afrique subsaharienne que dans les pays industrialisés, en raison d'une fréquence plus élevée de tuberculose et de maladies bactériennes sévères. Il y avait donc théoriquement d'autant plus de raisons de se poser la question des traitements ARV plus précoces en Afrique qu'ailleurs. Les conclusions de plusieurs études non randomisées en Afrique (264-266), et d'un essai randomisé à Haïti, dans un contexte de morbidité liée au VIH très proche du contexte africain (267), ont confirmé cette intuition, en montrant que le stade de début minimal dans ce contexte devait être d'au moins 350 CD4/mm³.

Pour répondre à la question de savoir s'il faut débiter encore plus tôt, à la fin des années 2000, plusieurs grands essais randomisés de traitement ARV précoce se sont mis en place, dont un en Côte d'Ivoire (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495651>) et un autre sur plusieurs continents en majorité autres que l'Afrique

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>). Les résultats de ces essais seront connus en 2015.

La question « quand commencer les ARV » a des enjeux individuels de réduction de la morbidité et de la mortalité en débutant plus tôt les ARV. Elle a aussi des enjeux collectifs, puisque les personnes sous traitement transmettent moins le VIH à leur entourage. Un essai randomisé multi-continent dont la moitié du recrutement a eu lieu en Afrique (au Malawi, Kenya et Afrique du Sud) a montré chez 1763 couples sérodiscordants dont le partenaire infecté par le VIH avait entre 350 et 550 /mm³ que le fait de débiter le traitement ARV sans attendre, réduisait de 90% le risque que le partenaire négatif devienne positif (268). Les traitements très précoces pourraient donc non seulement avoir des bénéfices pour les personnes infectées par le VIH, mais aussi participer à la lutte contre la pandémie. Ils pourraient également avoir d'autres bénéfices collectifs, comme celui de la lutte contre la tuberculose : si les personnes qui débutent les ARV plus tôt ont une incidence moindre de tuberculose, ils transmettront moins la tuberculose et l'incidence globale de la maladie dans la population générale pourrait baisser (269).

Discussion : « Quand commencer le traitement ARV ? » est une des grandes questions de la décennie 2010. En Afrique sub-saharienne, elle se pose de façon très spécifique, en raison du contexte de morbidité, de l'importance potentielle des traitements précoces pour lutter contre la transmission, et de l'importance des coûts des traitements. Elle a donc des aspects de bénéfices/risques individuels et de bénéfices/risques collectifs, et ces aspects doivent être étudiés à long terme, bien au-delà de la durée de suivi d'un essai clinique. Comme pour la circoncision, les résultats des essais randomisés vont donc apporter des réponses mais aussi soulever des questions d'applicabilité et de mise en perspective à grande échelle, qui nécessiteront d'autres approches de recherche.

2.3.2 Efficacité et tolérance

Synthèse : pendant les premières années des traitements ARV, les données sur l'efficacité et la tolérance sont essentiellement venues d'études pilotes non randomisées (270-274), puis de cohortes (275-276) ou d'expériences de grands centres de soins ou de programmes (277-279). Puis sont venus des essais randomisés comparant soit plusieurs régimes, soit plusieurs modalités de soins principalement destinées à renforcer l'adhérence.

Concernant les essais de régime, l'essai DART en Ouganda comportait une randomisation secondaire de 600 patients, comparant un régime à base de 3 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse par zidovudine+lamivudine+abacavir à un régime à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse par zidovudine+lamivudine+névirapine. Le régime avec névirapine était supérieur sur le plan virologique à celui à base d'abacavir, sans différence clinique à 48 semaines (280). L'essai randomisé OCTANE a comparé TDF-FTC-NVP à TDF-FTC-LPV/r chez 500 femmes naïves d'ARV ayant moins de 200 CD4/mm³ dans 7 pays (Botswana, Kenya, Malawi, Afrique du Sud, Ouganda, Zambie et Zimbabwe), et a montré que le traitement à base de névirapine entraînait plus d'arrêts pour effets secondaires et plus de sélections de mutations de résistance (281). L'essai Phidisa en Afrique du Sud a comparé en plan factoriel l'efficacité et la tolérance à 24 mois de régimes de première ligne à base d'efavirenz ou de LPV/r, combinés avec soit d4T-3TC, soit ZDV-ddi, chez 1771 adultes ayant moins de 200 CD4/mm³ ou un stade SIDA. Les résultats montrent un bénéfice équivalent de l'efavirenz et de LPV/r, une moins bonne tolérance de d4T-3TC, une moins bonne efficacité de ZDV-ddi (282), et une moindre sélection de résistances chez les patients en échec avec LPV/r qu'avec efavirenz (283). A noter que le sous-groupe des 106 personnes ayant une co-infection par HBV avait une mortalité plus élevée que les mono-infectés VIH

(17% versus 11% à 24 mois), sans rapport avec l'utilisation ou non de 3TC en monothérapie (284). L'infériorité de ZDV-ddi sur d4t-3TC ou ZDV-3TC avait été retrouvée dans un autre essai randomisé au Botswana (285).

Concernant les modalités d'organisation des soins, en Afrique du Sud, l'essai randomisé CIPRA-SA chez 812 personnes et l'essai randomisé clustérisé STRETCH chez 5390 personnes ont montré qu'une stratégie qui implique le personnel infirmier dans la prescription des ARV donnait d'aussi bons résultats cliniques que la prescription médicale après un suivi de 1,5 à 2 ans (286-287). Deux essais randomisés au Kenya ont montré le bénéfice de rappels par SMS sur l'adhérence aux ARV (288-289). Un autre essai kenyan a montré le bénéfice des séances de conseil sur à la fois une meilleure adhérence et une meilleure efficacité des ARV, sans retrouver les mêmes bénéfices pour l'utilisation d'un pilulier électronique avec alarme (290). Un essai randomisé en Ouganda a montré l'efficacité sur l'observance d'avoir un proche impliqué dans le traitement (291). Un autre essai de DOT supervisée par l'entourage en Afrique du Sud a retrouvé une meilleure survie dans le bras DOT (292).

Un essai randomisé en Afrique du Sud a montré le bénéfice d'une invitation écrite au partenaire masculin à se faire dépister pour inciter effectivement au dépistage de couple en consultation prénatale (293). Un essai clustérisé en Ouganda a montré une efficacité clinique identique du traitement ARV chez des personnes traitées en formation sanitaire et chez ceux traités à travers un système de soins à domicile (294).

Discussion : Après avoir été inexistante, la recherche par essais randomisés sur l'efficacité et la tolérance des ARV a clairement pris de l'ampleur dans les dernières années. Elle combine une recherche clinique comparant des régimes, et une recherche opérationnelle comparant des interventions destinées à renforcer l'observance. Cette activité reste cependant très insuffisante au regard du nombre de questions posées, et en comparaison avec ce qui se fait dans les pays industrialisés où il y a pourtant beaucoup moins de malades.

2.3.2.1 Tolérance des régimes à 3 nucléosidiques

Pendant mon travail de formation à la recherche clinique, j'ai eu l'occasion d'être confronté, en tant que médecin moniteur de l'essai Temprano ANRS 12136, à un problème spécifique : celui d'une intolérance marquée à l'un des régimes ARV prescrit aux participants à l'essai, une association de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : ténofovir, emtricitabine et zidovudine.

Ce phénomène était la survenue de troubles digestifs (nausées et vomissements) précoces et indiscutablement plus fréquents chez les personnes qui recevaient ce régime que chez celles qui recevaient l'autre régime prescrit aux participants : ténofovir, emtricitabine et efavirenz.

Cependant, la répartition entre les deux régimes n'était pas effectuée au hasard (seuls recevaient ténofovir, emtricitabine et zidovudine les personnes qui ne pouvaient pas recevoir d'efavirenz), et les effectifs étaient assez faibles, ne permettant pas d'analyser en détail les facteurs associés à cette intolérance et de mettre en évidence des facteurs de confusion, qui auraient pu expliquer ces troubles digestifs autrement que par le fait d'être sous ce régime particulier.

Le conseil scientifique, puis le comité indépendant de surveillance de l'essai Temprano, ont examiné les données concernant ces incidents, et conclu à la recommandation de ne plus prescrire ce régime chez les nouveaux participants.

Les investigateurs ont suivi ces recommandations, et rapporté ce phénomène dans un manuscrit reproduit en pages 34 à 51. Ce manuscrit a été soumis à la revue *Journal of the International AIDS Society*.

2.3.2.2 « Early upper digestive side effects of tenofovir plus emtricitabine, plus zidovudine in West African adults with high CD4 counts”, Ouattara et *al.*
Manuscrit soumis.

Early upper digestive side effects of tenofovir plus emtricitabine, plus zidovudine in West African adults with high CD4 counts

Eric Ouattara^{1,2}, Christine Danel^{1,2}, Raoul Moh^{1,2}, Delphine Gabillard^{1,2}, Gilles Peytavin³, Romuald Konan¹, Jérôme Le Carrou^{1,2}, Franck Bohoussou¹, Serge P. Eholie^{1,4}, Xavier Anglaret §^{1,2}

Authors Affiliations:

¹ Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire

² Univ. Bordeaux, ISPED, F-33000 Bordeaux, France; INSERM, Centre INSERM U897, F-33000 Bordeaux, France

³ Service de Pharmacologie, Hôpital Bichat Claude-Bernard, Paris, France

⁴ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Authors email addresses: Eric.Ouattara@isped.u-bordeaux2.fr (EO), Christine.Danel@pacci.ci (CD), Raoul.Moh@pacci.ci (RM), Delphine.Gabillard@isped.u-bordeaux2.fr (DG), Gilles.Peytavin@bch.ap-hop-paris.fr (GP), Romuald.Konana@pacci.ci (RK), Jerome.Lecarrou@isped.u-bordeaux2.fr (JLC), Franck.Bohoussou@pacci.ci (FB), speholie@afnet.net (SE), Xavier.Anglaret@isped.u-bordeaux2.fr (XA)

Keywords: sub-Saharan Africa; antiretroviral treatment; adults; tolerance; 3 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; early

Abstract

Background: Tenofovir (TDF) with emtricitabine (FTC) and zidovudine (ZDV) is a recognized alternate first-line antiretroviral (ART) regimen for patients who cannot start treatment with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Clinical studies comparing TDF+FTC+ZDV to other regimens are lacking.

Methods: Participants in a trial of early ART in Côte d'Ivoire started treatment with TDF/FTC plus either efavirenz (EFV) or ZDV (HIV-1+2 dually infected patients and women refusing contraception or previously treated with nevirapine). We compared rates of upper digestive serious adverse events (sAEs) between TDF/FTC+EFV and TDF/FTC+ZDV patients during the first six months of treatment. sAEs were defined as either grade 3-4 AEs or persistent grade 1-2 AEs leading to drug discontinuation.

Results: 197 patients (76% women, median CD4 count 395/mm³) started therapy with TDF/FTC, including 126 with EFV and 71 with ZDV. During the first 6 months of ART, 94 patients had digestive AEs (nausea/vomiting) of any grade (EFV 36/126, 29%; ZDV 58/71, 82%, $p < 0.0001$), including 20 sAEs (EFV 3/126, 5%; ZDV 17/71, 24%, $p < 0.0001$). In patients on TDF/FTC+ZDV with digestive AEs, the median time to the first symptom was 2 days (IQR: 1-4). Plasma ZDV Cmax distributions and pill ZDV dosages were normal. Patients with digestive AEs had higher hemoglobin levels and tended to have higher body mass indexes and more frequent past histories of cotrimoxazole prophylaxis.

Conclusion: We observed an unexpectedly high rate of digestive sAEs in West African adults, mostly women, who started a 3-nuc ART with TDF/FTC+ZDV in Côte d'Ivoire. These adults were participating in a trial of early ART and had much higher CD4 counts than those who currently routinely start ART in sub-Saharan Africa. They all received cotrimoxazole concomitantly with ZDV. We suggest that further early prescriptions of TDF+FTC+ZDV should be carefully monitored and that whenever possible, the rate of early upper digestive adverse events should be compared to that occurring in patients taking other drug regimens.

Introduction

In sub-Saharan Africa, mortality in patients on antiretroviral treatment (ART) remains high, especially within the year following treatment initiation, partly because most patients start ART when their CD4 count is far below 200 CD4/mm³¹⁻³. In the near future, large programs should promote earlier HIV diagnosis and optimize linkage between HIV testing and access to care so that a larger percentage of patients can start treatment as soon as their CD4 count reaches 350/mm³⁴⁻⁷. In the longer term, people could be recommended to start ART even earlier, should ongoing trials of early ART demonstrate that there are more benefits than risks in doing so⁸. Several triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor (3-NRTI) combinations have shown good efficacy and tolerance^{6, 9}. Although less effective than non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based or protease inhibitor (PI)-based regimens in patients with high pre-ART plasma HIV RNA levels, 3-NRTI regimens have been considered acceptable first-line ART regimens for other patients⁴⁻⁷. In sub-Saharan Africa, 3-NRTI regimens could be especially attractive in patients who start ART early and cannot receive NNRTIs. In settings where genotype testing is almost never available and where the number of drugs is limited, keeping PIs for potent second line treatment is crucial⁴⁻⁷. Because data on 3-NRTIs are limited, especially data comparing 3-NRTIs to other regimens, WHO experts called for more efficacy and tolerance data to support their use⁴⁻⁷.

In this study, we compared the rates of serious adverse events (sAE) with tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC)+efavirenz (EFV) and tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC)+zidovudine (ZDV) given during the first six months of treatment in HIV-infected adults participating in a large trial of early ART in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods

Temprano ANRS 12136

Temprano is a multicentric, randomized, open-label trial to assess the benefits and risks of initiating ART earlier than currently recommended by the WHO, with or without a 6-month isoniazid preventive therapy (IPT). The trial was launched in March 2008 in Abidjan and is still ongoing. It will end in December 2014.

The trial inclusion criteria are the following: HIV-1 or HIV-1+2 dual infected; age \geq 18 years; signed informed consent; no ongoing active tuberculosis; no ongoing pregnancy; and no CD4 count or clinical stage-based criteria indicating the need to start ART immediately, according to WHO guidelines. The last criterion has evolved in line with WHO guideline updates: From

March 2008 through November 2009, patients were enrolled if they had $250 < \text{CD4 count} \leq 350/\text{mm}^3$ and were at WHO clinical stage 1, or if they had $350 < \text{CD4 count} \leq 600/\text{mm}^3$ and were at clinical stage ≤ 3 . Since December 2009, the clinical and immunological inclusion criteria have become $350 < \text{CD4 count} \leq 800/\text{mm}^3$ and clinical stage ≤ 3 ⁴⁻⁷.

Once enrolled, patients are randomized into four study arms: immediate ART, deferred ART, immediate ART plus 6-month IPT, and deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consists of starting ART at Day-1, regardless of the CD4 count and clinical stage. Deferred ART consists of starting ART at any time during follow-up, as soon as WHO clinical and immunological criteria for starting ART are met⁴⁻⁷. IPT consists of a 6-month course of isoniazide (300 mg once a day), starting at the Month-1 visit and stopping at the Month-7 visit. The sample size required for this study was calculated to be 2072 participants. Each participant is followed for 30 months. The main outcome is the occurrence of a new episode of severe morbidity, including AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, and any events leading to death. The trial recruitment started in March 2008 and ended in July 2012. Each participant will be followed at least 30 months. The trial received ethical approval from the Côte d'Ivoire National ethics committee.

Patients

In the present study, we report baseline and follow-up characteristics up to the Month-6 visit for adults who enrolled in the Temprano trial from March, 1st 2008 to October, 28th 2008 and who started ART immediately with either TDF/FTC+EFV or TDF/FTC+ZDV. For each participant, the study starting date was the date of ART initiation. The study closing date was 6 months after ART initiation.

Treatments

During the study period, patients randomized to start ART immediately were preferably given a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and emtricitabine 250 mg (Truvada®, Gilead, 2 tablets once a day) plus efavirenz 600 mg (Stocrin®, MSD, 1 tablet once a day). Patients with contra-indication to efavirenz (HIV-dual-positive patients, women who refused to take contraception, and women who previously had received nevirapine monodose during a pregnancy) were given Truvada® plus zidovudine 300 mg (1 tablet twice a day, as provided by the Côte d'Ivoire national public pharmacy; during the study period, ZDV pills were purchased from three providers: Aurobindo, Ranbaxy and Cipla).

All patients with a CD4 count $<500/\text{mm}^3$ were prescribed cotrimoxazole prophylaxis (960/160 mg once a day) according to national guidelines,

Visits and tests

At the end of the Day-0 visit, patients were given a one-month supply of pills and were asked to attend the scheduled trial visits on Day-8, Month-1, Month-2, Month-3, and every 3 months thereafter. CD4 count and plasma HIV-1 RNA were measured every six months. Patients had access to their study clinic at any time during the interval whenever they experienced clinical problems. Standardized questionnaires were used to record baseline and monthly characteristics. Transport, consultations, investigations, hospitalizations and drugs were free-of-charge.

Tests were performed as follows. First, at inclusion, all patients were assessed for serum transaminase, plasma HBs antigen, and serum creatinine concentrations. Second, at inclusion and at Month-6, all patients were tested for blood cell count, CD4 cell count (True Count[®] technique with a FACScan[®], Becton Dickinson) and plasma HIV-1 RNA concentration (real-time PCR using Taq Man technology with an ABI Prism 7000, Applied Biosystems; detection limit 300 copies/mL). Third, during follow-up, all patients who experienced serious adverse events were tested for blood lactic acid and serum transaminase concentrations. Fourth, a subgroup of 25 patients was tested for ZDV drug plasma concentrations at the Day-8 visit. For this subgroup, a first sample to assess the minimum concentration (Cmin) was collected before dosage with 300 mg ZDV, and a second sample to assess the maximum concentration (Cmax) was collected one hour after administration of the drug. The Cmin and Cmax were estimated for ZDV, G-ZDF and TDF by high-performance liquid chromatography coupled with UV detection¹⁰. Finally, 15 tablets of ZDV were randomly tested for ZDV content, including 5 supplied by Aurobindo, 5 by Ranbaxy and 5 by Cipla¹¹.

Definitions

All morbidity episodes, including adverse events, were referred for validation by an event documentation committee. Adverse events were graded according to the ANRS grading table¹². For upper digestive adverse events, the criteria were as follows: (i) Grade 1, transient nausea, or vomiting (2 or 3 episodes per day and duration less than a week); (ii) Grade 2, nausea leading to less than 3 days of inability to eat or vomiting (more than 4 episodes per day or duration more than a week); (iii) Grade 3, nausea leading to more than 3 days of inability to eat or continuous vomiting for at least one day (requiring intravenous infusion of

fluids); (iv) Grade 4, nausea leading to permanent inability to eat and requiring hospitalization, or severe vomiting inducing hypovolemia. We further classified occurrences of either nausea or vomiting as significant adverse events (grade 3-4, or persistent grade 1-2 leading to treatment discontinuation) and moderate events (grade 1-2 without treatment discontinuation).

Statistical analysis

Analyses were performed with SAS software (version 9.1, SAS Institute).

Results

Baseline characteristics and follow up

From March to September 2008, 400 patients were enrolled in the Temprano trial, 199 of whom were randomized to start ART immediately. Two patients were excluded from the present analysis because they started ART with TDF/FTC+lopinavir/ritonavir. The remaining 197 patients were included in the analysis, of whom 71 started TDF/FTC+ZDV and 126 started TDF/FTC+EFV. Compared to patients on EFV, those on ZDV were more frequently female and at WHO clinical stage 1. They were also younger and had lower pre-ART plasma HIV-1 RNA concentrations and higher pre-ART body mass indexes. At the end of the first six months of follow-up, 98% of patients were alive and in active follow-up (table 1).

Adverse events

Overall, 94 digestive adverse events (AEs) were recorded, including 38 nausea events without vomiting (40%) and 56 with vomiting (60%). The median time to digestive AE after ART initiation was 2 days (interquartile range [IQR]: 1; 4) in patients on ZDV and 4 days (IQR: 1; 19) in patients on EFV ($p=0.01$). Of the 94 digestive AEs, 74 (79%) were classified as moderate AEs, and 20 (21%) as serious AEs (sAEs). Of the 20 sAEs, 15 (ZDV: 12, EFV: 3) were grade 3 or 4 AEs, and five (all ZDV) were prolonged grade 2 AEs leading to permanent discontinuation of the drug. Patients on ZDV had significantly more frequent digestive AEs of any grade (82% *versus* 28%) and more frequent digestive sAEs (24% *versus* 2%) than patients on EFV (table 2).

An additional 9 non-digestive sAEs were recorded, including four in patients on ZDV (anemia, $n=3$; non-obstructive cardiomyopathy, $n=1$) and five in patients on EFV (dizziness, nightmare or acute delirium, $n=3$; renal insufficiency or nephrotic syndrome, $n=2$) ($p=0.70$).

Characteristics associated with digestive AEs in patients on ZDV

For digestive AEs, no patients had abnormal blood lactic acid or abnormal serum liver enzyme levels at the onset of the event. Among patients who started ZDV, those who experienced digestive AE had a significantly higher baseline hemoglobin values; they also tended to have started cotrimoxazole (CTX) more frequently prior to inclusion in the study and to have higher BMIs than those who did not experience digestive AEs. There was no association between digestive AE occurrence and other variables, including ZDV pill providers (table 3).

Of the 15 patients with prolonged grade 1-2 digestive AE, one permanently discontinued ZDV without prior interruption of CTX, and 14 patients interrupted CTX prophylaxis during 2 weeks prior to the decision of stopping ZDV. Among these 14 patients, the digestive symptoms resolved in 11 (79%) and persisted in four. In the latter four patients, symptoms resolved after ZDV discontinuation.

Pill ZDV concentrations and blood measurements

The mean ZDV concentration was 340 mg [Range: 321 – 404] in tablets manufactured by Aurobindo, 324 mg [Range: 314 – 346] in tablets manufactured by Ranbaxy, and 298 mg [Range: 281 – 316] in tablets manufactured by Cipla, with no significant differences between providers.

In the 21 patients with digestive AE who had plasma drug concentration measurements, ZDV Cmax, G-ZDV Cmax, tenofovir Cmin and tenofovir Cmax appeared to be in the range of normal values (table 4).

Six-month outcomes

At the Month-1 visit, a higher percentage of patients on ZDV reported having interrupted their treatment for more than 7 days and/or having missed at least one pill during the past four days (table 2). At the Month-6 visit, there was a trend toward a lower gain in CD4 and a higher percentage of patients with detectable viral load in patients on ZDV compared to those on EFV (table 2). Overall, 32% patients on ZDV and 6% patients on EFV switched to another regimen during the first 6 months (figure 1).

Discussion

According to current knowledge, there are two acceptable 3-NRTI-based regimens: TDF-XTC-ZDV and ABC-XTC-ZDV. Compared to the latter, the former is cheaper, is considered to be better tolerated and does not need HLA-B5701 screening prior to prescription¹³⁻¹⁴.

In this study, we observed an unexpectedly high rate of upper digestive adverse events in patients who started treatment with TDF/FTC+ZDV. These adverse events occurred during the very first days of treatment. Some of them were explosive, making any drug intake impossible and leading patients to immediately stop taking the drug. Others were less severe and did not preclude patients from continuing the drug; however, these AEs did not resolve over time. Because the lingering nausea or vomiting could lead to poor patient compliance over the long term, these patients were switched to a better-tolerated regimen. Overall, these grade 3-4 or persistent grade 1-2 adverse events were significantly more frequent in patients on TDF/FTC+ZDV compared to those on TDF/FTC+EFV. After carefully reviewing the evidence, the Temprano trial data safety monitoring board recommended that TDF/FTC+ZDV should no longer be given as first-line treatment to new participants in the trial. From December 2008 on, all new patients included in the Temprano trial who could not receive EFV as part of their first line treatment were prescribed LPV/r.

We found normal blood concentrations of ZDV, G-ZDV and TDF^{11,15} in a sample of patients with digestive adverse events, and normal content of ZDV in pills sampled at random from the stock dedicated to the patients included in the trial. We found no evidence that the digestive adverse events were associated with any particular pill manufacturer.

Our trial was not designed to compare TDF/FTC+EFV with TDF/FTC+ZDV, especially as TDF/FTC+ZDV was given to patients for whom treatment with EFV was contraindicated. Furthermore, our sample size was limited because TDF/FTC+ZDV treatments were stopped prematurely, thus limiting any adjusted comparison between regimens. As a consequence, we could not deeply explore the reasons for the high rate of sAE occurrence. Nonetheless, we could make two observations that led to several hypotheses.

First, in our study, patients on TDF/FTC+ZDV who experienced digestive AEs had higher hemoglobin levels and tended to have higher BMIs than patients on TDF/FTC+ZDV who did not. Because they were participating in an early ART trial, our patients started ART at much higher CD4 counts than most adults who have started ART in sub-Saharan Africa so far. In the DART trial, held in Uganda and Zimbabwe, 75% of participants were at WHO stage 3 or 4, and the mean pre-ART CD4 count was 101 cells/ μ L. In this trial, no digestive sAEs were reported from patients taking ZDV/3TC+TDF¹⁶. Thus, our first hypothesis is that digestive AEs may be more frequent when TDF+XTC+ZDV treatment is started early. We found two pieces of evidence consistent with this hypothesis. First, in a pilot study of 24 HIV-infected patients in France who started TDF+3TC+ZDV with a mean CD4 count of 443 cells/ μ L,

serious digestive AEs led to treatment interruption or switch in 3 patients⁷. Second, high rates of upper digestive events were also reported from post-exposure studies in which HIV negative patients received ZDV-containing ART to prevent HIV transmission¹⁷⁻¹⁸. Of note, in these studies, women had a higher risk of nausea than men¹⁷⁻¹⁸. In our study, 97% of patients who took TDF/FTC+ZDV were women.

Second, in our study, patients who had started cotrimoxazole before inclusion tended to have more frequent sAEs, and digestive sAEs resolved in a majority of patients with grade 1-2 sAE who stopped cotrimoxazole. Thus, competitive metabolism of ZDV with cotrimoxazole may be occurring. Cotrimoxazole undergoes glucuronidation, which is also the predominant *pathway* for metabolizing ZDV^{15, 19}. A small study in the US reported a trend toward higher rates of ZDV adverse events in African-American patients than in other patients²⁰, possibly due to interethnic polymorphism in the major enzyme of glucuronidation, UDP-glucuronosyltransferase²¹⁻²². However, pharmacokinetic and clinical studies suggest that the effect of cotrimoxazole on ZDV glucuronidation is weak and has no clinical consequences in the absence of liver impairment²³⁻²⁸. Furthermore, we did not find such a high rate of digestive AEs in previous studies in which cotrimoxazole was systematically given in combination with ZDV in Côte d'Ivoire²⁹. If the interaction between cotrimoxazole and ZDV did have a role to play in the high rate of digestive AEs that we observed here, other co-factors must have acted as catalysts.

Conclusion

In conclusion, we observed an unexpectedly high rate of digestive sAEs in West African adults, mostly women, who started a 3-nuc ART with TDF/FTC+ZDV in Côte d'Ivoire. These adults were participating in a trial of early ART and had much higher CD4 counts than those who currently routinely start ART in sub-Saharan Africa. They all received cotrimoxazole concomitantly with ZDV.

Large studies of patients on TDF+XTC+ZDV, as well as comparisons between TDF+XTC+ZDV and other ART regimens, have been rare so far, especially in sub-Saharan Africa. Most of the previous existing reports have been from patients with low pre-ART CD4 counts.

We suggest that further early prescriptions of TDF+XTC+ZDV should be carefully monitored and that whenever possible, the rate of early upper digestive adverse events should be compared to that occurring in patients taking other drug regimens.

Acknowledgements

We are indebted to all patients who participated in this trial.

We gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CEPREF, USAC, CIRBA, CNTS, La Pierre Angulaire, Hôpital Général Abobo, Formation Sanitaire Anonkoua Kouté, Centre de santé El Rapha, Programme PACCI team and INSERM U897 teams: Abanou Matthieu, Aman Adou, Anasthasie Yapo, Bombo Léontine, Célestin N'chot, Christian Kouadio, Djetouan Hugues, Djobi-Djo Edouard, Goly Jocelyn, Kassi Marie-Cécile, Koffi- N'Dri Aholi, Konan Sylvie, Konaté Mamadou, Kouadio Bertin, Kouamé Martin, Kouamé Ferdinand, Kouadio Victoire, Kouakou-Aboua Adrienne, Kouakou Yao, Kouamé Antoine, Kouamé Ferdinand, Kouamé Gérald, Labibi Georgette, Lokou Benjamin, Moh Jules, N'Dri Marie Julie, Nalourgou Tuo, N'Chot Célestin, N'Goran Brou, Nogbout Marie-Pascale, Orne-Gliemann Joanna, Kouadio Cheftin, Ouattara Minata, Oupoh Joséphine, Sidibé Abdelh, Siloué Bertine, Soro Adidiata, Tchehy Amah-Cécile, Yao Emile, Yao Juliette

We thank **Gilead Sciences** (Isabelle Wannepain, Pascal Petour, Camille Aubron Olivier, V Tillet) for the donation of Truvada®, and **Merck Sharp & Dohme** (Alexandre Aslan, François Durand, Alix de Jacquilot) for the donation of Stocrin®

Conflict of interest

The authors do not have any commercial or other associations that pose a conflict of interest.

Funding support:

This trial was supported by a grant from the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, Paris, France ; grants ANRS 12136).

The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Members of the ANRS 12136 Temprano trial Group:

Clinical care in Abidjan, Côte d'Ivoire

- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT): Emmanuel Bissagnene, Serge Eholie (principal investigator), Gustave Nzunetu, Cyprien Rabe, Sidibé Baba.
- Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA): Olivier Ba-Gomis, Henri Chenal, Marcelle Daligou, Denise Haverlander.

- Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS): Lambert Dohoun, Seidou Konate, Albert Minga, Abo Yao.
- Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC): Constance Kanga, Koulé Serge, Jonas Séri, Calixte Guéhi, Fassiri Dembélé.
- Centre de Prise en Charge et de Formation (CePReF): Eugène Messou, Amani Anzian, Joachim Gnokoro, Patrice Gouessé.
- La pierre angulaire: Madeleine Kadio-Morokro, Alain Kouadio, Séna Gountodji, Ediga Yédjédji, Alexis Amian
- Hôpital Général Abobo Nord: Emmanuel Kouamé, Dominique Koua, Solange Amon, Laurent Dja-Beugré, Amadou Kouamé
- FSU Anonkoua kouté: Oyéounlé Makaïla, Mounkaila Oyébi, Stanislas Sodenougbo, Nathalie Mbakop
Centre de santé El Rapha: Babatundé Natanael, Babatundé Carolle, Gisèle Bléoué, Mireille Tchoutchedjem

Biology: Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS), CHU de Treichville, Abidjan, Côte d’Ivoire: Matthieu Kabran (bacteriologist), Arlette Emieme (monitor), André Inwoley (immunologist), Hervé Menan (parasitologist), Timothée Ouassa (bacteriologist), Thomas-d’Aquin Toni (virologist), Vincent Yapo (virologist); Service de Virologie, CHU Necker, Paris, France: Marie-Laure Chaix (virologist), Christine Rouzioux (virologist).

Trial coordination team: Programme PACCI, Abidjan, Côte d’Ivoire: Xavier Anglaret (principal investigator), Christine Danel (coordinator), Raoul Moh (coordinator), Romuald Konan (pharmacist), Anani Badjé (monitor), Jean Baptiste N’takpé (monitor), Gérard Menan Kouamé (monitor), Franck Bohoussou (data manager); Centre Inserm 897, Bordeaux, France: Delphine Gabillard (statistician), Jérôme Le Carrou (monitor).

Trial Steering Committee: Jean-Marie Massumbuko, Emmanuel Bissagnene, Géneviève Chêne, Kouao Domoua, Mireille Dosso, Pierre-Marie Girard, Vincent Jarlier, Christian Perronne, Christine Rouzioux, Papa Salif Sow, Virginie Ettiegne-Traoré.

Trial Independent Data Safety Monitoring Board: François-Xavier Blanc, Dominique Costagliola, Brigitte Autran, Ogobara Doumbo, Sinata Koula-Shiro, Souleymane Mboup, Yazdan Yazdanpanah

Representatives of the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS, Paris, France): Jean-François Delfraissy, Brigitte Bazin, Claire Rekacewicz, Géraldine Colin

References

1. Toure S, Kouadio B, Seyler C, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *Aids*. Apr 23 2008;22(7):873-882.
2. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Mortality by baseline CD4 cell count among HIV patients initiating antiretroviral therapy: evidence from a large cohort in Uganda. *Aids*. Mar 27 2011;25(6):851-855.
3. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *Aids*. Oct 1 2008;22(15):1897-1908.
4. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf Accessed the May 12, 2011.
5. Cuzin L, Pugliese P, Bugnon F, et al. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor- vs. nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens as first-line therapy: efficacy and durability in a prospective cohort of French HIV-infected patients. *HIV Med*. Nov 2005;6(6):388-395.
6. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. Apr 29 2004;350(18):1850-1861.
7. Masquelier B, Neau D, Boucher S, et al. Antiretroviral efficacy and virological profile of a zidovudine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate combination therapy in antiretroviral-naive patients. *Antivir Ther*. 2006;11(6):827-830.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. Aug 11 2011;365(6):493-505.
9. Munderi P, Walker AS, Kityo C, et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Med*. May 2010;11(5):334-344.
10. Good SS, Reynolds DJ, de Miranda P. Simultaneous quantification of zidovudine and its glucuronide in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. Sep 23 1988;431(1):123-133.
11. Langtry HD, Campoli-Richards DM. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. Apr 1989;37(4):408-450.
12. Agence Nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte. Version n°6 du 9 Septembre 2003. (Available at: <http://www.anrs.fr/content/download/1537/10048/file/ANRS-GradeEI-V6-Fr-2003.pdf> ; last viewed 16 July 2012).
13. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther*. Oct 2002;24(10):1502-1514.
14. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2002;34(8):1137-1142.
15. Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, Broder S. Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Engl J Med*. Sep 14 1989;321(11):726-738.

16. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *Aids*. Jun 26 2006;20(10):1391-1399.
17. Luque A, Hulse S, Wang D, et al. Assessment of adverse events associated with antiretroviral regimens for postexposure prophylaxis for occupational and nonoccupational exposures to prevent transmission of human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Jun 2007;28(6):695-701.
18. Winston A, McAllister J, Amin J, Cooper DA, Carr A. The use of a triple nucleoside-nucleotide regimen for nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med*. May 2005;6(3):191-197.
19. Mengelers MJ, Van Gogh ER, Kuiper HA, Pijpers A, Verheijden JH, Van Miert AS. Pharmacokinetics of sulfadimethoxine and sulfamethoxazole in combination with trimethoprim after intravenous administration to healthy and pneumonic pigs. *J Vet Pharmacol Ther*. Aug 1995;18(4):243-253.
20. Jacobson MA, Gundacker H, Hughes M, Fischl M, Volberding P. Zidovudine side effects as reported by black, Hispanic, and white/non-Hispanic patients with early HIV disease: combined analysis of two multicenter placebo-controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Jan 1 1996;11(1):45-52.
21. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J*. 2003;3(3):136-158.
22. Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics*. Oct 1999;9(5):591-599.
23. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CH, Beijnen JH. Drug interactions with zidovudine. *Aids*. Apr 1993;7(4):445-460.
24. Chatton JY, Munafo A, Chave JP, et al. Trimethoprim, alone or in combination with sulphamethoxazole, decreases the renal excretion of zidovudine and its glucuronide. *Br J Clin Pharmacol*. Dec 1992;34(6):551-554.
25. Dallas S, S ER, King S, Koren G, Bendayan R. Pharmacokinetic interaction between zidovudine and trimethoprim/sulphamethoxazole in HIV-1 infected children. *Can J Infect Dis*. Sep 2000;11(5):254-258.
26. Lee BL, Safrin S, Makrides V, Gambertoglio JG. Zidovudine, trimethoprim, and dapsone pharmacokinetic interactions in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. May 1996;40(5):1231-1236.
27. Macleod R, Eagling VA, Sim SM, Back DJ. In vitro inhibition studies of the glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine catalysed by human liver UDP-glucuronosyl transferase. *Biochem Pharmacol*. Jan 22 1992;43(2):382-386.
28. Sim SM, Back DJ, Breckenridge AM. The effect of various drugs on the glucuronidation of zidovudine (azidothymidine; AZT) by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. Jul 1991;32(1):17-21.
29. Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2005;10(5):615-624.

Table 1. Patient baseline and follow-up characteristics (n=197)

	TDF/FTC +ZDV (n= 71)	TDF/FTC +EFV (n=126)	<i>p</i>
Baseline characteristics			
Female, n (%)	69 (97%)	81 (64%)	<0.001
Age (years), median (IQR)	32 (29-37)	39 (31-45)	0.02
WHO clinical stage, n (%)			0.003
Stage 1	59 (83%)	81 (64%)	
Stage 2	12 (17%)	35 (28%)	
Stage 3	-	10 (08%)	
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	24.0 (21.1-26.1)	22.3 (20.2-25.2)	0.04
CD4 count (cells/mm ³), median (IQR)	388 (299-446)	395 (323-498)	0.09
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/ml), median (IQR)	4.6 (3.9-5.1)	4.9 (4.3-5.4)	0.007
HIV subtype, n (%)			0.10
HIV1 only	66 (93%)	124 (98%)	
HIV 1-2 dual	5 (7%)	2 (2%)	
Positive serum HBs antigen, n (%)	9 (13%)	15 (12%)	0.87
Hemoglobin (g/l), median (IQR)	106 (98-113)	108 (99-120)	0.19
Creatinine clearance < 60 ml/min	0	4 (3%)	0.30
Serum transaminases >1.25 x ULN, n (%)	1 (1%)	5 (4%)	0.42
Cotrimoxazole started before inclusion, n (%)	41 (58%)	79 (63%)	0.49
Time on CTX (months), median (IQR)	9.4 (2.2-27.5)	7.3 (0.8-21.9)	0.26
Positive QuantiFERON®-TB Gold test, n (%)	14 (20%)	32 (28%)	0.25
Status at Month-6			
Dead	0	2 (2%)	
Alive and in active follow-up	67 (94%)	121 (96%)	0.28
Lost to follow-up	4 (6%)	3 (2%)	

Footnotes to table 1:

n: number; %: percentage; IQR: interquartile range; ULN: upper limit of normal; ml/min: milliliters per minute; g/l: grams per liter; Kg/m²: kilograms per square meter; mm³: cubic millimeter; HBs antigen: hepatitis B surface antigen.

TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ZDV: zidovudine; EFV: efavirenz

Table 2. Early upper gastrointestinal adverse events, by drug regimen (n=197)

	TDF/FTC +ZDV (n=71)	TDF/FTC +EFV (n=126)	<i>p</i>
Adverse events within first month of treatment, n (%)			0.0001
None	13 (18%)	90 (71%)	
Moderate *	41 (58%)	33 (26%)	
Serious **	17 (24%)	3 (2%)	
Grade 3 or 4 †	12 (17%)	3 (2%)	
Grade 2 >1 month & drug discontinuation, n (%)	5 (7%)	0	
Characteristics recorded at Month-1 visit, n (%)			
Treatment interruption \geq 7 days within first month	3 (4%)	1 (0.8%)	-
At least 1 pill missed (last 4 days questionnaire)	14 (21%)	10 (8%)	0.02
Characteristics recorded at Month-6 visit			
CD4 change at Month-6 (cells/mm ³), median (IQR)	+90 (-8; +175)	+123 (-12; +226)	0.28
HIV-1 RNA >300 copies/ml at Month-6, n (%)	14 (21%)	15 (12%)	0.13

Footnotes to table 2:

n: number; %: percentage; IQR: interquartile range; mm³: cubic millimeter.

TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ZDV: zidovudine; EFV: efavirenz.

* Moderate: grade 1 or 2 without drug discontinuation.

** Serious: grade 3 or 4, or persistent grade 2 >1 months leading to drug discontinuation.

† grade 3-4 vomiting, n=10; grade 3-4 nausea with grade 1-2 vomiting, n=5.

Table 3. Characteristics of patients with and without early upper gastrointestinal adverse events on TDF-FTC-ZDV (n=71)

	Upper gastrointestinal adverse event within first month of treatment		<i>p</i>
	No (n=13)	Yes (n=58)	
Female, n (%)	13 (100%)	56 (97%)	1.00
Age (years), median (IQR)	31 (29-34)	32 (29-37)	0.78
WHO clinical stage, n (%)			0.44
Stage 1	12 (92%)	47 (81%)	
Stage 2 or 3	1 (8%)	11 (19%)	
Body Mass Index (Kg/m ²), median (IQR)	22.5 (21.4-24.2)	24.4 (21.1-26.4)	0.13
CD4 count (cells/mm ³), median (IQR)	426 (357-444)	378 (291-446)	0.27
HIV serotype, n (%)			0.57
HIV-1 only	13 (100%)	53 (91%)	
Dual	-	5 (9%)	
Cotrimoxazole started before ART, n (%)	4 (31%)	37 (64%)	0.06
Time on CTX (months), median (IQR)	7.0 (0.3-20.6)	9.4 (2.4-36.7)	0.38
Positive serum HBs antigen, n (%)	-	9 (16%)	0.19
Hemoglobin (g/l), median (IQR)	98 (90-102)	108 (101-115)	0.01
Creatinine clearance (ml/min)			0.99
< 60	1 (8%)	6 (11%)	
≥ 60	12 (92%)	51 (89%)	
Serum transaminases >1.25 x ULN, n (%)	-	1 (2%)	0.99
Zidovudine pill manufacturer, n (%)			0.79
ZDV 300 mg Ranbaxy or Aurobindo	5	24	
ZDV 300 mg Cipla	6	21	
ZDV 250 mg GSK	2	13	

Footnotes to table 3:

ULN: upper limit of normal; ZDV: zidovudine; CTX: cotrimoxazole;

n: number; %: percentage; IQR: interquartile range; ULN: upper limit of normal; ml/min: milliliters per minute; g/l: grams per liter; Kg/m²: kilos per square meter; mm³: cubic millimeter; HBs antigen: hepatitis B surface antigen.

Table 4. Plasma concentration of antiretroviral drugs in a sample of patients who started TDF-FTC+ZDV (n=25)

	Upper gastrointestinal adverse event within first month of treatment		p
	No (n=4)	Yes (n=21)	
ZDV Cmax (ng/mL), median (IQR)	1294 (735-1870)	1184 (831-1486)	0.50
G-ZDV ^c Cmax (ng/mL), median (IQR)	9258 (6787-13604)	7054 (5071-8956)	0.24
Tenofovir, median (IQR)			
Cmin (ng/mL)	48 (28-77)	64 (26-88)	0.74
Cmax (ng/mL)	39 (29-59)	60 (29-85)	0.48

Footnotes to table 4:

ZDV: zidovudine

G-ZDV: Glucuronide metabolite of ZDV

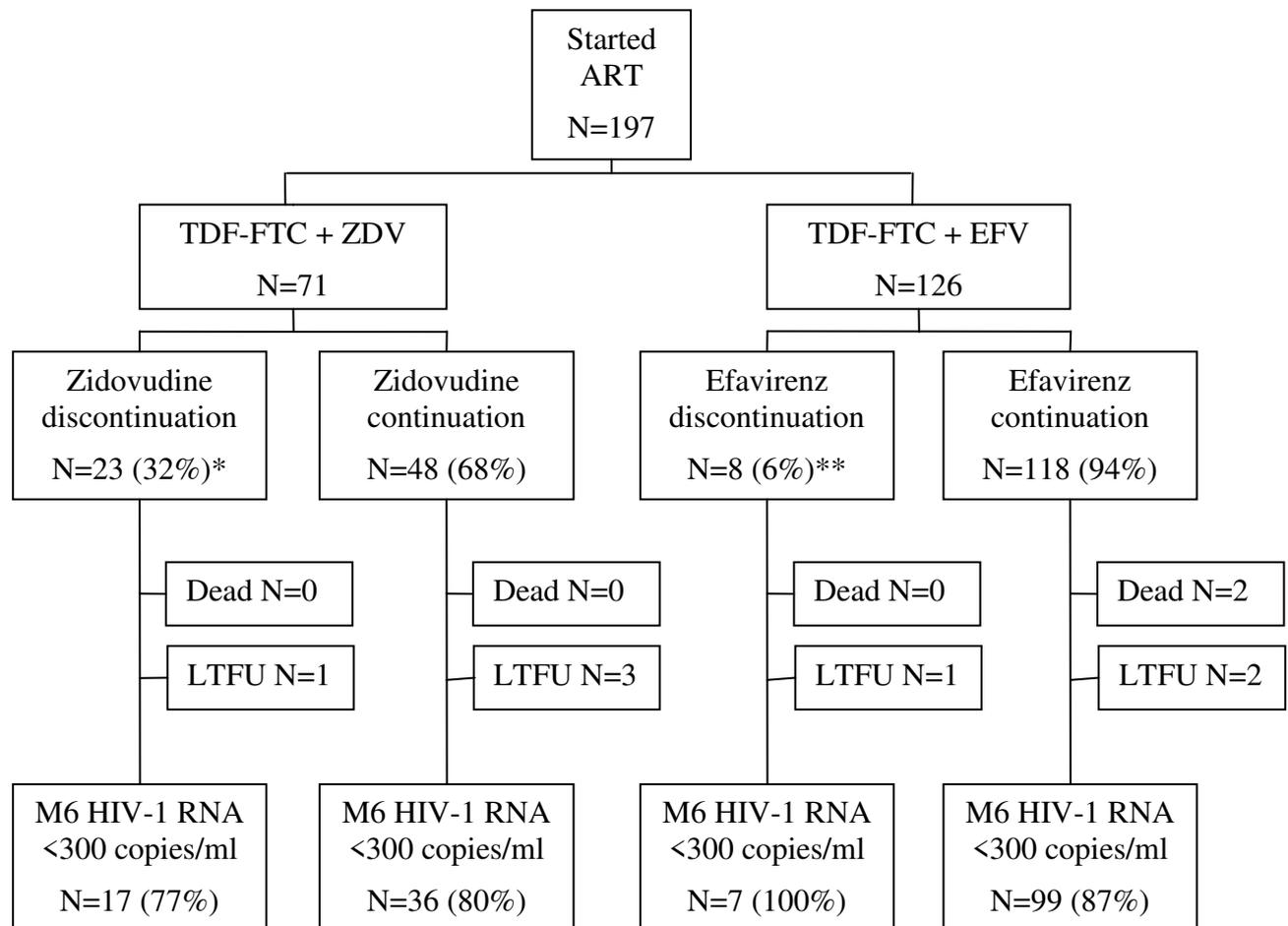
Cmin (minimum concentration): Measured before pill intake

Cmax (maximum concentration): Measured 1 hour after ZDV pill intake

IQR: interquartile range

ng/mL: nanograms per millimeter.

Figure 1. Early drug discontinuation and viral load suppression at 6 months in patients who started ART with TDF-FTC-EFV or TDF-FTC-ZDV



Footnotes to Figure 1:

LTFU: lost-to-follow-up; M6: Month-6

* including 4 ZDV discontinuations for sAEs other than digestive (anemia, n=3; non-obstructive cardiomyopathy, n=1)

** all for reasons other than digestive AEs, including 5 non-digestive sAEs (dizziness, nightmare or acute delirium, n=3; renal insufficiency or nephrotic syndrome, n=2), and 3 other reasons.

2.3.3 Suivi des adultes infectés par le VIH sous traitement

Synthèse : L'essai de non-infériorité DART en Ouganda et au Zimbabwe chez 3321 patients ayant moins de 250 CD4/mm³ reportait à 5 ans 1,3 fois plus de progression vers le décès ou stade 4 en cas de monitoring clinique que de monitoring clinico-biologique (CD4 tous les trois mois) (295). Un second essai randomisé en Ouganda évaluait trois stratégies chez 1094 adultes ayant moins de 250 CD4/mm³ ou en stade clinique 3 ou 4: (i) monitoring clinique ; (ii) monitoring clinique et CD4 tous les 3 mois ; (iii) monitoring clinique CD4 et charge virale tous les trois mois (296). Cet essai a montré également une survie sans sida 1,8 et 1,5 fois plus élevée dans les bras avec monitoring biologique avec charge virale ou avec CD4 seul, comparé au suivi clinique seul, sans différence entre les deux bras de suivi biologique (296). Enfin, l'essai randomisé de non-infériorité Stratall chez 493 adultes sans limite de CD4 au Cameroun ne démontrait pas la non-infériorité d'un bras monitoring clinique comparé au monitoring semestriel par CD4 à 2 ans, en termes de remontée des CD4 sous traitement, avec un delta moyen de CD4 à 24 mois de 175/mm³ versus 206/mm³. Malgré des critères secondaires rassurants, notamment virologiques et de mortalité, les auteurs concluaient que l'OMS avait raison de ne pas recommander le monitoring clinique, même si sa pratique pouvait être jugée légitime dans certaines circonstances (297).

Discussion : La question du suivi clinique seul se posera de moins en moins. Celle de l'accès à un suivi biologique optimal continuera en revanche à se poser pendant longtemps. En quelques années, la mesure des CD4 est devenue de plus en plus accessible en Afrique subsaharienne, mais elle ne suffit pas. Les critères d'échec immunologique ont de faibles paramètres de performance pour le diagnostic de l'échec virologique (298). Le frein au diagnostic de l'échec du traitement est donc incontestablement le faible accès à la mesure de la charge virale et aux tests de résistance génotypiques, qui expliquent une sous-utilisation des régimes de seconde ligne (299). Sur ces questions, de nouveaux essais randomisés sont nécessaires.

2.4 Limites des essais randomisés

Les paragraphes précédents nous amènent à plusieurs constatations.

1) Le nombre d'essais financés sur les thèmes de la prévention et de la prise en charge des adultes infectés par le VIH en Afrique sub-saharienne n'est pas négligeable.

Il est même en augmentation constante, comme l'illustre les paragraphes précédents qui ont très souvent fait référence à des essais publiés dans les trois dernières années.

Une interrogation de la base de données du site de déclaration des essais du *National Institutes of Health* (NIH) des USA (<http://www.clinicaltrials.gov/>) permet de voir que le VIH/Sida est d'ailleurs une des maladies pour lesquelles les inégalités entre pays riches et défavorisés en matière de volume de recherche sont moins marquées que pour d'autres maladies (163, 300) (Figure 1A et 1B, page 55). Sur ce site qui répertorie environ 70% des essais déclarés dans le monde, nous avons regardé par région le nombre d'études de tous types (phase 1 à 4), déclarées depuis le 1^{er} janvier 2005, qu'elles soient terminées ou en cours, concernant les adultes. La figure 1A montre la répartition géographique pour les études quel que soit le thème, et La figure 1B la répartition géographique pour les études ayant pour thème le VIH/Sida. On voit que :

- le VIH Sida est le thème de 20% des études déclarées depuis 2005 en Afrique, alors qu'il n'est le thème que de 4% des études déclarées aux USA et 2% des études déclarées en Europe ;

- l'Afrique est le siège de 12% des études mondiales sur le VIH/Sida, alors qu'elle n'est le siège que de 2% des études mondiales, tous thèmes confondus.

2) une telle activité de recherche, bien que croissante, ne suffit cependant pas, et a les limites suivantes :

- beaucoup de questions de recherche ne sont pas abordées par les essais :
 - soit parce qu'elles pourraient l'être mais ne sont pas jugées prioritaires,
 - soit parce qu'un essai pour répondre à la question n'est même pas jugé possible, et n'aura donc jamais lieu.
- les essais ayant des résultats positifs débouchent eux-mêmes sur de nouvelles questions, notamment sur l'interprétation à donner à leurs résultats, les implications pratiques, les projections à long terme, et la répliquabilité dans différents contextes. Il arrive que ces questions paralysent les décisions, aboutissant à se demander à quoi a servi de faire un essai long et coûteux si ses résultats positifs ne sont pas rendus disponibles aux patients. On s'aperçoit parfois que ces résultats n'ont pas été jugés convaincants, et qu'on les considère comme nuls, comme si la question avait été mal posée.

La question se pose donc d'utiliser au mieux les outils complémentaires aux essais thérapeutiques.

La suite de cette thèse se propose d'explorer en quoi certains modèles mathématiques peuvent faire partie de ces outils complémentaires.

113286 studies found for: Adult, Senior | received from 01/01/2005 to 01/01/2013

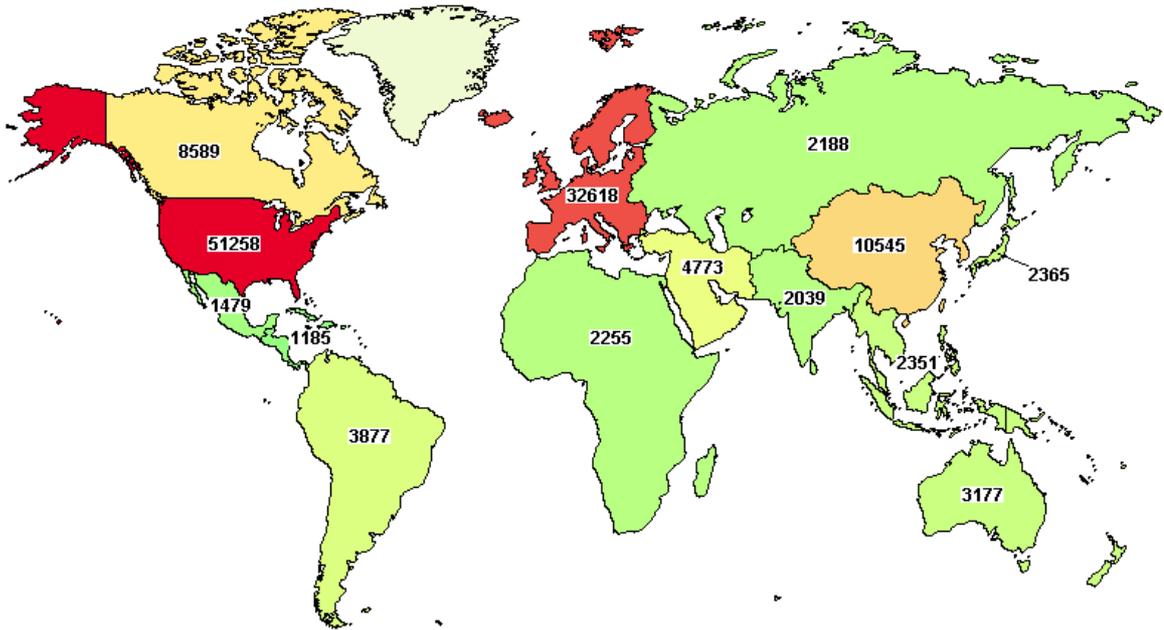


Figure 1A: : Nombres d'études déclarées sur le site du NIH clinicaltrials.gov depuis le 1er janvier 2005, tous sujets confondus (mots clés : phases 1 à 4, adultes)

3614 studies found for: HIV | Adult, Senior | received from 01/01/2005 to 01/01/2013

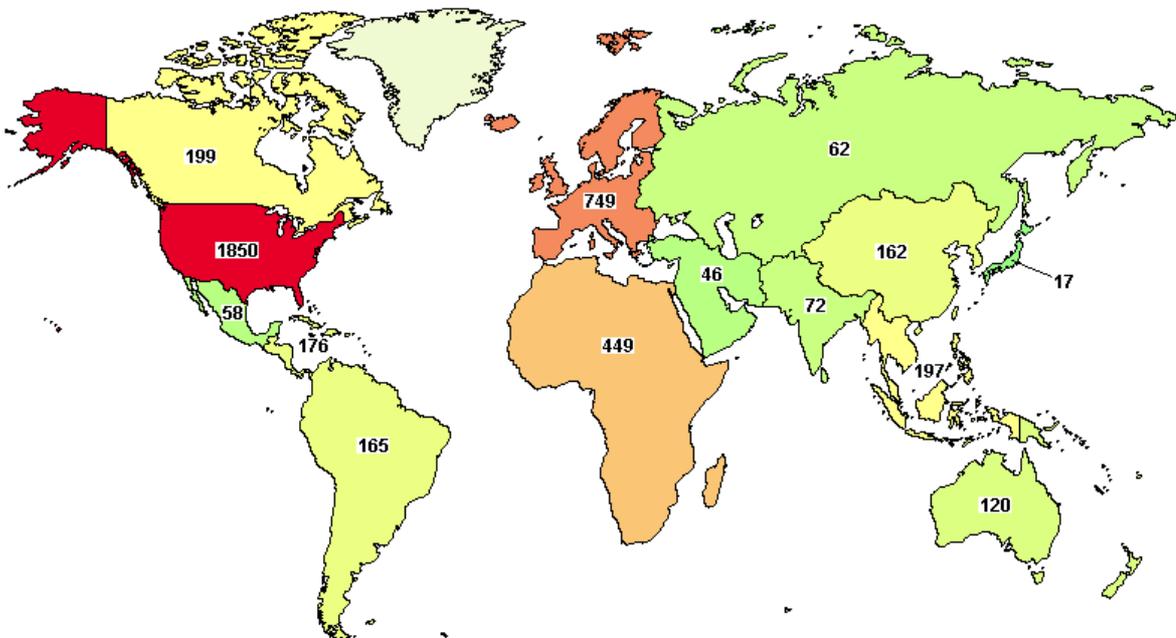


Figure 1B : Nombres d'études déclarées sur le site du NIH clinicaltrials.gov depuis le 1er janvier 2005, sur le sujet HIV (mots clés : phases 1 à 4, adultes, HIV)

3 Modèles mathématiques en recherche clinique

Les modèles mathématiques sont couramment utilisés en épidémiologie et en recherche médicale. Loin de chercher à appréhender la réalité dans son ensemble et sa complexité, ils ne s'intéressent généralement qu'à un aspect particulier de la maladie intéressant le chercheur.

Les modèles mathématiques s'intéressent à des « entités » ou aspects quantifiables de la maladie, et aux relations entre différentes entités. De façon empirique ou après observation les modèles mathématiques attribuent des lois aux différentes entités ou paramètres pour pouvoir prédire leur comportement ou les mettre en relation. Les lois mathématiques définissent les relations entre entités : par exemples, dans le cas d'une maladie, les relations entre prévalence, incidence et variables démographiques. Les variables interconnectées constituent un modèle dont on peut prévoir l'évolution. Ce modèle peut être utilisé pour estimer une variable en tenant compte des autres, ou pour prédire l'évolution de cette variable. En fonction des lois utilisées, on peut parler de modèles déterministes lorsqu'on ne fait pas appel aux probabilités, ou de modèles probabilistes ou stochastiques (301).

L'intégration de concepts mathématiques a amélioré la recherche en épidémiologie, et pourrait faire de même en recherche clinique. Les statistiques permettent l'exploitation de données non expérimentales en prenant en compte les biais potentiels.

3.1 Intérêts des modèles en recherche clinique : inférence et prédiction

3.1.1 Inférence

En recherche clinique, on travaille généralement à partir d'un échantillon, ceci par impossibilité de disposer de l'entière population, pour des raisons de taille ou de coût. On doit donc utiliser les données de l'échantillon pour répondre à des questions concernant toute la population.

L'inférence statistique regroupe un ensemble de méthodes qui permettent de tirer des conclusions pour une population à partir des données d'un échantillon. L'inférence statistique est une modélisation mathématique utilisant des lois statistiques pour définir les variables et les relations entre elles (302).

L'inférence statistique est utilisée en recherche clinique pour l'estimation des paramètres des distributions de variables ou tester la relation entre variables. Les fluctuations d'échantillonnage et le hasard peuvent entraîner des biais qui rendent peu crédibles et erronés les résultats obtenus à partir d'un échantillon. Les modèles d'inférence, en définissant les relations entre les différentes variables, permettent une estimation plus exacte. Les modèles les plus utilisés sont les modèles de régressions comme la régression linéaire, le modèle logistique ou le modèle de Cox (303-307). Ces modèles définissent une relation simple entre des variables d'intérêt et des facteurs de risques, permettant des estimations ajustées sur plusieurs variables et testant les relations entre variables en limitant le risque de biais. Malgré le développement de modèle de plus en plus complexes pour mieux maîtriser les biais, la qualité des données reste évidemment essentielle en inférence (304, 308-309).

3.1.2 Prédiction

Certains modèles sont utilisés pour prédire l'évolution. Il existe une grande diversité de modèles de ce type, de différentes structures ou utilisant différentes lois mathématiques. Le

but de ces modèles est d'estimer la valeur future d'une variable. Ils partent de données observées et projettent des estimations, par exemple pour donner une idée de la fréquence d'une affection au cours du temps et aider à adapter les interventions. Une forme de prédiction très utilisée en recherche clinique est le pronostic. Il consiste à prédire l'évolution dans le temps d'une affection à partir de données présentes (310-314).

Les modèles définissant des relations simples entre variables ne sont pas adaptés à la prédiction. La simplicité des relations entre variables entraîne plus fréquemment des erreurs de prédictions, dues à un biais d'approximation.(315). Mais les modèles définissant des relations plus complexes nécessitent également plus de variables et entraînent à leur tour une plus grande variabilité des estimations. Le choix du modèle de prédiction doit donc dépendre de la question mais être également le plus simple possible (316).

3.2 Classifications des modèles

Il existe différentes classifications des modèles mathématiques utilisés en épidémiologie.

3.2.1 Classification basées sur le but ou le rôle

La classification la plus couramment utilisée distingue les modèles que l'on pourrait qualifier de modèles dits de « description » au sens large (descriptif, analytique, évaluatif) et ceux dits « de prédiction » (317).

Les modèles descriptifs permettent de décrire les populations en aidant à l'estimation de paramètres centraux. Ces modèles synthétisent et analysent des données observées. Ils permettent également des comparaisons de paramètres centraux pour analyser les différences ou évaluer des interventions. Les modèles d'inférence mentionnés au paragraphe précédent peuvent être classés dans cette catégorie de modèles.

Les modèles prédictifs utilisent les données pour faire des projections. Ils partent de données réelles observées et produisent des données « fictives » fortement dépendante des données réelles.

Dubois a proposé un troisième type de modèles, qu'il nomme « modèles explicatifs », définis comme des modèles simulant un système réel en rassemblant des hypothèses sur ses mécanismes élémentaires (318).

Une classification proposée par *Valleron* définissait les principaux rôles suivants pour les modèles en épidémiologie: (i) Aider à décrire ; (ii) Aider à comprendre ; (iii) Permettre l'évaluation de paramètres cachés à l'observation ; (iv) Aider l'expérimentation (319).

3.2.2 Classification basée sur la structure

Gauthier et al., a proposé une autre classification, dans laquelle il distinguait les « modèles statistiques » des « modèles scientifiques » (320).

- Les modèles statistiques regroupent un ensemble de modèles estimant des relations simples (linéaire ou non) entre différentes variables observées, et testant la significativité de ces relations.
- Les modèles scientifiques explicitent dans les moindres détails les mécanismes et les relations entre variables. Les modèles scientifiques sont intéressants quand il n'existe pas de données fiables.

3.2.3 Classification en état(s)

Beaucoup de questions en recherche clinique portent sur les « états de la maladie ». On entend par « états de la maladie » les différents états significatifs associés à un pronostic particulier par lesquels passe une personne au cours de sa maladie.

Cette approche par état, dont la classification n'est basée ni sur le but ni sur la structure, nous semble plus proche de l'objet d'intérêt de la recherche clinique (321-323).

Les modèles basés sur cette approche peuvent s'intéresser à un seul ou à plusieurs états.

3.3 Modèles à deux états et modèles multi-états

3.3.1 Modèles s'intéressant à deux états de la maladie

Ces modèles sont utilisés pour estimer le risque d'avoir une maladie donnée ou des complications de la maladie ; par exemple, le risque d'être infecté par le VIH ou le risque de développer une infection opportuniste pour une personne déjà infectée.

Les modèles à « deux états » ont eu un grand succès en épidémiologie et plus spécifiquement en recherche clinique à cause de leur simplicité d'interprétation. Ils ont permis une avancée considérable dans l'analyse des données d'études non expérimentales comme les études de cohortes. Ces modèles sont pour la plupart des régressions linéaires ou non linéaires (303, 305-306, 324-326) mettant en relation une variable d'intérêt par exemple, le fait d'être ou de passer à un état donné de maladie, et un certain nombre de variables pouvant expliquer ou influencer cette transition. L'intérêt principal de ces modèles est d'estimer le risque en tenant compte des biais potentiels inhérents aux données non expérimentales (327-329).

Les modèles à « deux états » sont de complexité croissante avec l'évolution de la puissance de calcul des ordinateurs. Alors que les premiers modèles développés ne permettaient d'analyser qu'un événement, par exemple le premier épisode de tuberculose, on dispose maintenant de modèles capables de prendre en compte les événements répétés (309, 330).

On peut citer comme exemple de modèles à « deux états » les modèles de régression logistique (305-306), les modèles à risques proportionnels de Cox (303, 324-325), ou la régression de Poisson (326). Ces modèles sont utilisés pour l'inférence et choisis en fonction du type et d'hypothèses faites sur la loi de distribution que suit la variable d'intérêt principale (variable dépendante ou à expliquer). L'hypothèse principale de ces modèles était initialement l'indépendance des différentes variables. En d'autres termes, un individu avait une seule mesure pour chaque variable et cette mesure n'était pas influencée par celles des autres individus de l'échantillon (303, 305-306). La complexité des données en recherche clinique a conduit à développer des modèles plus complexes pour prendre en compte les variabilités inter et intra individuelles, et les données répétées (331-332).

Les modèles à « deux états » peuvent être utilisés pour la prédiction, par exemple dans le cadre d'étude du pronostic, pour identifier la combinaison de facteurs qui prédirait le risque d'évolution vers une complication grave (310-314). La simplicité des relations entre variables des modèles à « deux états » les rend souvent inadaptés à des prédictions plus fines.

3.3.2 Modèles s'intéressant à plusieurs états de la maladie

Les modèles multi-états regroupent un vaste ensemble de modèles ayant en commun la description de processus par des états et des transitions entre états (321). Ces modèles diffèrent par les concepts et hypothèses mathématiques utilisés pour définir les états et les

transitions entre états. A la différence des modèles à « deux états », les modèles multi-états prennent en compte plusieurs composantes de la maladie. Par exemple, au cours de l'infection VIH, on peut modéliser le passage d'une personne de l'état de sain (ou indemne) à celui d'infection aiguë, et ensuite à celui d'infection chronique (333).

Ces modèles permettent de simuler de manière fine l'histoire naturelle de la maladie. Leur structure de base est constituée de la subdivision de la maladie en états, auxquels on associe « des conventions mathématiques » de transitions entre états. Les hypothèses formulées sur la manière de transiter d'un état à un autre conditionnent le choix du modèle. Les transitions entre états peuvent être : (i) déterministes, c'est-à-dire ne tenant pas compte de la variabilité interindividuelle ou du risque ; (ii) probabilistes, c'est-à-dire tenant compte de la variabilité. Les récents progrès en informatique favorisent de plus en plus l'utilisation de ces modèles en recherche médicale, autant pour l'inférence que pour la prédiction.

3.3.2.1 Modèles d'inférence

Les modèles de régression utilisés pour l'inférence statistique permettent difficilement l'analyse de données longitudinales, dès lors qu'on est confronté à des variables récurrentes, des phénomènes de risques compétitifs ou à des censures par intervalle. Les modèles multi-états permettent de mieux prendre en compte ces phénomènes (322-323, 333-337).

3.3.2.2 Modèles de prédiction

Les modèles multi-états permettent une meilleure prédiction que les modèles de régression car ils modélisent plus finement l'histoire naturelle de la maladie. Leur force provient du fait qu'ils intègrent plus de paramètres, réduisant ainsi le risque d'erreur d'approximation. Ces modèles se rapprochent de la définition de modèle scientifique proposée par *Gauthier et al* (338). D'un autre côté, la complexité introduite par le grand nombre de variables augmente les erreurs de prédiction (315, 339). Un compromis doit donc être trouvé entre simplicité et complexité du modèle en fonction de la question posée (340).

Dans la présentation des modèles les plus souvent utilisés en recherche clinique pour modéliser l'histoire naturelle des maladies, nous ferons la distinction entre les modèles utilisant les théories probabilistes développées par *Andrei Markov* et les modèles dits compartimentaux ou dynamiques. Cette distinction un peu artificielle est essentiellement basée sur le type d'hypothèses mathématiques qu'utilisent ces deux modèles. Dans la réalité, les modèles utilisés peuvent être plus complexes, combinant les deux modèles cités et plusieurs autres concepts mathématiques (341).

3.3.2.2.1 Modèles de type Markovien

Le mathématicien Russe *Andrei Markov* est le précurseur des travaux sur les processus aléatoires (ou stochastiques) décrivant l'évolution dans le temps de variables aléatoires. Il a publié en 1902 ses premiers résultats sur les « chaînes de Markov », décrivant un processus à états finis et probabilité de transition constante au cours du temps (342-343). Une importante caractéristique du modèle de Markov est l'absence de mémoire : l'évolution du processus ne dépend que de l'instant présent. En d'autres termes, l'instant présent doit résumer toute l'histoire du processus (344).

D'autres ont modifié la théorie de Markov en développant de nouveaux modèles plus proches de la réalité, intégrant l'histoire du processus et la variation des probabilités de transitions (343, 345).

Nous utiliserons le terme « modèle de type markovien » pour décrire ces modèles dérivés de la théorie de Markov. Ces modèles sont généralement classés en fonction du types d'états (finis ou infinis), des probabilités de transition (constantes, variables), du temps de suivi (discret ou continu) ou du temps depuis la dernière transition (constant, variable) (Tableau 1 page 59). Lorsque les probabilités de transitions sont constantes, on parle de « modèle de Markov homogène » et lorsqu'elles sont variables de « modèle de Markov non homogène ». On fait également la distinction entre modèles de Markov pour lesquels les transitions ne dépendent pas du temps passé dans un état, et modèles semi-markoviens lorsque les transitions sont fonction du temps passé dans un état. La complexité des maladies fait qu'on a le plus souvent recours à une combinaison de ces différents types de modèles.

Ces modèles ont en commun le fait qu'ils décrivent différents états d'un processus et l'évolution du système au cours du temps. Ils peuvent par exemple décrire l'évolution d'une maladie chez un individu ou dans une cohorte comme un processus de passage par différents états significatifs associés à un pronostic particulier jusqu'au décès. Les modèles de type markovien sont très adaptés à la modélisation de cohortes de personnes malades, dans une maladie chronique. Ils ne modélisent pas l'interaction entre individus ou avec un agent pathogène et ne permettent donc pas d'étudier la dynamique de transmission d'une infection (321-322, 346-347).

Nous décrirons plus en détail au chapitre 4 un modèle de type markovien particulier que nous utiliserons dans le cadre de notre travail.

Tableau 1 : les principaux modèles de type markovien (Source thèse : Saint Pierre P. Modèles multi-états de type markovien et application à l'asthme: Université Montpellier I, 2005) (348)

		Espace des temps F	
		Discret	Continu
Espace d'état K	Discret	Chaîne stochastique à espace d'état discret	Processus stochastique à espace d'état discret
	Continu	Chaîne stochastique à espace d'état continu	Processus stochastique à espace d'état continu

3.3.2.2.2 *Modèle par compartiments*

Les premiers travaux sur les modèles par compartiments remontent à 1927 avec les travaux de *Kermac* et *MacKendrick*, qui ont développé un théorème du seuil permettant d'estimer la fraction critique de personnes susceptibles dans une population pouvant favoriser le déclenchement d'une épidémie (349). Ces travaux ont été très importants pour déterminer la proportion de la population à vacciner de façon à éviter les épidémies. D'autres travaux, ont permis par la suite d'expliquer la périodicité des épidémies et ont concouru à la diffusion de ces modèles (350-351).

Les modèles par compartiments sont souvent utilisés pour modéliser la dynamique de l'infection dans une population donnée. Ils sont très adaptés à l'étude de la transmission des infections dans une population. Ils modélisent l'interaction entre individus infectés et non infectés, et également l'interaction hôte-vecteurs (29, 352-353). Les modèles par

compartiments subdivisent la population en autant de compartiments que d'états significatifs de l'infection. Ils modélisent ensuite le flux de personnes transitant d'un compartiment à un autre comme par exemple passer de l'état sain à l'état malade au cours du temps (338, 354-355). Le modèle est défini par un ensemble d'équations différentielles décrivant le flux de patients entre compartiments (338).

En fonction de l'évolution de l'infection, on peut distinguer 3 principaux types de modèles par compartiments (Figure 2) (338):

Le modèle SI (Susceptible -Infected)

Le modèle « susceptible-infecté » modélise le passage d'un état de personnes susceptibles vers celui d'infectés. La force de l'infection est le paramètre-clé estimant le risque de passage de l'état susceptible à l'état infecté. Elle intègre autant les caractéristiques de l'infection (incubation, période infectieuse) que celle de contact entre individus susceptibles et malade (301, 356). La dynamique de l'infection est prise en compte par le taux d'entrée et sortie dans le compartiment de susceptibles (généralement le taux de naissances et le taux de décès).

Le modèle SIR (Susceptible- Infected- Recovery) (357)

Le modèle « susceptible-infecté-immunisé » est idéal pour l'étude d'infections immunisantes de la petite enfance comme la varicelle, rougeole ou la rubéole. En plus de la force de l'infection, ce modèle inclut le taux d'immunisation (355).

Le modèle SEIR (Susceptible- Exposed-Infected- Recovery)

Le modèle « susceptible-exposé-infecté-immunisé » comprends un état supplémentaire de personnes exposées. Ce modèle intègre de nouveaux paramètres qui sont les taux de passage du compartiment susceptible au compartiment exposé et du compartiment exposé au compartiment infecté. Ce modèle peut être utilisé pour modéliser par exemple, la tuberculose (358).

Ces modèles de base sont souvent combinés en modèles plus complexes comportant plusieurs compartiments en fonction des états de l'infection ou de l'hétérogénéité de la population cible (différences d'âge et de sexe) (359). Par exemple, l'infection VIH a été modélisée par *Granich* en 2009 par un modèle d'inspiration SI avec 11 compartiments combinant différents états de progression de l'infection VIH avec ou sans traitement antirétroviral (29).

Nous n'aborderons pas les modèles « mécanistiques » qui sont des modèles par compartiments appliqués à la biologie cellulaire pour modéliser par exemple l'évolution de la charge virale VIH dans un compartiment donné du corps (360). Ces modèles sont de plus en plus utilisés en pharmacologie (361).

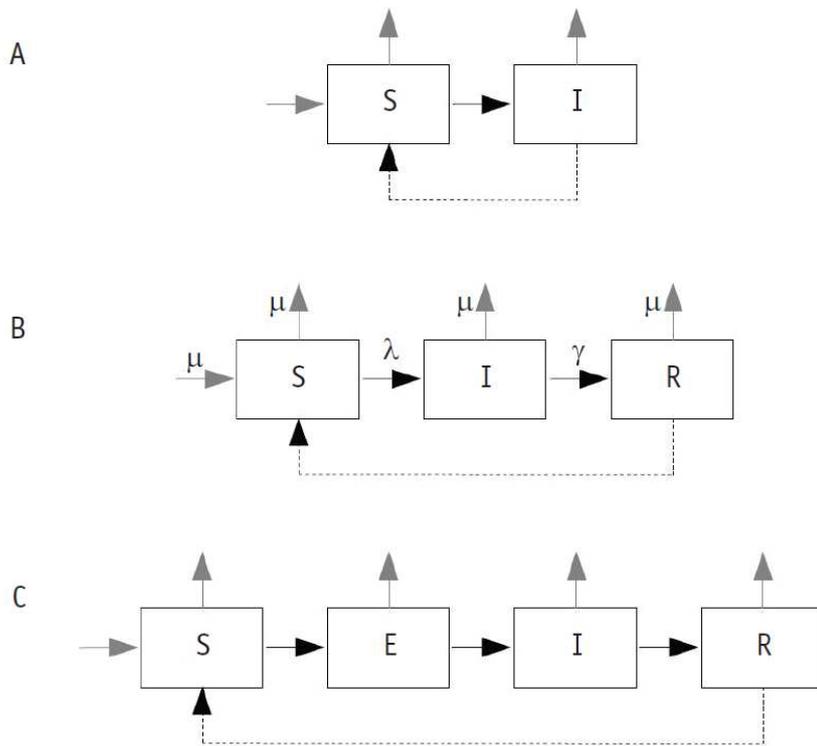


Figure 2 : Différents types de modèles compartimentaux (d'après Gauthier Met al, 2010)

S : « Susceptible » ; *I* : « Infected », *R* : « Recovery », *E*^o: « exposed »; μ =taux d'entrée ou de sortie du système (naissance, décès); λ =taux d'infection ; γ =taux de guérison

4 Apport du modèle CEPAC en recherche clinique sur le VIH

4.1 Description du modèle CEPAC

4.1.1 Historique

4.1.1.1 Conception du modèle CEPAC

Le modèle CEPAC a été développé à la fin des années 90 par l'équipe du Professeur Kenneth A. Freedberg de la Harvard School of Public Health et du Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA (<http://web2.research.partners.org/cepac/mainpage.html>).

Sa conception répondait à un besoin de prise en compte de la composante économique pour la prise en charge des patients infectés par le VIH, d'abord aux Etats-Unis d'Amérique (USA), puis dans le reste du monde.

En effet, l'épidémie VIH a révélé de très grandes inégalités de prise en charge thérapeutique (2). Dès la première phase de l'épidémie, marquée par une mortalité très élevée en l'absence de thérapeutiques adaptées, et au cours de laquelle les principales mesures de prise en charge étaient les prophylaxies contre les maladies opportunistes, on notait déjà une grande inégalité de prise en charge, même dans un pays développé comme les USA (362). L'apparition des multi-thérapies antirétrovirales a par la suite aggravé les inégalités d'accès aux soins des personnes malades à l'intérieur de certains pays riches sans couverture sociale, tout en creusant le fossé entre pays riches et pays à ressources faibles ou intermédiaires face à l'infection VIH (1).

Pour les concepteurs du modèle CEPAC, l'utilisation efficiente des ressources disponibles allait devenir de plus en plus essentielle pour lutter contre l'épidémie. Les pouvoirs publics avaient besoin de données chiffrées, d'efficacité, de coût et de coût-efficacité, pour décider de la meilleure utilisation des ressources disponibles. Le modèle CEPAC a donc été conçu pour l'analyse coût-efficacité de stratégies de prise en charge des personnes infectées par le VIH (363).

4.1.1.2 La collaboration « CEPAC-International »

Après des analyses sur les USA, l'équipe CEPAC a souhaité s'ouvrir à des collaborations avec les pays en développement. Cette collaboration s'est formalisée dans le cadre du groupe CEPAC-international, associant l'équipe fondatrice à des équipes de Côte d'Ivoire (Programme Pacci/site ANRS de Côte d'Ivoire), de France (Inserm U897/ISPED, Université Bordeaux 2 ; Inserm U995, Université Lille 2), d'Afrique du Sud (University of Cape Town, Cape Town, South Africa) et d'Inde (YRG Care, Chennai, India).

La structure initiale du modèle, qui simulait l'histoire naturelle du VIH et les interventions possibles, était adaptée d'emblée à des contextes différents. Par contre, le jeu de données de base servant à faire tourner le modèle (incidence des maladies opportunistes, mortalité associée, *etc.*) nécessitait des données réelles d'histoire naturelle et d'efficacité des interventions provenant de chacun des pays collaborateurs. Ces derniers ont donc été d'abord approchés par l'équipe CEPAC-US sur la base de leur capacité à produire ce type de données, chacune des équipes collaboratrices ayant déjà plusieurs années d'activités de recherche clinique sur le VIH dans leur pays respectifs, et possédant des bases de données appropriées.

La collaboration « CEPAC-International » a évolué en plusieurs phases :

- dans une première phase, le travail a consisté à recueillir et formater les données de base d'histoire naturelle, à poser des questions spécifiques à chaque pays, et à les analyser avec le modèle.
- dans une deuxième phase, la structure elle-même du modèle s'est complexifiée, avec l'ajout de différents modules pour prendre en compte des aspects qui n'étaient pas pris en compte dans les premières versions (perdus de vue et sorties de soins, transmission du VIH, transmission de la tuberculose, *etc.*). Ce travail d'évolution de la structure du modèle s'est alors fait en étroite collaboration entre les pays partenaires, pour prendre en compte des réalités locales spécifiques.

4.1.2 Vue d'ensemble

Le modèle CEPAC est un modèle semi-markovien non homogène qui simule la progression clinique de l'infection VIH dans une cohorte « virtuelle » d'adultes infectées par le VIH, à partir de données réelles sur les caractéristiques de la population, de l'histoire naturelle de l'infection, et de l'efficacité ou la toxicité des interventions proposées (prophylaxie des infections opportunistes, traitement ARV).

Le modèle définit trois principaux états : (i) l'infection chronique ; (ii) l'infection aiguë ; (iii) le décès (voir figure 3 page 65). Chaque état, sauf le décès, se subdivise en sous-états en fonction de caractéristiques du patient (âge, sexe, antécédent d'infections opportunistes, niveau de CD4, niveau de charge virale). Chaque individu entre dans le modèle dans un sous-état donné, et passe d'un sous-état à un autre jusqu'à la survenue du décès qui est l'état « absorbant » (aucune transition possible à partir de cet état). Le décès peut survenir à partir des sous-états chroniques ou aigus. Les différentes transitions entre sous-états aigus ou chroniques, ou vers le décès, sont fonction de probabilités de transition spécifiques. Ces probabilités de transition sont estimées à partir de données réelles, recueillies dans des études prospectives d'histoire naturelle de l'infection et de mortalité de la population cible.

Le modèle CEPAC simule des histoires individuelles. Chaque patient a sa propre trajectoire, et sa propre histoire, qui est traçable par interrogation du modèle. Chaque patient est suivi à partir de son entrée dans le modèle jusqu'à sa mort. Le modèle répète cette opération pour un nombre de patients définis par l'utilisateur (généralement plusieurs centaines de milliers d'individus).

Le modèle utilise la micro-simulation de type *Monte Carlo*. C'est une méthode d'estimation par échantillonnages multiples à partir d'une distribution de probabilité. La simulation *Monte Carlo* utilise un générateur de nombre aléatoire entre 0 et 1, et lorsque ce nombre est en dessous d'un certain seuil il déclenche la transition vers un état donné. La simulation est utilisée pour déterminer les caractéristiques initiales du patient et ses transitions mensuelles.

En début de simulation, le modèle choisit de manière aléatoire dans des distributions de probabilités l'âge, le sexe, le niveau initial de CD4 et de charge virale du patient qui permet de le classer à un niveau de risque initial. Le patient commence ensuite son suivi dans l'état d'infection chronique. Au premier mois, le modèle détermine de manière aléatoire à partir d'une distribution de probabilité si le patient a une affection opportuniste (« état aigu ») et par combinaison multiple de probabilités quelle affection spécifique. Le patient ne peut avoir qu'une seule affection par mois. Dans le cas où le patient a une affection opportuniste, toujours par tirage aléatoire dans une distribution de probabilités, le modèle détermine si le patient décède de cette infection aiguë dans le mois.

Si le patient n'a pas d'infection opportuniste, il reste à l'état chronique et le modèle détermine de manière aléatoire si le patient décède dans le mois d'infection chronique VIH ou de causes non-VIH. Ces étapes sont répétées tous les mois jusqu'au décès du patient et le modèle choisit le patient suivant. On parle de micro-simulation parce qu'il simule un patient à la fois.

La somme de la durée de passage dans chacun des états d'un patient jusqu'à sa mort définit sa durée de vie. La moyenne de la somme des durées de vie de tous les patients suivis permet d'estimer l'espérance de vie de la cohorte. A chaque état est affecté un coût. La moyenne de la somme des coûts du passage dans tous les états de tous les patients de la cohorte permet d'estimer le coût moyen.

Le ratio du coût moyen et de l'espérance de vie donne le rapport coût-efficacité (363).

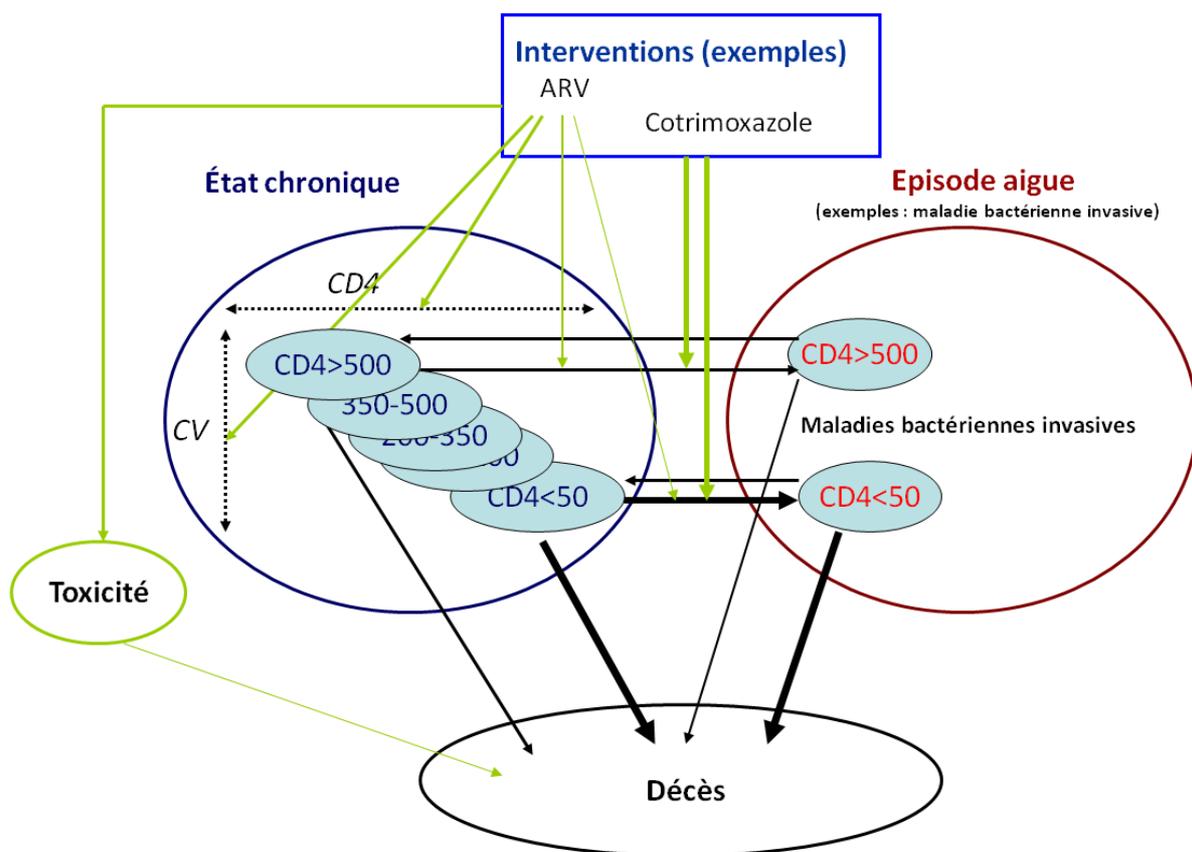


Figure 3 : Structure du modèle CEPAC

4.1.3 Structure et paramétrage

4.1.3.1 Histoire naturelle

4.1.3.1.1 CD4, charge virale, affections opportunistes

Le déterminant principal de l'histoire naturelle est le niveau de CD4. Le modèle permet de définir 6 strates (sous-états) de CD4. A chaque niveau de CD4 sont associées :

- une probabilité de développer les affections opportunistes (dont la liste et les probabilités affectées à chaque maladie de la liste sont paramétrables), et également une probabilité de décès suite à cette infection ;
- une probabilité de décéder en état chronique, sans relation directe avec un épisode d'affection opportuniste.

En l'absence de traitement antirétroviral, les CD4 décroissent selon une pente paramétrable par niveau de charge virale.

En l'absence de traitement antirétroviral, la charge virale est un paramètre secondaire, dont l'action essentielle est d'influencer la vitesse de décroissance des CD4. Elle est définie par un niveau de base, qui varie peu avec le temps tant que la personne n'est pas traitée.

Pour les affections opportunistes, le modèle utilise des probabilités mensuelles calculées à partir d'incidences. Ces probabilités peuvent être modifiées par des risques (risque relatif ou odds ratio) sous l'influence des antirétroviraux (« effets ART ») (364) ou des antécédents d'affection opportuniste du même type (probabilité de récurrence) ou d'un autre type (probabilités liées au stade clinique).

4.1.3.1.2 Mortalité

Le décès peut survenir de quatre manières différentes :

- A partir de l'état aigu : suite à une infection opportuniste, avec au préalable une transition de l'état chronique à l'état aigu d'infection ; cette mortalité dite « aiguë » est paramétrable par strates de CD4.
- A partir de l'état chronique, avec trois possibilités :
 - mortalité non VIH : elle est déterminée à partir des tables de survie par pays en fonction du sexe et de l'âge, et indépendante des CD4 ;
 - mortalité liée au VIH mais non directement reliée à un épisode de morbidité aiguë ; cette mortalité dite « chronique » est paramétrable par strate de CD4 (365) ;
 - décès par toxicité sévère d'un traitement, prévention d'infections opportunistes ou d'antirétroviraux. Cette variable est introduite pour chaque type de traitement.

4.1.3.2 Interventions médicamenteuses

4.1.3.2.1 Prophylaxie des infections opportunistes

La prophylaxie modifie (diminue ou augmente) le risque de survenue d'une ou plusieurs infections opportunistes. Le modèle peut prendre en compte un grand nombre de prophylaxies et cibler toutes les affections opportunistes qu'on désire. Le stade de début ou d'arrêt d'une prophylaxie donnée est paramétrable par niveau de lymphocytes CD4 ou par antécédents d'affections du même type. Des toxicités sévères (entraînant un arrêt de la prophylaxie, et éventuellement une probabilité de décès si on le souhaite) ou non sévère (mais entraînant un coût) peuvent être affectées à chaque prophylaxie. On peut programmer le modèle pour qu'une prophylaxie alternative soit démarrée si la précédente a été interrompue pour toxicité, selon une liste séquentielle de prophylaxies successives.

4.1.3.2.2 *Traitement antirétroviraux*

Nombres et types de combinaisons ARV

Le modèle CEPAC utilise des régimes antirétroviraux, donc des combinaisons de molécules affectées de paramètres combinés de toxicité et d'efficacité. Il permet d'utiliser jusqu'à dix combinaisons de traitements successives, qui peuvent se succéder en cas d'arrêt de la ligne précédente pour échec ou toxicité.

Critère d'initiation

Les critères d'initiation du traitement peuvent être cliniques, immunologiques et/ou virologiques. On peut spécifier par exemple le type d'infection et le nombre d'épisodes pouvant déclencher la mise sous ARV, ou le niveau de CD4, ou le niveau de charge virale, ou la combinaison de plusieurs de ces paramètres.

Succès et échec virologiques

L'efficacité virologique d'un régime ARV donné est paramétrée par :

- le « succès virologique précoce », déterminé par une probabilité que la charge virale devienne indétectable dans les 6 mois de traitement. Pour les personnes en « succès précoce », la charge virale baisse progressivement pour atteindre le niveau indétectable (modulable en fonction du contexte) au plus tard à 6 mois. Pendant les 6 premiers mois, ils n'ont aucun risque d'échec.
- l'échec virologique tardif » : après 6 mois, les patients qui ont atteint le succès précoce ont un risque mensuel d'échec (*Late failure*) constant, paramétrable.

Conséquences du succès ou de l'échec virologique

Le succès virologique précoce, l'absence de succès virologique précoce, et l'échec virologique tardif, déterminent l'évolution des CD4 :

- Dans le « succès virologique précoce », et ensuite en cas d'absence d'échec tardif, les CD4 remontent selon des pentes paramétrables. On peut paramétrer trois pentes successives, selon des intervalles de temps successifs (généralement on choisit entre 0 et 2 mois, 2 à 12 mois, et au-delà, avec ou non une borne supérieure de temps pour le dernier si on souhaite introduire un effet plateau (366-367)). Le taux de croissance pour chacune des pentes provient d'une distribution normale autour d'un écart type ;
- Dans « l'absence de succès virologique précoce », il n'y a aucune remontée des CD4. Au contraire, les CD4 suivent la pente de décroissance de l'histoire naturelle selon le niveau de charge virale ;
- Dans « l'échec virologique tardif », la charge virale remonte progressivement jusqu'au niveau pré-ARV (*Setpoint*), et les CD4 reprennent leur pente de décroissance de l'histoire naturelle selon le niveau de charge virale. Cette décroissance peut, si on le désire, être retardée après un délai paramétrable pendant lequel les CD4 restent en plateau.

D'autres fonctions du modèle permettent de moduler le « succès virologique précoce » en fonction du niveau d'adhérence, permettant à des patients partiellement adhérents en début de traitement de remonter les CD4 selon une pente qui peut être différente de celle fixée pour les patients complètement adhérents, et fonction de leur propension à l'adhérence (*Propensity score*), sans suppression de la charge virale.

Echec réel, échec diagnostiqué, et critères de *switch*.

Le modèle fait la distinction entre l'échec réel et le diagnostic de l'échec.

L'échec virologique « réel » est connu du modèle seul. Il est déterminé par le paramétrage du « succès précoce » et de « l'échec tardif ».

L'échec « constaté » dépend du monitoring clinique du traitement ARV qu'on souhaite utiliser :

- Si on utilise un monitoring de la charge virale, la date de l'échec virologique constaté est le point de mesure (par exemple semestriel) de la charge virale qui suit l'échec virologique réel (connu par le modèle) ;

- Si on utilise un monitoring immunologique et/ou clinique, l'échec virologique ne sera jamais constaté, mais on peut définir les critères d'échec immunologique (décroissance des CD4) ou clinique (survenue d'une ou plusieurs affections opportunistes données) qui seront utilisés pour diagnostiquer « l'échec » immunologique ou clinique. Dans le cadre d'un échec immunologique, la date de l'échec constaté sera celui du point de mesure (par exemple semestriel) de CD4 qui suit l'échec immunologique « réel » (connu par le modèle) ;

Dans tous les cas, on indique au modèle les critères virologiques, immunologiques, et/ou cliniques qu'on souhaite utiliser pour décider le *switch* d'une ligne de traitement ARV à une autre pour « échec ». Le changement de ligne d'ARV est effectif dès la « constatation » de ces critères préalablement définies.

Toxicité

Le modèle intègre la toxicité de chaque régime de traitement ARV utilisé. Cette toxicité peut être « aiguë et mineure », « aiguë et majeure » ou « chronique ». Les probabilités de ces toxicités sont distribuées autour d'un moment du suivi à définir.

Comme pour les prophylaxies, la toxicité « aiguë et mineure » a des répercussions en termes de coût, et la « toxicité aiguë et majeure » en termes de coût, de *switch* vers une autre combinaison ARV (si possible de la même classe et sans toxicité croisée), et éventuellement de décès.

La toxicité « chronique » a des répercussions en termes de coût, et la « toxicité aiguë et majeure » en termes de coût, de *switch* vers une autre combinaison ARV (si possible de la même classe et sans toxicité croisée), et éventuellement de décès.

4.1.3.3 Suivi

Les fréquences des visites programmées et des examens de surveillance (CD4 et charge virale) sont paramétrables.

Les perdus de vue sont pris en compte par un module spécifique. La probabilité d'être perdu de vue au cours du temps peut être définie au cours de trois périodes paramétrables, et fonction de grandes caractéristiques (sexe, âge, niveau de CD4). Les patients perdus de vue retournent à l'évolution naturelle de l'infection. La proportion de patients revenant dans le suivi après avoir été perdus de vue peut être aussi spécifiée, ainsi que le facteur déclenchant de ce retour dans les soins (niveau de CD4, survenue d'une affection morbide, ou retour aléatoire au cours du temps).

4.1.3.4 Coûts

Des coûts sont associés à toutes les visites de monitoring, les examens du suivi (CD4, charge virale, autres), la prise en charge diagnostique et thérapeutique des épisodes morbides

(affection opportuniste, toxicité...), les prophylaxies des affections opportunistes, les traitements ARV, le décès. Des coûts additionnels peuvent être spécifiés à chaque étape. Des coûts sont également associés à la toxicité des médicaments et au décès.

4.1.3.5 Fonctions ou modules spécifiques

Les paragraphes 3.1.2.3 à 3.1.2.6 ont décrit le fonctionnement de base du modèle.

Des modules additionnels spécifiques peuvent être activés pour certaines analyses, s'ils sont jugés nécessaires :

- le module « HIV Testing » : il permet de modéliser une cohorte initiale mixte infecté, et non infecté VIH. il est utilisé pour étudier des stratégies de dépistage VIH ;
- le module « interruption de traitement » : il a été développé pour modéliser les interruptions programmées de traitement antirétroviral. Il permet notamment de prendre en compte les pentes de CD4 spécifiques en cas d'interruption/reprise de traitement chez des personnes en succès thérapeutiques, ainsi que les rebonds de charge virale ;
- le module « CHRМ » : c'est le module pour l'étude des complications chroniques de l'infection et des traitements ARV ;
- le module « tuberculose » : il permet de prendre en compte les risques de « tuberculose maladie » en fonction de paramètres de prévalence et d'incidence de la « tuberculose infection », et la transmission de la tuberculose dans l'entourage.

A l'intérieur du modèle de base, on peut également utiliser certaines fonctions spécifiques, comme celle qui consiste à fixer une valeur-plateau pour les CD4 sous ARV (indépendamment de la pente de croissance qui a été fixée).

4.1.4 Variables de base (*inputs*), et résultats (*outputs*)

4.1.4.1 Variables de base

La première étape d'un travail de modélisation consiste à choisir les variables de base.

Toutes les variables de base paramétrables mentionnées dans les paragraphes précédents (caractéristiques initiales, pente des CD4, incidence des affections opportunistes, etc...) doivent être recueillies préalablement aux analyses, et saisies sur une interface standardisée.

Chacun des pays de la collaboration CEPAC international dispose d'un fichier de référence, où figurent les paramètres considérés comme la référence actualisée pour l'histoire naturelle dans le pays. Cependant, à chaque nouvelle analyse se pose la question du choix des variables les plus appropriées à la question et à la population. Si les variables à utiliser ne sont pas celles de la bibliothèque de référence du pays, on utilise les données de la littérature, ou de nouvelles analyses sur les bases de données déjà existantes sur le site. A défaut, il faut soit réaliser un nouveau recueil de données, soit faire des hypothèses. Quand plusieurs données sont disponibles, on fait traditionnellement un choix dit « prudent » (« conservateur »), consistant à prendre les conditions les plus défavorables à l'intervention nouvelle. Le même principe s'applique aux hypothèses.

4.1.4.2 Résultats

4.1.4.2.1 Analyse principale

La deuxième étape d'un travail de modélisation consiste à faire tourner le modèle, d'abord sur des populations de 100 000 personnes, puis jusqu'à un million de personnes, et à décrire les critères de jugement produit par le modèle avec ces « variables de base ».

Les principaux *outputs* donnés par le modèle sont l'espérance de vie et le coût, mais on peut également extraire des résultats un grand nombre de paramètres descriptifs de la cohorte à chaque temps du suivi, comme : le pourcentage de personnes vivantes, la moyenne des CD4 actuelle, le pourcentage de personnes en succès, les pourcentages de personnes ayant changé de régime de traitement pour toxicité ou échec, le nombre de cas secondaires d'infection par le VIH, les pourcentages de personnes ayant eu une affection opportuniste spécifique (liste non exhaustive).

Avec l'espérance de vie et le coût, ajustés ou non sur le handicap, on peut procéder à l'analyse coût-efficacité, mettant en rapport les coûts et les bénéfices en termes de santé d'une intervention.

Le ratio de coût-efficacité incrémental (ICER=*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) permet de comparer les coûts et les bénéfices d'interventions classées par ordre croissant de coût. C'est le rapport de la différence des coûts divisée par la différence de survie entre une intervention et celle juste un peu plus chère (368).

$$\text{ICER de A} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Où C_A : Coût de l'intervention A, C_B : Coût de l'intervention B, E_A : Espérance de vie de l'intervention A, E_B : Espérance de vie de l'intervention B,

L'ICER est le bénéfice additionnel qu'apporte une intervention pour un coût supplémentaire par rapport à une autre. Une stratégie « coût-efficace » ne veut pas nécessairement dire la moins chère. Selon la commission macroéconomie de l'OMS, une stratégie est considérée « coût efficace » lorsque son ICER est inférieur à trois fois le produit intérieur brut (PIB) par habitant du pays. La stratégie est considérée très « coût-efficace » lorsque son ICER est inférieur à une fois le BIP par habitant (369).

4.1.4.2.2 Analyses de sensibilité

La troisième étape d'un travail de modélisation est celle des analyses de sensibilité. C'est une étape essentielle. Elle examine quelles variations des données de base font varier les résultats principaux. Cette étape illustre la robustesse des résultats principaux. Ces variations se font d'abord sur un seul paramètre, ensuite sur plusieurs paramètres à la fois, selon les variations observées avec un seul paramètre et l'intérêt porté à ce paramètre.

4.1.5 Résultats d'analyses publiées par l'équipe CEPAC

4.1.5.1 En dehors de la Côte d'Ivoire

Le modèle CEPAC a par exemple été utilisé :

- pour estimer le coût-efficacité et mettre en perspective les différents régimes de prophylaxies des infections opportunistes (370), puis de l'arrêt des prophylaxies au dessus de certains seuils de CD4 chez des personnes infectées par le VIH aux USA ou en France (371-372).

- pour démontrer le bon rapport coût-efficacité des antirétroviraux aux USA (165, 373), pour préciser les coûts de prise en charge des personnes infectées par le VIH aux USA et en France (374-375), et évaluer la politique de lutte contre les inégalités de prise en charge des personnes infectées par le VIH aux USA (376). Ces analyses ont par exemple montré que malgré les différences d'offre de soins, les « *AIDS Drug Assistance Programme* » (ADAP) sont coût-efficaces.

- pour analyser les moments opportuns pour débiter les ARV, et l'impact des interruptions programmées de traitement aux USA (377-378). Dès le début des années 2000, ces analyses ont projeté le gain de survie à long terme lorsque le traitement était débuté à un niveau de CD4 inférieurs à 350/mm³, par comparaison avec les anciennes recommandations, et suggéré le maintien de ce gain comparé au traitement tardif même en tenant compte des effets indésirables métaboliques ou cardiovasculaires des ARV (377).

Le modèle a également servi : à estimer l'apport d'interventions pour améliorer l'observance, et démontrer qu'elles étaient « coût-efficaces », même à des coûts élevés chez des personnes à un stade avancé de la maladie (379) ; à évaluer ce que serait le rapport coût-efficacité d'une intervention vaccinale curative en association avec le traitement ARV (380), selon différentes hypothèses d'efficacité d'un tel vaccin ; à analyser les rapports coût-efficacité de différents scénarios de dépistage du VIH et de lien vers les soins dans différents contextes de prévalence (381) ; à évaluer le coût-efficacité de l'enfuvirtide chez des patients en multi-échecs de traitement d'ARV (382) ; à évaluer le coût-efficacité d'un test de génotype à l'initiation du traitement ARV aux USA et en Europe (383). Cette liste n'est pas exhaustive.

Toutes ces questions ont en commun d'être très centrées sur les aspects coût-efficacité, même si l'espérance de vie est un des résultats de toutes les analyses et permet de discuter les répercussions à long terme et dans plusieurs contextes de différentes interventions ou programmes possibles, une fois que leur efficacité a été démontrée à court terme.

4.1.6 En Côte d'Ivoire

Entre 2003 et 2009, la collaboration entre le site ANRS de Côte d'Ivoire et l'équipe CEPAC, a d'abord dû faire une série d'analyses et de calibrations pour prendre en compte les données d'histoire naturelles et les pratiques de prise en charge en Côte d'Ivoire (365, 384-386).

Une fois ces adaptations faites, les premières applications pratiques et les premiers articles publiés ont porté sur :

- le rapport coût-efficacité de la prophylaxie par le cotrimoxazole (critère secondaire de l'essai Cotrimo-CI ANRS 059) (217). Cette analyse a montré que la prophylaxie par le cotrimoxazole était coût-efficace, avec un meilleur bénéfice en termes de survie quand initiée chez des patients à un stade OMS supérieur ou égal à 2 ;
- le rapport coût-efficacité des traitements antirétroviraux en Côte d'Ivoire (386). Cette analyse montrait le bon rapport coût-efficacité de la combinaison prophylaxie par cotrimoxazole et traitement ARV, dans des contextes de suivi avec monitoring clinique ou avec CD4 ;
- le rapport coût-efficacité de la détection de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (INNTI) avant la mise en route d'un traitement à

base d'INNTI (387). L'analyse a montré le bon rapport coût-efficacité de la séquence de traitement INNTI suivi des inhibiteurs de protéases (IP) dans le contexte subsaharien, même dans des conditions de résistances primaires aux INNTI très élevées ;

- le rapport coût-efficacité des procédures de suivi (clinique, immunologique, virologique) des traitements ARV et de la gestion de l'échec médicamenteux (changement vers une seconde ligne basée sur des critères cliniques, immunologiques, ou virologiques)(388); cette analyse a montré que l'efficacité en termes de survie et le rapport coût-efficacité du monitoring biologique (CD4 et charge virale) étaient meilleurs que ceux du monitoring clinique ;
- le rapport coût-efficacité des procédures d'amélioration de la rétention dans les programmes de traitement ARV (389) ; cette analyse a montré qu'une intervention pour améliorer la rétention dans les programmes, même à un coût élevé et avec une efficacité de moins de 40% resterait coût-efficace en Côte d'Ivoire.

Dans toutes ces études, l'analyse principale était une analyse coût-efficacité.

A partir de la fin des années 2000, notre équipe a envisagé l'utilisation du modèle comme aide à la réflexion pour des questions cliniques, en utilisant uniquement la partie histoire naturelle du modèle, mais sans aborder les questions de coût et de coût-efficacité.

Après la fin de l'essai Trivacan ANRS 1269 d'interruptions programmées d'ARV, qui avait montré que les interruptions guidées par les CD4 ne pouvaient pas être recommandées avec des seuils d'arrêt/reprise de 350/250 CD4/mm³, le modèle a ainsi été utilisé pour estimer les conséquences sur la survie de plusieurs procédures d'interruptions programmées des ARV guidées par les CD4 avec différents seuils et différents régimes (390). Cette analyse a suggéré que les interruptions programmées pourraient apporter un bénéfice clinique à des niveaux de CD4 élevés (700/500 /mm³) et sous régime de traitement à base d'antiprotéase.

Dans le paragraphe suivant 4.2., nous utiliserons le modèle CEPAC pour répondre à deux nouvelles questions :

- quels sont les avantages et inconvénients pour les femmes (et leurs futurs enfants) du choix de nevirapine ou efavirenz comme composante de base du régime ARV de 1^{ère} ligne ?
- quelles sont les conditions programmatiques (notamment de monitoring, et d'application de procédures de renforcement de l'observance) dans lesquelles le traitement de 3^{ème} ligne peut devenir coût-efficace en Côte d'Ivoire ?

4.2 Application du modèle CEPAC à deux questions en Côte d'Ivoire

4.2.1 Choix entre nevirapine et efavirenz en première ligne chez les femmes

4.2.1.1 Situation du problème

Le choix d'un traitement antirétroviral de première ligne doit tenir compte du coût des molécules, de leur efficacité, de leur tolérance, de leur mise en perspective avec les possibilités de lignes suivantes, et du contexte de soins.

Ainsi, en Afrique subsaharienne, les femmes en âge de procréer représentent plus de 60% des personnes infectées par le VIH, ce qui est beaucoup plus élevé qu'en Europe de l'Ouest ou en Amérique du Nord (14). Le contrôle des naissances pose des problèmes spécifiques, la pratique de la contraception est peu développée, celle de l'interruption volontaire de grossesse est souvent clandestine, et l'allaitement maternel est la règle, même pour les femmes infectées

par le VIH (391). Le souci de la toxicité des antirétroviraux pour l'enfant, depuis la période embryo-fœtale jusqu'à la fin de la période d'allaitement, est donc un souci majeur.

En se basant sur des raisonnements de coût, de bonne connaissance des molécules, et de séquences possibles des molécules entre première ligne et seconde ligne, l'OMS recommande dans les pays à ressources limitées un traitement antirétroviral de première ligne à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs), nevirapine ou efavirenz (392). Les INNTIs sont des molécules d'efficacité et de tolérance bien connues, bien tolérées, efficaces, et de prix raisonnable. Leur principal inconvénient est une barrière génétique faible, qui expose à un risque de résistance élevé en cas de mauvaise observance (393-394). Mais leur utilisation en première ligne permet de réserver les anti-protéases en seconde ligne. Ces derniers ont l'avantage de « pardonner » la mauvaise adhérence.

La question du choix entre nevirapine et efavirenz pour le régime à base d'INNTIs de première ligne est complexe :

- *Le prix* a d'abord été déterminant en faveur de la névirapine, la combinaison fixe avec la stavudine et la lamivudine (Triomune[®]) étant deux à trois fois moins chère que la moins chère des autres associations possibles d'antirétroviraux (395-396). La mauvaise tolérance de la stavudine et son exclusion des recommandations OMS a remis ce quasi-monopole en question, d'autant que, dans l'intervalle, les formes génériques d'efavirenz ont fait baisser ses coûts.

- *L'efficacité* est équivalente entre les deux molécules. Même s'il existe des arguments en faveur de l'efavirenz dans des études de cohorte (277, 397-399), les essais randomisés et méta-analyses d'essais randomisés n'ont jamais montré de différence significative (400-403).

- *La tolérance*, par contre, est en défaveur de la nevirapine. Nevirapine et efavirenz ont tous les deux comme effets secondaires potentiels, une toxicité cutanéomuqueuse ou hépatique, mais les deux sont clairement plus fréquentes avec la névirapine, entraînant plus de toxicité sévère, plus d'arrêts de la molécule, et plus de décès potentiels (277, 279, 401, 404-408). Par ailleurs :

- Une alerte du laboratoire *Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc* en 2004 et différentes études entre 2004 et 2007 ont attiré l'attention sur un risque de toxicité hépatique de la nevirapine plus élevé chez les femmes ayant des CD4 pré-thérapeutiques > 250/mm³ (403, 409-413). Ces résultats n'ont pas été confirmés par des études plus récentes (414-417) ;

- L'efavirenz a la particularité d'entraîner de fréquents effets secondaires neuropsychiques en début de traitement. Ces effets secondaires, vécus comme désagréables, sont rapidement réversibles et amènent très rarement à devoir changer de molécule (277, 405, 418). Les effets neuropsychiques à plus long terme sont moins bien connus, et il existe un possible risque de syndrome dépressif plus fréquent sous efavirenz, peut être sous-estimé (419).

- *Les interactions médicamenteuses possibles* sont également en défaveur de la névirapine. Son interaction avec la rifampicine pose des problèmes plus complexes de variabilité des concentrations que celle de l'efavirenz. Les implications cliniques en sont mal connues (278, 400, 420). Sur un continent où la tuberculose est la première maladie opportuniste, ceci est très important.

Au total, l'efavirenz est au moins aussi efficace que la nevirapine, mieux toléré, plus facile à utiliser en cas de tuberculose, et avec des prix qui ont suffisamment baissé pour le rendre compétitif : il serait donc logique d'en faire l'INNTI de première ligne.

L'obstacle à ce raisonnement est l'embryo-foeto-toxicité.

Des études animales et quelques études de cas ont rapporté un risque de malformations congénitales, et amené la « *Food and Drug Administration* » en 2005 à classer l'efavirenz dans la catégorie D (évidence de toxicité fœtale)(421-424).

Depuis, la prudence est de règle dans toutes les recommandations nationales et internationales, amenant à déconseiller l'utilisation de l'efavirenz chez les femmes en âge de procréer qui ne sont pas sous contraception efficace (425-426). Or on connaît les problèmes que pose la pratique de la contraception en Afrique (425-426). Les études qui ont prescrit de l'efavirenz sous condition de contraception efficace ont donc sans surprise montré que l'incidence de grossesses sous efavirenz chez les femmes ayant accepté une contraception n'était pas très inférieure à l'incidence de grossesse chez les autres femmes (14). La condition de la contraception n'est donc pas une solution efficace au problème de l'embryo-toxicité potentielle de l'efavirenz.

Ceci amène les praticiens de terrain à avoir deux attitudes : soit ne prescrire l'efavirenz à aucune femme en âge de procréer, soit le prescrire largement aux femmes en âge de procréer sans trop s'occuper de la contraception. Dans le premier cas, il est possible qu'on prive par excès de précaution un grand nombre de femme d'une molécule intéressante, l'efavirenz, et qu'on leur prescrive par défaut une molécule, la nevirapine, plus toxique, entraînant alors un plus grand nombre de décès par toxicité chez les mères. Dans le deuxième cas, il est possible qu'on prescrive par excès un traitement embryo-toxique, et qu'on soit responsable d'un certain nombre de malformations chez les enfants.

Il y a donc une véritable ambivalence sur ce qu'il conviendrait de faire. Cette ambivalence ne peut pas être résolue par un essai randomisé, qui serait jugé non acceptable. Le recueil de données de pharmacovigilance n'a pas non plus apporté la solution à ce problème. Sur la base de données provenant de plus de 10000 grossesses sous antirétroviraux, l'« *Antiretroviral Pregnancy Report* » reportait en 2009 des malformations congénitales chez 2,8% (IC95% 1,5% - 4,7%) de grossesses quand les mères avaient reçu de l'efavirenz au 1^{er} trimestre de grossesse (427). Ce chiffre n'est pas significativement plus élevé que les chiffres constatés avec les autres ARV ou dans la population générale. La même constatation a été faite dans les quelques études cliniques africaines sur le sujet (122-123, 428-429). L'impression est donc que, si un excès d'embryo-foeto-toxicité survient sous efavirenz, l'ampleur de cet excès est probablement limitée, et restera en plus mal connue pendant encore longtemps puisqu'il faudrait pour la mettre en évidence, mettre en place des études de très grande ampleur, qui sont irréalisables pour des raisons éthiques.

Dans cette situation d'impasse de la recherche, nous avons utilisé le modèle CEPAC pour poser la question suivante : quels chiffre d'excès d'embryofoetotoxicité de l'efavirenz comparé à la nevirapine seraient nécessaires pour que le bénéfice (en termes de survie) chez les mères de prendre de l'efavirenz soit moins élevé que le risque (en terme de malformation) chez les enfants dont les mères auraient reçu de l'efavirenz ?

Les Résultats de cette analyse ont été publiés dans la revue AIDS en 2012. L'article est reproduit en pages suivantes, pages 75 à 84.

4.2.1.2 Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing ART regimens in women of childbearing age in Sub-Saharan Africa. Ouattara et al. *AIDS* 2012; 26:625-34.

Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age

Eric N. Ouattara^{a,b}, Xavier Anglaret^{a,b}, Angela Y. Wong^c, Jennifer Chu^c, Heather E. Hsu^c, Christine Danel^{a,b}, Serge Eholié^a, Raoul Moh^a, Delphine Gabillard^b, Rochelle P. Walensky^c and Kenneth A. Freedberg^{c,d,e}

Objectives: To project the outcomes of using either efavirenz or nevirapine as part of initial antiretroviral therapy (ART) in women of childbearing age in Côte d'Ivoire.

Methods: We used an HIV computer simulation model to project both the mother's survival and the birth defects at 10 years for a cohort of women who started ART with either efavirenz or nevirapine. The primary outcome was the ratio at 10 years of the difference in the number of women alive to the difference in the cumulative number of birth defects in women who started ART with efavirenz compared with nevirapine. In the base case analysis, the birth defect rate was 2.9% on efavirenz and 2.7% on nevirapine. In sensitivity analyses, we varied all inputs across confidence intervals reported in the literature.

Results: In the base case analysis, for a cohort of 100 000 women, the additional number of women alive initiating ART with efavirenz at 10 years was 15 times the additional number of birth defects (women alive: nevirapine 67 969, efavirenz 68 880, difference = 911; birth defects: nevirapine 1128, efavirenz 1187, difference = 59). In sensitivity analysis, the teratogenicity rate with efavirenz had to be 6.3%, or 2.3 times higher than the rate with nevirapine, for the excess number of birth defects to outweigh the additional number of women alive at 10 years.

Conclusion: In Côte d'Ivoire, initiating ART with efavirenz instead of nevirapine is likely to substantially increase the number of women alive at 10 years with a smaller potential number of birth defects.

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2012, **26**:625–634

Keywords: antiretroviral therapy, efavirenz, pregnancy, sub-Saharan Africa, survival, teratogenicity, women

Introduction

The WHO guidelines for antiretroviral therapy (ART) in resource-limited countries recommend that first-line

ART regimens should consist of one nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and two NRTIs [1]. The rationale for using NNRTIs in first-line ART while sparing protease inhibitors for second

^aPAC-CI Program, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, ^bUnité INSERM U897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France, ^cDivisions of General Medicine and Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, ^dDepartment of Epidemiology, Boston University School of Public Health, and ^eDepartment of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

Correspondence to Eric N. Ouattara, MD, MPH, PAC-CI Program, CHU de Treichville, 01 BP 1954, Abidjan 01, Côte d'Ivoire. Tel: +225 21 75 59 60; fax: +225 21 24 90 69; e-mail: eric.ouattara@isped.u-bordeaux2.fr
Received: 1 August 2011; revised: 12 December 2011; accepted: 3 January 2012.

DOI:10.1097/QAD.0b013e328350fbfb

line is due to consideration of cost, ease of use, and resistance [2,3].

Two NNRTIs are available for first-line therapy: efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP). EFV has two advantages over NVP. First, although EFV and NVP have similar risks of mucocutaneous and liver toxicities, these side-effects are much less frequent and of lower severity with EFV than with NVP [4]. The most frequent side-effects from EFV are transient central nervous system symptoms, which rarely lead to drug discontinuation [5,6]. Second, EFV can be safely routinely prescribed with rifampicine, the first-line treatment for tuberculosis, whereas the interaction between NVP and rifampicine is still unclear [7]. Subsequently, as HIV-associated tuberculosis is extremely common in sub-Saharan Africa, NVP often needs to be discontinued [8].

However, reports of teratogenicity gave EFV one major disadvantage over NVP. On the basis of animal studies and human case reports [9–11], the United States Food and Drug Administration classifies EFV as a category D drug, thereby strictly recommending against EFV use during pregnancy [12]. The 2010 revised WHO guidelines for ART allow EFV to be prescribed during the second and third trimesters of pregnancy, but not during the first trimester [13]. As a consequence, EFV should not be prescribed in women of childbearing age who are not using effective contraception. Due to limited access and ineffective use of contraception in sub-Saharan Africa [14–16], many physicians prescribe NVP rather than EFV in women of childbearing age [1].

The consequences of these recommendations are unclear. Neither the additional risk of teratogenicity from EFV compared with NVP nor the potential harmful long-term consequences for women starting ART with NVP rather than with EFV have been accurately assessed. Because EFV is strictly not recommended in women of childbearing age without effective contraception, clinical studies comparing the maternal survival and pregnancy outcomes with both drugs would not be ethical.

We, therefore, used a simulation model to assess the trade-off between potential excess birth defects and potential long-term clinical benefits for women starting ART with EFV, rather than with NVP.

Methods

Analytic overview

Using a previously validated computer-based simulation model of HIV disease in resource-limited settings [17–19], we projected the clinical benefits for women and the risk of birth defects for their infants in two cohorts of women of childbearing age in Côte d'Ivoire:

one started ART with an EFV-based regimen, and the other started ART with a NVP-based regimen. Inputs were derived from cohort studies and clinical trials in sub-Saharan Africa. We used a mean pre-ART CD4 cell count of 154 cells/ μ l, allowing the prescription of NVP. In the base case analysis, we assumed EFV and NVP had similar efficacy [20], but that NVP had a higher rate of toxicity-related drug discontinuation as well as a higher rate of fatal toxicity than EFV [8]. In sensitivity analysis, we varied major inputs widely. The main outputs were the number of women alive at 10 years and the cumulative number of birth defects at 10 years for a cohort of women starting EFV compared with one starting NVP. The cumulative number of birth defects was calculated in a separated decisions tree model using the time of exposure to ART, the rate of pregnancy, the rate of live birth, and the rate of birth defect. Using the main outputs, we calculated the ratio of the difference between both cohorts in the absolute number of women alive at 10 years to the difference in the cumulative absolute number of birth defects. Finally, we estimated the excess in birth defect rate with EFV compared with NVP that would equalize the additional number of women alive at 10 years and the additional number of birth defects with EFV compared with NVP.

Model description

The Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC)-International model is a state-transition, first-order Monte Carlo simulation model of HIV infection incorporating natural history, disease progression, and treatment [18,19,21]. The model divides HIV infection into 'health states,' which include an acute state, a chronic state, and death. Simulated patients are randomly selected from an initial distribution of age, CD4 cell count, and HIV-RNA level, and transition monthly to different health states. The probability of transition from one state to another depends on the CD4 stratum and the associated risk of opportunistic infections or death [22], as well as ART. HIV-RNA levels determine the rate of CD4 cell count decline in the absence of ART [23]. Successful ART decreases HIV-RNA level and increases CD4 cell count. The model also takes into account ART toxicity, ART switching criteria, resistance, and number of ART lines available. Using the model, we simulated outcomes for two cohorts of 100 000 women, one starting ART with EFV and one with NVP.

Base case inputs

Baseline cohort characteristics, morbidity, and mortality data were derived from four studies in Côte d'Ivoire [24–26] (Table 1 [2,8,9,20,24,27–31], all women started ART upon entry into the model). Two lines of ART were available: the first consisted of two NRTIs (tenofovir and emtricitabine) and either EFV or NVP; the second line consisted of two NRTIs (didanosine and abacavir) and lopinavir/ritonavir [1]. Patients had a CD4 cell count assessed every 6 months. HIV-RNA testing was not

Table 1. Main model input parameters.

	Base case value	Sensitivity analyses ^a		References
		Range	Type	
Baseline characteristics				
Mean age (years) (SD)	33.6 (7.7)	26–41	CI	[24]
Mean CD4 (cells/ μ l) (SD)	154 (102)	52–256	CI	[20]
Sex, female (%)	100			
Plasma HIV-1 RNA (copies/ml), (%)				
>100 000	52.6			[24]
30 001–10 0000	21.8			[24]
10 001–30 000	13.1			[24]
3001–10 000	5.5			[24]
501–3000	3.1			[24]
≤500	3.9			[24]
Monitoring				
Interval between clinic visits (months)	3	1, 6 months	Extr. values	ASMPT
Interval between CD4 tests (months)	6	3; 12 months	Extr. values	ASMPT
First-line ART efficacy and toxicity				
HIV-1 RNA suppression at 24 weeks (%) ^b	80.2	65–85	Extr. Values	[2,20]
CD4 cell/ μ l increase at 24 weeks ^b	152			[20]
Toxicity (%)				
EFV: drug discontinuation	0.1	0–6.3	Extr. values	[8]
Fatal toxicity ^c	0.1	0–1.0	Extr. values	[27]
NVP: drug discontinuation	6.3	4.3–8.3	CI	[8]
Fatal toxicity ^c	1.0	0–3.0	Extr. values	[28]
Pregnancy				
Pregnancy rate, per 100 woman-years ^d	7.9	5.0–15.0	Extr. values	[9]
Outcomes (%)				
Abortion	11.7			[29]
Miscarriage	5.2			[29]
Stillborn	6.7			[29]
Live births ^d	76.4	60.0–85.0	Extr. values	[9,29,34]
Birth defects (%)				
EFV	2.9			[30]
NVP	2.7			[30]

EFV: ART regimen including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine); NVP: ART regimen including nevirapine and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine). ART, antiretroviral therapy; ASMPT, assumption; CI, confidence interval; EFV, efavirenz; Extr., extreme; NVP, nevirapine.

^aIn one-way sensitivity analysis, we varied each parameter within the range of CI or of highest or lowest values (Extr.values) as found in the literature. The column 'references' refers to the articles in which CI and Extr. values were found (ASMPT).

^bIn the base case analysis, we assumed that EFV and NVP had the same immunological and virological efficacy.

^cIn the base case analysis, we assumed that 0.1% of the 0.1% patients who had major toxicity on EFV died ($0.001 \times 0.001 = 0.00001$), and 1% of the 6.3% patients who had major toxicity on NVP died ($0.063 \times 0.01 = 0.00063$).

^dIn the base case analysis we assumed that women on EFV or NVP had the same rate of pregnancy and live birth.

routinely available. Switching from first to second line was dictated by immunological criteria, as recommended by the WHO in the absence of HIV-RNA monitoring [1].

In the base case analysis, we used three assumptions, all of which were tested in sensitivity analyses. First, we assumed that EFV and NVP had similar virologic and immunologic efficacy [20,26], and NVP had a higher rate of toxicity leading to drug discontinuation than EFV [8,27,28]. Second, we assumed that the rate of pregnancy was constant over time and disease stage and did not vary from age 25 to 45 years or according to ART regimen [9,29]. Finally, we assumed that the rate of birth defect was 0.2% higher with EFV than NVP, based on data from the US Antiretroviral Pregnancy Registry that had reported a birth defect rate of 2.7% for women on NVP and 2.9% for women on EFV [30]. We used the

same birth defect rate as NVP for the other ART regimens.

Model outputs

The main model output was the number of women alive. Secondary outputs included time of exposure to each first-line and second-line ART regimen. We then incorporated the latter time of exposure into a decision tree, which included rates of pregnancy, live births, birth defects, abortions, miscarriages, and stillborns, to calculate the cumulative number of babies born with birth defects at 10 years using the following formula:

10-year number of birth defects = $\sum_i (\text{Time_expo}_i \times \text{pregnancy rate} \times \text{live birth rate}) \times \text{Rate_Bdef}_i$, in which Time_expo_i represents total time of exposure to ART regimen i at 10 years; Rate_Bdef_i represents the birth

defect rate due to ART regimen and $i = 1, 2, 3, \dots, n$, the different lines of ART regimen.

Main outcomes of the study

This study had two outcomes. The primary outcome was the difference in number of women alive per additional birth defect (' Δ NWA per additional birth defect'), defined as the ratio of the difference in the absolute number of women alive at 10 years to the difference between both populations in the cumulative absolute number of birth defects at 10 years. This outcome was calculated using the following formula:

$$\Delta\text{NWA per additional birth defect} = (\text{NWA}_{\text{EFV}} - \text{NWA}_{\text{NVP}}) / (\text{NBD}_{\text{EFV}} - \text{NBD}_{\text{NVP}})$$

in which NWA represents the number of women alive at 10 years; NBD represents the number of birth defects over 10 years.

The secondary outcome was the 'equivalence birth defect rate difference,' defined as the difference in birth defect rate per 100 live births that would be necessary to equalize the additional number of women alive at 10 years and the additional number of birth defects with EFV.

Sensitivity analysis

Sensitivity analyses were done in three steps.

First, in one-way sensitivity analysis, we varied all major parameters in the model. These included patient and regimen characteristics (age, pre-ART CD4 cell count, virological efficacy of EFV-based and NVP-based regimens, pregnancy rate [32,33], birth defect rate, drug discontinuation, and fatal toxicity rates of EFV-based and NVP-based regimens), as well as program characteristics (interval between clinic visits, interval between CD4 cell counts, third-line ART availability for patients failing second-line ART, rate of lost-to-follow-up, and availability of contraception). The latter included a mixed-scenario in which the women on effective contraception received EFV while the others received NVP. One-way sensitivity analyses were either confidence interval or extreme case range analyses, according to the confidence intervals or extreme values found in the literature.

Second, we classified the parameters into three groups according to their impact on the outcomes. If the sensitivity analysis on a variable produced a variation in Δ number of women alive greater than ± 10 per additional birth defect or a variation in equivalence birth defect rate difference greater than $\pm 3\%$, that variable was classified as 'highly sensitive'. If the variation in Δ number of women alive per additional birth defect was between ± 5 and ± 10 or the variation in equivalence birth defect rate difference was between ± 1.5 and $\pm 3\%$, the variable was classified as 'moderately sensitive'. Finally, if the variation was less than ± 5 for the Δ number of women alive per additional birth defect and less than $\pm 1.5\%$ for the

equivalence birth defect rate difference, the variable was classified as 'minimally sensitive'.

Third, we included all highly sensitive variables in a multiway sensitive analysis.

Results

Base case analysis

During the first 10 years of ART, 92 of the 100 000 women who started ART with EFV experienced severe acute toxicity (of whom none died and all 92 switched to LPV/r), compared with 6000 of the 100 000 women who started ART with NVP (of whom 62 died and 5937 switched to lopinavir/ritonavir). In women who started ART with EFV, the mean time per woman spent on EFV and on LPV/r was 7.03 and 8.61 years, respectively. In women who started with NVP, the mean time spent on NVP and on LPV/r was 6.61 and 8.63 years, respectively. As shown in Table 2, 68 880 of the 100 000 women who started ART with EFV were alive at 10 years, compared with 67 969 women who started ART with NVP. The cumulative number of birth defects that occurred over the 10 years was 1187 in women who started with EFV and 1128 in women who started with NVP. Thus, the difference in absolute number of women alive at 10 years was 911, and the difference in absolute number of birth defects on EFV compared with NVP was 59. The 'difference in number of women alive per additional birth defect' was 15, and the 'equivalence birth defect rate difference' was 3.4 per 100 live births. As the birth defect rate with EFV was 2.9 per 100, this means that the absolute birth defect rate with EFV had to be greater than 6.3 per 100 live births, and the birth defect rate with EFV had to be more than 2.3 times as higher as the birth defect rate with NVP for the additional number of birth defects to exceed the additional number of women alive at 10 years in women starting ART with EFV (Table 2).

Sensitivity analysis

In one-way confidence interval and extreme case sensitivity analysis, both the Δ NWA per additional birth defect and/or the equivalence birth defect rate difference were highly sensitive to the pregnancy rate, the difference in virologic efficacy between EFV and NVP and EFV toxicity-induced drug discontinuation (Table 3).

Decreasing the pregnancy rate increased the ratio of the benefits for women to the risks for children on EFV. When the pregnancy rate decreased from 15 [33] to five per 100 woman-years [32], the ' Δ NWA per additional birth defect' increased from nine to 26 and the 'equivalence birth defect rate difference' increased from 1.8 per 100 live births (i.e., absolute birth defect rate with EFV was 4.7 per 100 live births, 1.7 times as high as the birth defect rate with NVP) to 5.3 per 100 live births (i.e.,

Table 2. Ten-year outcomes for a cohort of 100 000 women of childbearing age starting on efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy regimens in Côte d'Ivoire: base case analysis.

	EFV	NVP	Δ (EFV–NVP)
Women			
At 10 years, number of women			
Alive	68 880	67 969	911
Still on first-line regimen	24 585	23 121	1464
With undetectable plasma HIV-1 RNA	65 144	64 613	531
Overall time on ART during childbearing years, person-years	694 341	692 413	1928
Including time on first-line ART (EFV or NVP)	456 153	430 748	25 405
Pregnancies and newborns			
Pregnancies at 10 years, number	54 853	54 701	152
Abortions, miscarriages, and stillbirths	12 945	12 909	36
Live births	41 908	41 791	117
Birth defects	1187	1128	59
Combined outcomes			
ΔNWA per additional birth defect ^a			15
Equivalence birth defect rate difference ^b			3.4%

EFV: ART regimen including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine); NVP: ART regimen including nevirapine and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine). ART, antiretroviral therapy; EFV, efavirenz; NBD, number of birth defect; NVP, nevirapine; NWA, number of women alive.

^aΔNWA per additional birth defect = the ratio of number of women alive at 10 years on EFV compared with NVP to the additional number of birth defects on EFV compared with NVP = $(NWA_{EFV} - NWA_{NVP}) / (NBD_{EFV} - NBD_{NVP})$.

^bEquivalence birth defect rate difference: difference in birth defect rate per 100 live births between EFV and NVP that would be necessary to make the NWA at 10 years equivalent to the number of birth defects.

absolute birth defect rate with EFV was 8.2 per 100 live births, three times as high as the birth defect rate with NVP) (Table 3). To make the 'ΔNWA per additional birth defect' lower than 1.0, the pregnancy rate had to be over 50 per 100 woman-years.

When assuming that EFV efficacy at 6 months was 2% higher than that of NVP, the 'ΔNWA per additional birth defect' increased to 23, and the 'equivalence birth defect rate difference' increased to 5.4 per 100 live births (i.e., absolute birth defect rate with EFV was 8.3 per 100 live births, three times as high as the birth defect rate with NVP). To make the 'ΔNWA per additional birth defect' lower than 1.0, the efficacy of EFV at 6 months had to be 3% lower than the efficacy of NVP.

When assuming that EFV had the same rate of severe toxicity, leading to drug discontinuation as NVP, the 'ΔNWA per additional birth defect' was 4.0 and the 'equivalence birth defect rate difference' was 0.9 per 100 live births (i.e., absolute birth defect rate with EFV was 3.8 per 100 live births, or 1.4 times as high as the birth defect rate with NVP) (Table 3). To make the 'ΔNWA per additional birth defect' lower than 1.0, the absolute rate of EFV severe toxicity leading to drug discontinuation had to be 7.0%, that is, 0.7% higher than NVP's base case rate of severe toxicity.

If a third-line ART regimen was available in the country, the 'ΔNWA per additional birth defect' ranged from five to 12, and the 'equivalence birth defect rate difference' ranged from 1.2 to 2.5 per 100 live births, depending on third-line efficacy (Table 4). When assuming a scenario under which EFV is given only to women who take

contraception while other women receive NVP, both the 'ΔNWA per additional birth defect' and the 'equivalence birth defect rate difference' were at least as high as in the base case analysis and tended to be even higher with decreasing rates of pregnancy in women receiving contraception. If loss-to-follow-up rates were considered, the women in both strategies did worse in terms of survival, and there were fewer birth defects (Table 4). As a result, there was no substantial change in the main results.

Finally, we varied EFV efficacy compared with NVP and EFV toxicity-induced drug discontinuation in different scenarios of pregnancy rates to estimate the impact of three-way variations on the 'equivalence birth defect rate difference' (Fig. 1). In settings with medium rates of pregnancy (Fig. 1a), an equivalence birth defect rate difference lower than 1% was found in two situations: first, when the rate of EFV toxicity-inducing drug discontinuation was higher than 1% and the EFV 6-month virological suppression was 2% lower than the NVP 6-month virological suppression; and, second, when the rate of EFV toxicity-inducing drug discontinuation was higher than 2% and the EFV 6-month virological suppression was 1% lower than the NVP 6-month virological suppression.

Discussion

Although EFV is better tolerated than NVP, many women start ART with NVP in sub-Saharan Africa. This is mainly due to the fear of EFV teratogenicity, which may be higher than that of NVP. This is a particular concern in

Table 3. Ten-year outcomes for a cohort of 100 000 women on efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy regimens in Côte d'Ivoire: one-way sensitivity analysis (patients and treatment characteristics).

	ΔWomen alive, at 10 years ^a	ΔBirth defects, at 10 years ^a	ΔNWA per additional birth defect ^b	Equivalence birth defect rate difference ^c
Base case	911	59	15	3.4%
Mean age (years)				
26	913	68	13	3.0%
41	836	38	22	4.8%
Mean CD4 (cells/μl)				
52	795	49	16	3.7%
256	949	66	14	3.2%
HIV-1 RNA suppression at 6 months (%)				
Varying both regimens, with EFV = NVP				
EFV: 65; NVP: 65	922	53	17	4.0%
EFV: 85; NVP: 85	1023	61	17	3.7%
Varying EFV only				
EFV: 78; NVP: 80.2	323	53	6	1.3%
EFV: 82; NVP: 80.2	1474	63	23	5.4%
EFV-based regimen toxicity (%)				
Drug discontinuation				
0 (EFV < NVP: -6.3%)	961	58	17	3.6%
6.3 (EFV = NVP)	190	54	4	0.9%
Fatal toxicity ^b				
0 (EFV < NVP: -1%)	1040	59	18	3.9%
1.0 (EFV = NVP)	915	59	16	3.5%
NVP-based regimen toxicity (%)				
Drug discontinuation				
4.3 (NVP > EFV: +4.2)	937	59	16	3.5%
8.3 (NVP > EFV: +8.2)	930	60	16	3.5%
Fatal toxicity				
0.1 (NVP = EFV)	973	58	17	3.7%
3.0 (NVP > EFV: +2.9)	979	59	17	3.7%
Pregnancy rate per 100 person-years				
5.0	911	35	26	5.3%
15.0	911	105	9	1.8%
Live births (%)				
60.0	911	43	21	4.3%
85.0	911	61	15	3.0%

EFV: ART regimen including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine); NVP: ART regimen including nevirapine and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine). ART, antiretroviral therapy; EFV, efavirenz; NBD, number of birth defect; NVP, nevirapine; NWA, number of women alive.

^aΔ represent the difference between EFV and NVP.

^bΔ NWA per additional birth defect, the ratio of number of women alive at 10 years on EFV compared with NVP to the additional number of birth defects on EFV compared with NVP = (NWA_EFV - NWA_NVP) / (NBD_EFV - NBD_NVP).

^cEquivalence birth defect rate difference: difference in birth defect rate per 100 live births between EFV and NVP that would be necessary to make the number of women alive at 10 years equivalent to the number of birth defects.

countries where pregnancy rates are high and where contraception is not widely available.

Many physicians, however, are concerned with guidelines that recommend the more toxic NVP for women on the basis of a suspected, but not clearly known, higher rate of teratogenicity with EFV. Starting ART with a more toxic drug may lead to a switch in ART regimen earlier, thus shortening the time on effective ART for women in countries where the number of available ART lines is limited. This, in turn, may decrease long-term survival. Because EFV is strictly contraindicated in women without effective contraception, randomized trials could not be conducted to measure the rate of teratogenicity in women starting ART with EFV, and compare it with women starting ART with NVP. Furthermore, even if

such trials were feasible, they would be unable to estimate outcomes over a 10-year period.

Models can explore long-term clinical outcomes in situations in which trials are not feasible or ethical. In this study, we used a simulation model of HIV infection to compare survival in women and pregnancy outcomes at 10 years in cohorts of women starting ART with EFV or with NVP in Côte d'Ivoire. Using a conservative approach, we first assumed that the two drugs had similar virological efficacy, and that the only differences between drugs were a higher rate of acute toxicity in women with NVP and a higher rate of birth defects in infants with EFV. We used published data for the difference in toxicity for which there is extensive evidence [6,8,34]. For birth defect rates, we first assumed

Table 4. Ten-year outcomes for a cohort of 100 000 women on efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy regimens in Côte d'Ivoire: one-way sensitivity analysis (program characteristics).

	Δ Women alive, at 10 years ^a	Δ Birth defects, at 10 years ^a	Δ NWA per additional birth defect ^b	Equivalence birth defect rate difference ^c
Interval between scheduled visits				
Every months	1031	59	17	3.9%
Every 6 months	994	59	17	3.8%
Routine CD4 tests				
Every 3 months	1025	58	18	4.0%
Every 12 months	863	62	14	3.1%
EFV only for women on contraception ^d				
Pregnancy rate = 90% \times base case	546	31	17	3.8%
Pregnancy rate = 50% \times base case	546	17	31	6.8%
Pregnancy rate = 30% \times base case	546	10	52	>10.0%
Third-line ART available				
6-month HIV-1 RNA suppression: 30%	304	58	5	1.2%
6-month HIV-1 RNA suppression: 50%	401	57	7	1.6%
6-month HIV-1 RNA suppression: 80%	658	56	12	2.5%
Lost to follow-up (LTFU) on ART				
12-month LTFU percentage: 8%	696	43	16	3.5%
12-month LTFU percentage: 16%	482	41	12	2.6%

EFV: ART regimen including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine); NVP: ART regimen including nevirapine and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir with emtricitabine). ART, antiretroviral therapy; EFV, efavirenz; NBD, number of birth defect; NVP, nevirapine; NWA, number of women alive.

^a Δ represents difference between EFV and NVP.

^b Δ NWA per additional birth defect, the ratio of number of women alive at 10 years on EFV compared with NVP to the additional number of birth defects on EFV compared with NVP.

^cEquivalence birth defect rate difference: difference in birth defect rate per 100 live births between EFV and NVP that would be necessary to make the number of women alive at 10 years equivalent to the number of birth defects.

^dIn this analysis, we assumed that 60% of HIV-infected women actually take effective contraception, and we compared two strategies: first, all women start ART with NVP, irrespective of whether they are on contraception or not; second, women on contraception start ART with EFV, and other women start ART with NVP.

that the difference between drugs was reasonably small [29–31]. We then did extensive sensitivity analyses on all of these parameters.

We found that starting ART with the drug that leads to the lowest rate of switching due to acute toxicity provides a benefit in survival at 10 years, even when assuming that both drugs have the same efficacy. In a cohort of 100 000 women, there were 911 more women alive at 10 years with EFV compared with NVP, approximately a 0.9% benefit. Albeit small, the additional number of women alive was higher than the additional number of birth defects occurring with EFV compared with NVP over 10 years (59 birth defects). Consequently, the ratio of additional number of women alive per additional number of birth defect was very high (15 NWA per addition birth defects). To make the additional number of women alive equivalent to the additional number of birth defects, the rate of birth defects with EFV needed to be at least 2.3 times the rate with NVP, a very unlikely figure. These outcomes were found under conservative assumptions regarding differences in toxicity and efficacy between EFV and NVP. When assuming that EFV may have a slightly higher rate of virologic efficacy than NVP [34–39], or that NVP may have a higher rate of fatal toxicity than that we used in the base case [28,34], we found results even more favorable to EFV.

There are several limitations to this study. First, we used birth defect rates from the Antiretroviral Pregnancy Report (APR), which pools data from different sources [30]. Other studies reported different birth defect rates [9,29,31]. Furthermore, other model inputs were also from different African countries. However, we varied birth defect rates and other inputs widely in sensitivity analysis and found that the outcomes were robust. Second, our primary outcome is an atypical one, as it posed survival in women against birth defects in children. One may argue that birth defects and women's deaths are altogether different. Birth defects not only lead to a higher risk of death in children [40,41] but also to consequences in terms of quality of life [42,43] that we did not take into account in this study. Finally, both birth defects and women's death may also affect other family members both in terms of mortality and of quality of life [44,45] that we also did not take into account. For a direct comparison of outcomes in women and in infants related to the use of NVP or EFV, or for a cost-effectiveness analysis, QALYs quality-adjusted life years and disability adjusted life years would be more appropriate outcomes than the ones we used. However, our aim was not to compare adult deaths to birth defect, but to evaluate in parallel the severe clinical outcomes related to the use of NVP or EFV in both the infants and their mothers. For the infants, the most severe outcome associated with EFV is birth defect. For the mothers, the most severe outcome associated with

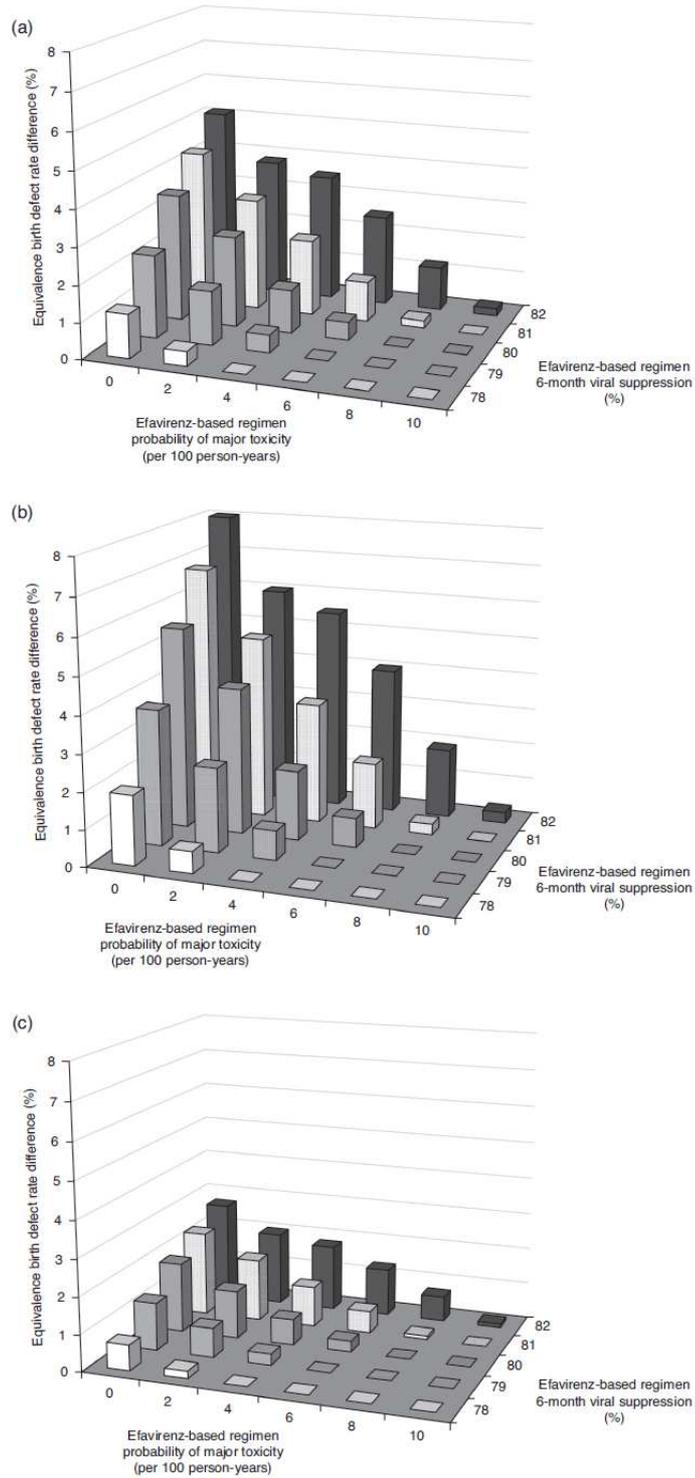


Fig. 1. Multiway sensitivity analysis. These figures show the variation of the equivalence birth defect rate difference in different scenarios of pregnancy rate, according to different rates of drug discontinuation in women on efavirenz (EFV, x-axis) and to different rates of 6-month HIV-1 RNA suppression on EFV (z-axis). (a) Base case scenario: pregnancy rate = 7.9 per 100 person-years. (b) Low pregnancy rate scenario: pregnancy rate = 5.0 per 100 person-years. (c) High pregnancy rate scenario: pregnancy rate = 15.0 per 100 person-years.

starting ART either with EFV or with NVP is death. The first outcome can be measured early. The second one requires a long-term analysis, because its most important determinant is not virological efficacy but the rate of toxicity-induced drug discontinuation. Showing these two outcomes in parallel could allow people to take the long-term survival of mothers into consideration when debating the merits of EFV versus NVP. Currently birth defects are considered the most important part of this debate, and survival in mothers is rarely taken into consideration.

Our aim was not to suggest that birth defects are preferable to women's deaths. Our aim was to estimate the extent to which recommending NVP over EFV might affect women's long-term survival. Our analysis suggests that women's survival could be substantially improved if EFV was recommended first in all women of childbearing age, and that the additional number of birth defects would be likely to be lower than the additional number of women alive over a 10-year period. This trade-off should be carefully considered when recommending first-line ART regimens in resource-limited countries.

Acknowledgements

E.N.O. provided the concept and design, performed the doing runs and calculations, drafting and writing of the manuscript, and tables and figures.

X.A. and K.A.F. provided the conception and design, clinical expertise, modeling expertise, and critical revision of the manuscript.

A.Y.W. provided the modeling expertise, doing runs and calculations, and critical revision of the manuscript.

J.C. and H.E.H. provided the modeling expertise and revision of the manuscript.

C.D., S.E., and R.M. provided the clinical expertise and revision of the manuscript.

D.G. provided the input data and revision of the manuscript.

R.P.W. provided the clinical expertise, modeling expertise, and revision of the manuscript.

The authors extend their gratitude to the entire Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC)-International team and investigators including X.A., Ingrid Bassett, Linda-Gail Bekker, Andrea Ciaranello, C.D., Timothy Flanigan, K.A.F., Sue J. Goldie, Nagalingeswaran Kumarasamy, Marc Lipsitch, Elena Losina, Neil A. Martinson, Kenneth Mayer,

Eugene Messou, E.N.O., A. David Paltiel, Stephen Resch, George R. Seage III, Soumya Swaminathan, R.P.W., Milton C. Weinstein, Robin Wood, and Yazdan Yazdanpana.

This research was supported by the Agence Nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS 12212), France and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (R01 085276), USA.

Conflicts of interest

All authors declare no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf. [Accessed 12 May 2011]
2. Maggiolo F. **Efavirenz**. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8**:1137–1145.
3. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* **Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection**. *N Engl J Med* 2008; **358**:2095–2106.
4. Murphy RL. **Defining the toxicity profile of nevirapine and other antiretroviral drugs**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **34** (Suppl 1):S15–S20.
5. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, *et al.* **Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in west Africa**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **42**:29–35.
6. Boulle A, Orrel C, Kaplan R, Van Cutsem G, McNally M, Hilderbrand K, *et al.* **Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort**. *Antivir Ther* 2007; **12**:753–760.
7. Maartens G, Decloedt E, Cohen K. **Effectiveness and safety of antiretrovirals with rifampicin: crucial issues for high-burden countries**. *Antivir Ther* 2009; **14**:1039–1043.
8. Messou E, Anglaret X, Duvignac J, Konan-N'dri E, Komona E, Gnokoro J, *et al.* **Antiretroviral treatment changes in adults from Côte d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy**. *AIDS* 2010; **24**:93–99.
9. Bussmann H, Wester CW, Wester CN, Lekoko B, Okezie O, Thomas AM, *et al.* **Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **45**:269–273.
10. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. **Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects**. *Arch Intern Med* 2002; **162**:355.
11. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. **Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz**. *AIDS* 2002; **16**:299–300.
12. Food and Drug Administration. Supplement: safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy: update May 24, 2010. http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGLSaFetyTox_Sup.pdf. [Accessed 4 February 2011]
13. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf. [Accessed 11 May 2011]
14. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, *et al.* **Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers**. *Br J Clin Pharmacol* 1998; **46**:111–116.
15. Kibuuka H, Guwatudde D, Kimutai R, Maganga L, Maboko L, Wanyama C, *et al.* **Contraceptive use in women enrolled into preventive HIV vaccine trials: experience from a phase I/II trial in east Africa**. *PLoS One* 2009; **4**:e5164.

16. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13:123–132.
17. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR 3rd, Losina E, Weinstein MC, Craven DE, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. *JAMA* 1998; 279:130–136.
18. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings: the case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006; 355:1141–1153.
19. Losina E, Toure H, Uhler LM, Anglaret X, Paltiel AD, Balestre E, et al. Cost-effectiveness of preventing loss to follow-up in HIV treatment programs: a Cote d'Ivoire appraisal. *PLoS Med* 2009; 6:e1000173.
20. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:356–364.
21. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344:824–831.
22. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946–954.
23. Losina E, Anglaret X, Yazdanpanah Y, Wang B, Toure S, Seage GR 3rd, et al. Impact of opportunistic diseases on chronic mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *S Afr Med J* 2006; 96:526–529.
24. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367:1981–1989.
25. Minga A, Danel C, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, Coulibaly A, et al. Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ* 2007; 85:116–123.
26. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10 000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008; 22:873–882.
27. Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asiimwe F, Were W, Mermin J, et al. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:456–462.
28. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825–829.
29. Ekouevi DK, Coffie PA, Ouattara E, Moh R, Amani-Bosse C, Messou E, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the teDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:183–187.
30. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 July 2009. Wilmington, North Carolina: Registry Coordinating Center; 2009. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. [Accessed 13 May 2011]
31. Bera E, McCausland K, Nonkwelo R, Mgodlwa B, Chacko S, Majeke B. Birth defects following exposure to efavirenz-based antiretroviral therapy during pregnancy: a study at a regional South African hospital. *AIDS* 2010; 24:283–289.
32. Brou H, Viho I, Djohan G, Ekouevi DK, Zanou B, Leroy V, et al. Contraceptive use and incidence of pregnancy among women after HIV testing in Abidjan, Ivory Coast. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009; 57:77–86.
33. Loko MA, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Gabillard D, Leroy V, Anglaret X. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. *AIDS* 2005; 19:443–445.
34. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363:1253–1263.
35. Wester CW, Thomas AM, Bussmann H, Moyo S, Makhema JM, Gaolathe T, et al. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor outcomes among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana. *AIDS* 2010; 24 (Suppl 1):S27–S36.
36. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Gallant JE, Chaisson RE, Regensberg L, et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in southern African adults. *AIDS* 2008; 22:2117–2125.
37. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002; 3:296–303.
38. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002; 185:1062–1069.
39. Boule A, Van Cutsem G, Hilderbrand K, Cragg C, Abrahams M, Mathee S, et al. Seven-year experience of a primary care antiretroviral treatment programme in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2010; 24:563–572.
40. Copeland GE, Kirby RS. Using birth defects registry data to evaluate infant and childhood mortality associated with birth defects: an alternative to traditional mortality assessment using underlying cause of death statistics. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:792–797.
41. Duke CW, Alverson CJ, Correa A. Fetal death certificates as a source of surveillance data for stillbirths with birth defects. *Public Health Rep* 2007; 122:664–669.
42. Fisman S, Wolf L. The handicapped child: psychological effects of parental, marital, and sibling relationships. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14:199–217.
43. Lawoko S, Soares JJ. Quality of life among parents of children with congenital heart disease, parents of children with other diseases and parents of healthy children. *Qual Life Res* 2003; 12:655–666.
44. Monasch R, Boerma JT. Orphanhood and childcare patterns in sub-Saharan Africa: an analysis of national surveys from 40 countries. *AIDS* 2004; 18 (Suppl 2):S55–S65.
45. Ng'weshemi J, Urassa M, Isingo R, Mwaluko G, Ngalula J, Boerma T, et al. HIV impact on mother and child mortality in rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:393–404.

4.2.2 Introduction des traitements de 3^{ème} ligne chez les adultes en échec

4.2.2.1 Situation du problème

Selon l’OMS, le nombre de personnes sous traitement est passé de 3.9 millions à 5.1 millions en Afrique sub-saharienne entre 2009 et 2010, soit une augmentation de plus de 23% en un an et une multiplication d’un facteur 17 en 5 ans (3). La proportion de personnes éligibles au traitement et le recevant effectivement est actuellement estimée à 47 %, ce qui illustre l’ampleur des efforts qu’il reste encore à faire (3).

Dans ce contexte de montée en puissance des traitements ARV dans des pays à ressources faibles où les infrastructures de soins sont limitées, des craintes concernant les risques d’échec et de diffusion incontrôlées de résistances ont été exprimées très tôt. Mais des études ont rapidement montré que le niveau d’observance au traitement pouvait être aussi bon en Afrique sub-saharienne qu’ailleurs, même si le niveau de rétention dans les soins y était par contre moins bon (430-431). En termes d’incidence d’apparition des résistances secondaires sous traitement ARV, cela donne des chiffres tout à fait comparables en Afrique à ce qu’on connaît dans les pays industrialisés (393-394, 432-437). Le problème de la mauvaise observance qui conduit à l’échec, puis aux résistances n’est donc pas un problème spécifique à l’Afrique subsaharienne (274, 438-439).

Toutefois, ce qui est spécifique, c’est le contexte défavorisé, qui induit deux phénomènes : (i) un déficit en outils de monitoring virologiques, qui conduit à un diagnostic plus tardif de l’échec virologique, avec comme corollaire un risque de décès ou d’accumulation de résistances ; et (ii) un accès plus difficile aux médicaments de deuxième ou troisième ligne, plus chers que les médicaments de première ligne. Ceci conduit à une difficulté à passer d’une ligne à une autre lorsque l’échec est diagnostiqué (396, 434, 440-445).

Dans ce contexte, il existe une littérature de plus en plus abondante sur l’échec de la première ligne, sa fréquence et sa difficulté de diagnostic dans différents contextes de monitoring (accès à la mesure des CD4, accès à la mesure de charge virale), et sur les efforts à accomplir au niveau du renforcement de l’adhérence et d’amélioration de l’accès à la mesure de la charge virale (435, 443, 446-448). Il existe par contre beaucoup moins d’études publiées sur les régimes de seconde ligne, et aucun article n’a encore jamais rapporté d’expérience de traitements de troisième ligne en Afrique (433, 443, 449-452). Au niveau des recommandations internationales, notamment de l’OMS, on retrouve la confirmation du fait que si l’échec de la première ligne et l’accès à la seconde ligne sont des sujets très importants, l’accès à la troisième ligne de traitement n’est actuellement pas une préoccupation prioritaire (3, 392, 396).

Nous avons pourtant choisi de nous intéresser au sujet de l’échec de la seconde ligne pour plusieurs raisons :

- même dans l’hypothèse où des mesures de renforcement de l’adhérence seraient maximales et où le monitoring virologique deviendrait largement accessible, des échecs continueront à survenir et les besoins en traitements de seconde, puis de troisième ligne augmenteront de façon rapide dans les années qui viennent. Ceci, de façon proportionnelle au nombre de personnes, sous traitement et au vieillissement de la population traitée ; le problème de l’échec de la seconde ligne, et de l’accès aux troisièmes lignes, doit donc être anticipé ;
- s’intéresser à la façon de gérer l’échec de seconde ligne amène à poser plusieurs questions, qui incluent non seulement l’accès aux médicaments de troisième ligne, mais aussi de la place des mesures de renforcement de l’adhérence, de l’importance du

contexte de monitoring biologique, et même de la transmission du VIH par les personnes qui sont en échec de traitement.

Ceci permet donc non seulement de s'intéresser à des traitements qui deviendront nécessaires dans le futur, mais aussi à la façon d'insérer ces nouveaux traitements dans les soins de la façon la plus cohérente possible.

Nous avons donc réalisé une analyse d'efficacité et de coût-efficacité de la prise en charge de l'échec du traitement ARV de seconde ligne en Côte d'Ivoire. L'objectif principal de cette analyse était de chercher dans quelles conditions l'introduction des médicaments de troisième ligne en Côte d'Ivoire, pourrait se révéler efficace et coût-efficace. Dans cette analyse, le critère de jugement clinique (survie à 10 ans) était d'importance équivalente au critère de jugement économique (rapport coût-efficacité). Nous y avons également joint un critère intéressant la population générale, la transmission du VIH.

Les résultats de cette analyse ont fait l'objet d'un manuscrit, reproduit en pages 88 à 114.

4.2.2.2 Clinical impact and cost-effectiveness of making third-line ART available in sub-Saharan Africa: A model-based analysis in Côte d'Ivoire. Ouattara et al. *Article Soumis*

Clinical impact and cost-effectiveness of making third-line ART available in sub-Saharan Africa: A model-based analysis in Côte d'Ivoire

Eric Ouattara, Eric Ross, Yazdan Yazdanpanah, Angela Y. Wong, Marion Robine, Elena Losina, Raoul Moh, Rochelle P. Walensky, Christine Danel, A. David Paltiel, Serge P. Eholié, Kenneth A. Freedberg, Xavier Anglaret

From Univ. Bordeaux, ISPED, Bordeaux, France (XA, EO, CD) ; INSERM, Centre INSERM U897, Bordeaux, France (XA, EO, CD); Programme PAC-CI/ANRS research site, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (XA, EO, CD, RM); the Divisions of Infectious Disease (RPW, KAF) and General Medicine (RPW, EL, ER, MR, KAF, AYW), and the Medical Practise Evaluation Center, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital; the Division of Infectious Disease (RPW) and the Department of Orthopedics (EL), Brigham and Women's Hospital; the Harvard University Center for AIDS Research (RPW, KAF), Harvard Medical School (RPW, KAF); and the Departments of Biostatistics (EL) and Epidemiology (KAF), Boston University School of Public Health, all of Boston, MA, USA; Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (SE, RM); and the Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health (KAF), Boston, MA, USA. Department of Epidemiology and Public Health, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA (ADP).

Word count of abstract: 250 words

Word count of text: 3,681 words

Correspondence to:

Eric Ouattara, MD, MPH

Programme PACCI

CHU de Treichville

18 BP 1954

Abidjan 18, Côte d'Ivoire

Phone: +225 21 75 59 60

Fax: +225 21 24 90 69

Email: Eric.Ouattara@isped.u-bordeaux2.fr

Running Head: Third line ART in Côte d'Ivoire

Abstract

Background: In sub-Saharan Africa, HIV-infected adults who fail 2nd-line antiretroviral therapy (ART2) often do not have 3rd-line ART (ART3) available. We examined the clinical impact and cost-effectiveness of making ART3 available in Côte d'Ivoire.

Methods: We used the CEPAC microsimulation model to compare 4 strategies following observed ART2 failure: (1) Continue ART2 [C-ART2]; (2) Continue ART2 with an adherence reinforcement (AR) intervention [AR-ART2]; (3) Immediate switch to ART3 [IS-ART3]; and (4) Continue ART2 with adherence reinforcement, switching to ART3 in patients with persistent failure [AR-ART3]. ART2 consisted of a LPV/r-based ART and ART3 of 2 recycled NRTIs+RAL+DRV/r. AR involved 6 monthly adherence training sessions and weekly SMS reminders. Patients were monitored with biannual CD4 counts. HIV-1 viral load (VL) was used to confirm virologic failure in those with immunologic failure. Following AR, a repeat VL was done in AR-ART3; only patients without substantial decrease in VL were switched to ART3. Annual cost of drugs was \$528 (ART2) and \$1968 (ART3). Six-month virologic suppression was 80% for ART3 and 30% for AR. Main outcomes were 10-year survival, and lifetime incremental cost effectiveness ratios [ICERs] in \$/year of life saved [YLS]. In sensitivity analysis, we varied inputs widely. ICERs below 3 x the country per capita GDP (\$1195) were defined as 'cost-effective'; those below 1 x GDP as 'very cost-effective';

Results: 10-year survival was 5.4% with C-ART2, 18.1% with AR-ART2 and 36.3% with AR-ART3. AR-ART3 was very cost-effective (\$1100/YLS) compared to C-ART2. AR-ART3 was cost-effective (\$3500/YLS) compared to AR-ART2, and became very cost-effective if the annual cost of ART3 decreased by 60%. Compared to AR-ART3, IS-ART3 increased costs substantially and decreased long-term survival. Results were most sensitive to the costs and efficacy of ART3, and were similar if viral load was available and used for routine monitoring.

Conclusion: Use of 3rd line ART in Côte d'Ivoire improves survival; the addition of an adherence reinforcement before switching to 3rd line provides the greatest long-term survival benefits and is cost-effective. Further 60% reductions in the price of 3rd-line agents would make the AR-ART3 strategy very cost-effective.

(Current word count: 341)

Introduction

The World Health Organization (WHO) recommends the use of non nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)-based regimens as first-line, and protease inhibitors (PI)-based regimens as second-line antiretroviral therapy (ART) (453). NNRTI have a low genetic barrier, which may lead to resistance to this type of drug and to the associated nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in patients with incomplete adherence (394, 432, 436, 441, 454-456). In sub-Saharan Africa, most virologic failures are diagnosed too late because viral load tests are rarely available and cannot be used for treatment monitoring. Moreover, because the mean price of second-line regimens is three times as high as that of first-line ones, a limited percentage of patients who are diagnosed as failing first-line currently have access to second-line regimens (396, 443). A delayed regimen switch or the absence of a regimen switch in patients who fail leads to accrued resistance (394, 432, 436, 441, 454-456). As a result, poor access to monitoring test and/or to alternative drugs may lead not only to the increase mortality in HIV-infected patients but also to the spread of resistant viruses in the population.

Therefore, there is an urgent need to improve access to better laboratory monitoring, to reinforce adherence, and to make second-line drugs more widely available (457-459).

While the international community deals with these priorities, another issue is already emerging: what can be done to treat patients who fail second-line ART? (396, 451, 460-461) Of course, improving adherence and scaling-up access to viral load monitoring will help prevent second-line failure, as it would for first-line. However, even in the best conditions of care, some patients will still fail second-line. They will have to be taken care of, otherwise they will transmit HIV - and, in some occasions, pass on resistant viruses -, and then die.

Anticipating the best way to deal with patients who fail second-line ART requires taking into consideration two aspects of the problem.

First, providers have to make sure that people diagnosed as failing second-line harbor viruses that are resistant to their current regimen and thus really need to switch to a third-line regimen. This, in settings where resistance tests are not available, may require standardizing the use of adherence reinforcement strategies as a measure to distinguish people who will resuppress their viral load from those who will still fail even after one made sure they correctly took their drugs (288, 290, 430, 462).

Second, in a particular setting, the conditions under which providing third-line drugs to patients who really need it is cost-effective need to be established, so that public health authorities can consider implementing this intervention. This requires taking into consideration not only the cost of the drugs but also the efficacy of the intervention under different conditions of monitoring.

In this study, we examined the clinical impact and cost-effectiveness of making third-line ART available in Côte d'Ivoire.

Methods

Analysis overview

We used the Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC)-International model (373, 386, 390, 463) to answer the following questions:

What are the likely long-term, patient-level and population-level benefits associated with reinforcing second-line adherence and/or making third-line ART available in the population of HIV-infected patients diagnosed as failing second-line ART in Côte d'Ivoire?

What would be the conditions under which providing these patients with a third-line ART could become cost-effective according to international standards?

To address the first question, we simulated a cohort of HIV-infected adults failing second-line in Côte d'Ivoire, and we compared projected outcome according to the availability/unavailability of third-line drugs and to the implementation/non implementation of a systematic "adherence test" phase before switching within the country program. Outcomes were 10-year cumulative mortality and incremental cost-effectiveness ratio.

To address the second question, we conducted extensive sensitivity analyses to identify the combinations of parameters that would lead to the incremental cost effectiveness ratio (ICER) of the best strategy - as identified during the first step - to decrease below 3 x the per capita GDP of Côte d'Ivoire.

Model description

The CEPAC-International model is a state-transition, first-order Monte Carlo simulation model of HIV infection incorporating natural history, disease progression, and treatment (373, 386, 390, 463). The model divides HIV infection into health states. Simulated patients are randomly selected from an initial distribution of age, CD4 count, and HIV RNA level, and transition monthly to different health states. The model tracks the clinical course of simulated HIV-infected patients on a monthly basis from the time of entry into the model until death. In the absence of successful ART, patients' CD4 counts decline at a rate determined by their HIV RNA level(464). Current CD4 count determines the risk of developing an HIV-related disease or dying from HIV infection.(53) The timing of ART initiation is user-specified and based on current CD4 count and/or WHO clinical stage. ART decreases morbidity and mortality indirectly by means of HIV RNA suppression and CD4 count increase, and directly by reducing the incidence of HIV-related morbidity(364, 465-466). Upon ART initiation, patients have a regimen-specific early probability of HIV RNA suppression and an associated increase in CD4 count. With suppressive ART, they have a later monthly risk of virologic ART failure (related to poor adherence and/or resistance). Switching from first-line to further lines of ART may be determined by clinical, immunologic or virologic criteria, or a combination thereof (444). When the ART switching criteria are met, a patient switches to the next sequential ART regimen until all defined sequential regimen options are exhausted. Monitoring can be clinical only (visits), or clinical with CD4 tests and/or HIV RNA tests. At any time, a patient in the model may withdraw from care, at a rate defined by the user. Those patients may return to care upon the occurrence of a severe HIV-related opportunistic disease. More details of the model structure can be found in previously published paper (373, 386, 390, 463) and on the CEPAC website (<http://web2.research.partners.org/CEPAC>).

Strategies

In patients diagnosed as failing second-line, we compared four strategies (figure 1): (1) Continue second-line ART [C-ART2]; (2) Continue second-line ART with an adherence reinforcement test phase [AR-ART2]; (3) Immediate switch to third-line ART upon second-line failure [IS-ART3]; and (4) Continue second-line ART with an adherence reinforcement test phase, and either continue second-line in patients who successfully resuppress or initiate third-line ART in patients who still fail [AR-ART3]. The adherence reinforcement test phase consisted of a six-month period during which patients were seen every month for counseling and educational training on adherence, and had weekly phone and/or SMS contacts with social workers in the interval. At the end of the six-month period, a repeat viral load test was done. In strategy 4, patients who had a significant decrease ($>2 \log_{10}$ copies/ml) in plasma viral load and/or reached an undetectable viral load level at the end of the adherence test phase were maintained on second-line, while the other patients were switched to third-line.

Inputs

Inputs on natural history of HIV disease, CD4-specific rates of HIV-associated diseases, cotrimoxazole prophylaxis, attrition, direct medical costs with the exception of drug costs, first-line ART efficacy and tolerance were from published Côte d'Ivoire studies (279, 314, 390, 405, 435, 458, 467) (Table 1). Drug costs were from Medecins Sans Frontières (MSF) database (396). Inputs on second-line and third-line ART efficacy and tolerance were from the literature (447, 468). Direct non-medical costs and indirect costs were not included. All costs were expressed in 2011 US dollars (\$US).

In the base case analysis, we made the following assumptions based on the current national guidelines on ART in Côte d'Ivoire: (i) ART regimens were as follows: for first-line, a combination of zidovudine + lamivudine + efavirenz; for second-line, a combination of tenofovir + emtricitabine + lopinavir/ritonavir; and for third-line, a combination of two recycled NRTI + raltegravir + darunavir/ritonavir (453, 468); (ii) patients on ART were routinely monitored with biannual CD4 counts; viral load testing was available, but only used to confirm virologic failure in patients with immunologic failure; (iii) the criteria for documenting 1st-line or 2nd-line ART failure were: immunological or clinical failure (a 50% decrease from peak CD4 count, a return to CD4 count nadir, a CD4 count $\leq 100/\mu\text{L}$, or the occurrence of a WHO stage III or IV disease after at least 12 months on ART)(444), and further confirmation of virological failure by a viral load test >1000 copies/ml; (iv) some patients with detectable viral load on second-line had no resistance to lopinavir/ritonavir, and could reach viral load undetectability whenever they adhered to the adherence test phase procedures (436). Therefore, the efficacy of the six-month "adherence test" phase was estimated as the percentage of patients with no resistance to lopinavir/ritonavir multiplied by the percentage of patients reaching sufficient adherence level(288, 290). In the base case analysis, we assumed that 50% of the 60% of patients with no resistance to lopinavir/ritonavir would reach undetectability or significant decrease in plasma viral load at the end of the adherence test phase (290, 436).

Main outcomes

For the present analysis, all projections of outcomes started at the time of observed failure of second line. There were two groups of main outcomes: clinical and economical. These outcomes were direct model outputs.

Clinical outcomes were the cumulative percentage of persons alive 10 years after second-line ART failure, and the mean life expectancy.

The economical outcomes were the cost and the cost-effectiveness ratio, as given by the model; and the incremental cost effectiveness ratio (ICER). The ICER was computed by ordering the strategies by increasing cost, and comparing each strategy to the next, less costly, non-dominated strategy (363, 469). Dominated strategies were those that were less effective and more costly than another strategy (strongly DOMINATED, upper-case letters) or less costly but incrementally less cost-effective than a more effective strategy (weakly dominated, lower-case letters) (368). All costs were discounted at an annual rate of 3% (363, 469).

A strategy was considered cost-effective if its ICER was less than 3 times the Gross Domestic Product (GDP) *per capita* of Côte d'Ivoire and very cost effective if its ICER was less than 1 time the GDP *per capita* (470). The 2011 Côte d'Ivoire per capita GDP was \$US 1,195 (<http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>, accessed October 4, 2012).

Secondary outcomes

Controlling viral load in a patient failing second-line has not only implications for the patient in terms of survival, but also implications for the entire population in terms of HIV transmission (268). The CEPAC model is suitable for projecting disease progression, simulating cohorts of HIV-infected patients, and estimating individual-level clinical and economic outcomes. Its primary goal is not to estimate the dynamic of the epidemic in the entire population. However, for each patient simulated, the model output updated viral load levels over time. As viral load level is a key factor for the risk of HIV transmission, we derived the overall number of HIV secondary cases that could result from patients in cohorts by multiplying the VL strata-specific risk of transmission by the number of patients in the corresponding strata (471).

The cumulative number of HIV secondary cases 10 years after second-line ART failure was defined as the number of HIV-negative people that would become HIV-infected due to the transmission of the virus by a patient who had failed second-line. The number of HIV secondary cases during a given one-month period was estimated by multiplying the HIV transmission rate for a level of plasma HIV RNA, as published in the literature (471), by the corresponding number of persons at this level of plasma HIV RNA at the end of this month, as given by the model. The number of secondary cases at 10 years was calculated as the sum of the monthly cases.

The percentage of HIV secondary cases averted was defined as the ratio of cumulative number of HIV secondary cases in strategy AR-ART2, IS-ART3 and AR-ART3 4 to the cumulative number of HIV secondary cases in strategy C-ART2.

Analytic steps

The analysis consisted of four stages.

The first stage—was the initialization phase. In this stage, we used standard inputs and assumptions as defined above to simulate a cohort of 100,000 adults who started first-line ART in Côte d’Ivoire. Using these inputs, we asked the model to give us the characteristics of patients who would access second-line ART and then fail, at the time when second-line ART failure was actually diagnosed by the model, according to the country definitions of failure and to the country monitoring procedures (observed second-line failure).

The second stage was the base case analysis. In this stage, we simulated four cohorts of 100,000 patients with observed second-line failure. For this analysis, “baseline” was the time when second-line failure was diagnosed. Patients’ baseline characteristics were obtained at the end of the initialization phase. They were the same for all four cohorts. Using these characteristics and inputs regarding the efficacy, toxicity and cost of second-line and third-line ART, we gathered the model outputs for each of the four strategies.

The third stage included the context analyses.

In this stage, we first examined whether the results of the base case analysis were robust in two different contexts of monitoring: settings where viral load was not available but in which CD4 count could be routinely measured, and settings where viral load was available enough to be used in routine. For these analyses, specific initialization runs were done, in order to get the characteristics of patients failing second-line in different contexts of monitoring.

The fourth stage consisted of the sensitivity analyses.

In one-way sensitivity analyses, we varied all major parameters in the model to examine at which point the strategy considered to be the more cost-effective in the base case analysis could reach the international standard for being cost-effective or very cost-effective. These included patient and regimen characteristics (age, pre-ART CD4 count, efficacy and drug discontinuation rates for first, second and third regimens, drug price), as well as program characteristics (interval between clinic visits, interval between CD4 counts, rate of lost-to-follow-up). One-way sensitivity analyses were either confidence interval or extreme case range analyses, according to the confidence intervals or extreme values found in the literature. Finally, we included all highly-sensitive variables in two-way sensitive analyses.

Results

Initialization phase: characteristics at observed second-line failure

In a population of HIV-infected adults, 74% women, who started ART at a mean of 154 CD4/mm³, and who were monitored with biannual CD4 count and viral load in confirmation, the model outputs for the characteristics of patients at the time of the diagnosis of second-line ART failure were the following: mean time from ART initiation to observed second-line failure was 10.2 years, mean age at observed second-line failure 43.76 years, and mean CD4 count at observed second -line failure 210/mm³. Because viral load was systematically used for failure confirmation, all patients diagnosed as failing second line had true virologic failure.

Base case analysis: outcomes after observed second-line failure

Compared to C-ART2, AR-ART2 increased the 10-year survival from 5.4% to 18.1%, with an ICER of \$1,100/YLS (table 2). Compared to AR-ART2, adding AR-ART3 further increased

10-year survival to 36.3%, and had an ICER of \$3,400/YLS. Compared to AR-ART3, I-ART3 increased 2-year survival, but increased lifetime costs, and decreased 10-year survival and life expectancy. The cross-over between survival curves for IC-ART3 and AR-ART3 occurred at 6 years (Appendix 1).

With ART-2, the estimated absolute number of HIV-secondary cases 10 years after observed second-line failure was 10,660. Compared to C-ART2, AR-ART2 and AR-ART3 could decrease 10-year HIV transmission by 7.0% and 23.1%, respectively.

Context analysis: outcomes in settings with different contexts of monitoring

In different contexts of laboratory monitoring, the characteristics of patients at the time of observed second-line ART failure were different than that reported in the base case analysis.

In a context where viral load was not available and where patients were monitored with biannual CD4 count, mean time from ART initiation to observed second-line failure was 10.2 years, mean age at observed second-line failure 43.78 years, and mean CD4 count at observed second -line failure 210/mm³. Because viral load was not available for failure confirmation, 41.4% of patients diagnosed as failing second line had false virologic failure, therefore having an undetectable viral load even though they met the criteria for immunological failure. In a context where viral load was used for routine biannual monitoring, mean time from ART initiation to observed second-line failure was 7.5 years, mean age at observed second -line failure 41 years, and mean CD4 count at observed second -line failure 473/mm³. Because viral load was available for failure confirmation, 100% of patients diagnosed as failing second line had true virologic failure.

In both contexts, the conclusions regarding the comparisons between strategies were the same as above, though the differences in survival between C-ART2 and other strategies were lower. In the context of CD4 monitoring, this difference was due to patients with false virologic failure who continued to benefit from ART-2. In the context with routine VL monitoring, this effect was seen because failure was documented at much higher CD4 counts than in the base case.

Sensitivity analyses

Figure 2 shows the results of one-way sensitivity analysis of main inputs for the three outcomes in a context of biannual CD4 count monitoring with viral load in confirmation.

The 10-year survival (figure 2A) was mostly sensitive to attrition, the efficacy of third-line ART, the efficacy of the adherence reinforcement test phase, and the interval between monitoring tests.

The 10-year HIV transmission (figure 2B) was mostly sensitive to the efficacy of third-line ART, attrition, the efficacy of the adherence reinforcement test phase, and the interval between monitoring tests.

Compared to AR-ART2, the ICER of AR-ART3 was mostly sensitive to the cost of third-line drugs, and to the efficacy of third-line regimens (figure 2C). AR-ART3 was cost-effective (ICER < 3x the Côte d'Ivoire GDP) if the annual cost of drugs decreased by 2% to \$1,930, and

very cost-effective (ICER < 1x the Côte d'Ivoire GDP) if the annual cost of drugs decreased by 40% to \$1,180.

Discussion

The issue of access to third-line ART bears individual-level clinical aspects and community-level cost-effectiveness aspects.

It is not surprising that access to third-line ART for patients with observed second-line failure provides great survival benefits. Our study suggests that combining access to third-line ART with a strategy including an intense adherence reinforcement phase, used as a tool to distinguish between patients who can still benefit from their current second-line regimen from those who truly need to switch to third-line ART, might provide even greater long-term survival benefits (Table 2). If a comparative clinical trial was done to confirm this, it should include a follow-up of at least 5 years, as in our analysis the ratio in survival between third-line ART with or without a previous adherence reinforcement phase crossed over five years after observed second-line failure (Appendix 1).

In settings where third-line drugs are not available, reinforcing adherence would be a very cost-effective intervention. Third-line drugs have been available in Côte d'Ivoire for a limited number of patients for the past three years. If these drugs became widely available in the country, providing third-line to patients with persistent failure after adherence reinforcement would be cost-effective. With a 60% decrease in the price of drugs, it would become very cost-effective, according to WHO criteria.

The issues of adherence reinforcement, access to second-line and third-line regimens, and laboratory monitoring for patients on ART are closely related. Three factors make it complicated to decide when to switch from one line to another in sub-Saharan Africa. First, the poor availability of viral load tests for routine monitoring makes it difficult to document true failure, as immunologic criteria have a poor sensibility and specificity for the diagnosis of virologic failure (298). Second, even when virologic failure is documented, the lack of access to resistance tests makes it difficult to distinguish between patients with poor adherence and patients with actual resistance, thereby making the question of switching to further lines of drugs a trickier one (435, 447, 451). Third, the price of the drugs leads programs and health authorities to prioritize access to first-line, which in turn may discourage physicians in the field to document failure appropriately in the absence of further lines of drugs (396). What our study suggests is that improving access to third-line drugs, making viral load tests more available, and standardizing adherence interventions that could compensate for the non-availability of resistance tests are not incompatible choices. On the contrary, they could complement each other and be effective for the individual and cost-effective for the community.

Getting viral resuppression in a patient with detectable viral load also bears population-level benefits, such as prevention of HIV transmission (268). In our study, we derived indirect

estimates of the impact of adherence reinforcement and/or access to third-line ART on HIV transmission. We suggest that, in addition to providing individual survival benefits and to being cost-effective, making third-line ART available to patients who need it could substantially decrease the number of HIV secondary cases. Our model is designed to estimate cost-effectiveness ratios of interventions aiming at preventing the complications of HIV disease in HIV-infected patients, based on clinical outcomes and direct medical costs. Therefore, we did not include this transmission aspect in our cost-effectiveness analysis. However, taking into account the dynamic of the HIV infection in the population as well as indirect costs would likely strengthen our conclusion that third-line ART is cost-effective.

This analysis has several limitations. First, even though one-way and two-way sensitivity analysis allowed wide variation in parameter values, we did not consider all possible combinations of parameter variation in multi-way sensitivity analysis. Instead, we focused our two-way sensitivity analysis on the treatment parameters that we found to be most critical to driving the variation in main outcomes. Second, we used input data from different sources in Côte d'Ivoire. Even if the sensitivity analyses suggest that the major conclusions are robust to variation in these data estimates within plausible ranges, modelling never replace clinical studies.

In conclusion, our analysis suggests that associating third-line and adherence reinforcement in Côte d'Ivoire would provide great survival benefits and would be cost-effective. This would remain the case if viral load became available in routine for treatment monitoring. Further reductions in the price of third-line agents will strengthen these conclusions and make this proposed strategy very cost-effective.

CONTRIBUTORS

XA, EO, ER, YY and KAF designed the study. EO, ER, MR and AW performed the analysis. XA, EO and KAF interpreted the results, and drafted the report. All authors assisted with interpretation and revision of the report

Acknowledgments

This study was funded by the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS 12269), the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (R01 AI058736, K24 AI062476), and the Doris Duke Charitable Foundation.

The CEPAC-International Investigators include:

We extend our gratitude to the entire CEPAC-International team and investigators including:

Xavier Anglaret, Ingrid Bassett, Linda-Gail Bekker, Andrea Ciaranello, Christine Danel, Timothy Flanigan, Kenneth A. Freedberg, Sue J. Goldie, Nagalingeswaran Kumarasamy, Marc Lipsitch, Elena Losina, Neil A. Martinson, Kenneth Mayer, Eugene Messou, Eric Ouattara, A. David Paltiel, Stephen Resch, George R. Seage III, Soumya Swaminathan, Rochelle P. Walensky, Milton C. Weinstein, Robin Wood, Yazdan Yazdanpanah.

Conflicts of Interest Statement

All authors declare no conflicts of interest.

References

1. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf Accessed the May 12, 2011.
2. Dagnra AY, Vidal N, Mensah A, Patassi A, Aho K, Salou M, et al. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lome, Togo. *J Int AIDS Soc* 2011; 14:30.
3. El-Khatib Z, Ekstrom AM, Ledwaba J, Mohapi L, Laher F, Karstaedt A, et al. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. *AIDS* 2010; 24:1679-87.
4. Hamers RL, Sigaloff KC, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1660-9.
5. Hosseinipour MC, Kumwenda JJ, Weigel R, Brown LB, Mzinganjira D, Mhango B, et al. Second-line treatment in the Malawi antiretroviral programme: high early mortality, but good outcomes in survivors, despite extensive drug resistance at baseline. *HIV Med* 2010; 11:510-8.
6. Kagone TS, Hien H, Meda N, Diagbouga PS, Sawadogo A, Drabo J, et al. Characterization of HIV-1 genotypes and antiretroviral drug-resistance mutations among patients in Burkina Faso. *Pak J Biol Sci* 2011; 14:392-8.
7. Tebit DM, Sangare L, Makamtse A, Yameogo S, Somlare H, Bado G, et al. HIV drug resistance pattern among HAART-exposed patients with suboptimal virological response in Ouagadougou, Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:17-25.
8. Wallis CL, Mellors JW, Venter WD, Sanne I, Stevens W. Varied patterns of HIV-1 drug resistance on failing first-line antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:480-4.
9. Medecins Sans Frontières (MSF). Untangling the web of antiretroviral price reductions. 15th Edition – July 2012. Available at http://d2pd3b5abq75bb.cloudfront.net/2012/07/16/15/22/30/726/UTW_15_ENG_Jul2012_FINAL.pdf Accessed the 21 August, 2012.
10. Pujades-Rodriguez M, Balkan S, Arnould L, Brinkhof MA, Calmy A. Treatment failure and mortality factors in patients receiving second-line HIV therapy in resource-limited countries. *JAMA* 2010; 304:303-12.
11. World Health Organization (WHO). Global VIH/SIDA response . Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf, consulté le 16/09/2012).
12. April KT, Walji R. The state of research on complementary and alternative medicine in pediatric rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37:85-94.
13. Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clin Infect Dis* 2007; 44:128-34.

14. Levison JH, Orrell C, Losina E, Lu Z, Freedberg KA, Wood R. Early outcomes and the virological effect of delayed treatment switching to second-line therapy in an antiretroviral roll-out programme in South Africa. *Antivir Ther* 2011; 16:853-61.
15. Lorenzana SB, Hughes MD, Grinsztejn B, Collier AC, Luz PM, Freedberg KA, et al. Genotype assays and third-line ART in resource-limited settings: a simulation and cost-effectiveness analysis of a planned clinical trial. *AIDS* 2012; 26:1083-93.
16. Murphy RA, Sunpath H, Castilla C, Ebrahim S, Court R, Nguyen H, et al. Second-Line Antiretroviral Therapy: Long-Term Outcomes in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:158-63.
17. Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med* 2011; 8:e1000422.
18. Eholie SP, N'Dour C T, Cisse M, Bissagnene E, Girard PM. [Observance of antiretroviral treatments: African specificities]. *Med Mal Infect* 2006; 36:443-8.
19. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1838-45.
20. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 296:679-90.
21. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, et al. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther* 2012.
22. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344:824-31.
23. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings--the case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006; 355:1141-53.
24. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, Gabillard D, Walensky RP, Moh R, et al. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. *Antivir Ther* 2010; 15:351-61.
25. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
26. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and Non-AIDS Morbidity and Mortality Across the Spectrum of CD4 Cell Counts in HIV-Infected Adults Before Starting Antiretroviral Therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012; 54:714-23.
27. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E, et al. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2007; 12:543-51.

28. Seyler C, Messou E, Gabillard D, Inwoley A, Alioum A, Anglaret X. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1338-47.
29. Cole SR, Hernan MA, Margolick JB, Cohen MH, Robins JM. Marginal structural models for estimating the effect of highly active antiretroviral therapy initiation on CD4 cell count. *Am J Epidemiol* 2005; 162:471-8.
30. World Health Organization. Antiretroviral Therapy For HIV Infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach (2006 revision). Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>. 2006.
31. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:29-35.
32. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis* 2009; 199:66-76.
33. Messou E, Anglaret X, Duvignac J, Konan-N'dri E, Komena E, Gnokoro J, et al. Antiretroviral treatment changes in adults from Cote d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy. *AIDS* 2010; 24:93-9.
34. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:356-64.
35. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008; 22:873-82.
36. Murphy RA, Sunpath H, Lu Z, Chelin N, Losina E, Gordon M, et al. Outcomes after virologic failure of first-line ART in South Africa. *AIDS* 2010; 24:1007-12.
37. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1441-9.
38. Gold M. Panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Med Care* 1996; 34:DS197-9.
39. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276:1253-8.
40. Cantor SB, Ganiats TG. Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:517-22.
41. World Health Organization. CHOosing interventions that are cost-effective (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at: <http://www.who.int/choice/en/>. Accessed August 23, 2012.
42. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.

43. Attia KA, Eholie S, Messou E, Danel C, Polneau S, Chenal H, et al. Prevalence and virological profiles of hepatitis B infection in human immunodeficiency virus patients. *World J Hepatol* 2012; 4:218-23.
44. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, Eisen G, Rao T, Sankale JL, et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1283-90.
45. Danel C, Gabillard D, Inwoley A, Chaix ML, Toni TD, Moh R, et al. Medium-term probability of success of antiretroviral treatment after early warning signs of treatment failure in West African adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:783-93.
46. Kimmel AD, Weinstein MC, Anglaret X, Goldie SJ, Losina E, Yazdanpanah Y, et al. Laboratory monitoring to guide switching antiretroviral therapy in resource-limited settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:258-68.
47. Mocroft A, Phillips A, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370:407-13.
48. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, Phair JP, Detels R, Rinaldo C, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:168-75.
49. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41:361-72.
50. Valdez H, Connick E, Smith KY, Lederman MM, Bosch RJ, Kim RS, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *Aids* 2002; 16:1859-66.

Table 1. Main model input parameters

	Base case value	Ref	Sensitivity analysis	
			Range	Type
Sex, female, %	74%	32, 44	-	-
Pre-ART characteristics				
Age, mean (SD) years	33.6 (7.7)	35	[26 to 42]	CI
CD4, mean (SD) cells/ μ l	154 (102)	35	[52 to 256]	CI
Plasma HIV-1 RNA distribution	See footnote ⁽¹⁾	32, 44	-	-
ART efficacy and toxicity				
<i>First and second-line ART</i> ⁽²⁾				
HIV-1 RNA suppression at 6 months, %				
First-line	80.2	35	[50 to 90]	ExtrV
Second-line	70.2	37	[50 to 90]	ExtrV
Virologic failure after 6 months, per 100 PY ⁽³⁾	15.6	35	[0.5 to 1.5] x BCV	ExtrV
Monthly CD4 increase, mean (SD) cell/ μ l ⁽³⁾				
Between 0 and 2 months	77 (19)	35	[58-96]	CI
Between 3 and 60 months ⁽⁴⁾	4 (1)	35	-	-
Toxicity-related ART discontinuation, %				
First-line ART	0.1	34	[0 to 5]	ExtrV
Second-line ART	3.9	34	[0 to 10]	ExtrV
<i>6-months adherence reinforcement</i>				
HIV-1 RNA suppression at 6 months, % ⁽⁵⁾	35.5	7, 17	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
<i>Third-line ART</i> ⁽²⁾				
HIV-1 RNA suppression at 6 months, %				
	80	38	[50 to 90]	ExtrV
Virologic failure after 6 months, per 100 PY				
	9.8	38	[0.5 to 1.5] x BCV	ExtrV
Monthly CD4 increase, mean (SD) cell/ μ l ⁽³⁾				
Between 0 and 2 months	63 (16)	38	[47 to 79]	CI
Between 3 and 60 months ⁽⁴⁾	3 (1)	38	-	-
Toxicity-related ART discontinuation, %	0.97	38	[0 to 5]	ExtrV
Monitoring and follow-up				
Interval between clinic visits, months	3	ASMP	[1 to 6]	ExtrV
Interval between HIV ARN or CD4 tests, months	6	ASMP	[3 to 12]	ExtrV
Withdrawal from care, per 100 PY				
0 - 12 months	11	36	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
> 12 months	4	36	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
Costs, \$ US				
<i>Drugs, per month</i>				
First-line ART	13.8	9	-	-
Second-line ART	44	9	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
Third-line ART	164.1	9	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
<i>6-month adherence reinforcement</i> ⁽⁶⁾	124.96	ASMP	[0.5 to 1.5] x BCV	CI
<i>Laboratory monitoring, per test</i>				
CD4 test	28.3	46	0.5 x BCV	CI
HIV RNA test	98.6	46	0.5 x BCV	CI

Footnotes to Table 1

ART: antiretroviral therapy; PY: person-years; ASMP: assumption; UNP: unpublished; VL: plasma HIV-1 RNA viral load; SD: Standard deviation; BCV: base case value; CI: confidence interval; ExtrV: extreme values; Ref: references.

(1) Viral load distribution at baseline was as follows: 52.6% of the population had VL of more than 100,000 copies/mL; 21.8% had VL between 30,001 and 100,000 copies/mL; 13.1% had VL between 10,001 and 30,000 copies/mL; 5.5% had VL between 3,001 and 10,000 copies/mL; 3.1% had VL between 501 and 3,000 copies/mL; 3.9% of the population had VL below 501 copies/mL^{32,44};

(2) First-line ART was zidovudine + lamivudine + efavirenz; Second-line ART was tenofovir + emtricitabine + lopinavir/ritonavir; Third-line ART was 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors + raltegravir + darunavir/ritonavir + etravirine;

(3) Same for first-line and second-line

(4) In the base case analysis, we assumed that there was a plateau effect, with no CD4 count increase in patients on ART after 5 years of treatment;⁴⁵⁻⁴⁸. In sensitivity analysis, we assumed no plateau effect and a continued increase of CD4 (identical as between 3 and 60 months)

(5) We assumed that 60% patients failed second-line while harbouring a virus still sensitive to lopinavir/ritonavir,⁷ and that about 50% of these patients would reach virologic success after the adherence reinforcement phase¹⁷.

(6) The cost of a 6-month adherence reinforcement phase was estimated as the cost of 4 additional monthly visits

Table 2. Outcomes of different strategies of treatment in patients failing second-line antiretroviral therapy: base case analysis in settings using viral load testing for confirmation of immunological failure (1)

	Primary outcomes					Secondary outcome	
	Clinical			Economic		% cases averted at 2 years	% cases averted at 10 years
	% alive at 2 years	% alive at 10 years	Life Expect (months)	Lifetime cost (2010 USD)	Incremental cost-effectiveness Ratio (USD /YLS)		
C-ART : Continue second-line ART	72.3	5.4	47.1	4,580	0	-	-
AR-ART2 : Adherence reinforcement, continue second-line ART	78.3	18.1	64.3	6,130	1,100	-26.3%	-7.0%
AR-ART3 : Adherence reinforcement, third-line ART if failure persists	83.2	36.2	88.9	13,420	3,500	-40.8%	-23.1%
IS-ART3 : Immediate third-line ART	85.2	34.3	86.7	13,390	DOMINATE D	-59.6%	-25.1%

Footnotes to Table 2 >1000 copies/ml

ART: antiretroviral therapy

?: percentage

Cases averted: number of cases from secondary HIV transmission that were averted in strategies AR-ART2, AR-ART3, and IS-ART2, compared to C-ART2.

USD: US dollars

YLS: years of life saved

Life Expect: life expectancy

(1) In the base case analysis, we assumed that viral load testing was not routinely available but was used for confirming immunological failure. Patients who fulfilled criteria for immunological failure according to WHO ¹ had a viral load test. Only those who had a plasma viral load (patients with “true virologic failure”) were included in the analysis. All projections of outcomes started after virologic failure was confirmed.

Table 3. Outcomes of different strategies of treatment in patients failing second-line antiretroviral therapy: context analyses in settings where viral load tests are unavailable, and in settings where viral load tests are used in routine.

	Primary outcomes				Secondary outcome
	Clinical		Economic		
	% alive at 10 years	Life expect (months)	Lifetime cost (2010 USD)	Incremental cost- effectiveness Ratio (\$US /YLS)	
Routine CD4, viral load unavailable (1)					
C-ART : Continue second-line ART	21.4%	68.3	6,141	0	-
AR-ART2 : Adherence reinforcement, continue second-line ART	28.8%	78.8	7,131	1131	-4.3%
AR-ART3 : Adherence reinforcement, third-line ART if failure persists	41.4%	96.8	12,826	3788	-18.7%
IS-ART3 : Immediate third-line ART	35.2%	87.9	15,902	DOMINATED	-17.7%
Routine CD4 and routine viral load (2)					
C-ART : Continue second-line ART	27.0%	78.5	7,915	0	-
AR-ART2 : Adherence reinforcement, continue second-line ART	38.9%	94.2	9,348	1106	-11.8%
AR-ART3 : Adherence reinforcement, third-line ART if failure persists	55.9%	118.8	18,571	4434	-36.7%
IS-ART3 : Immediate third-line ART	53.7%	114.9	20,337	DOMINATED	-32.0%

Footnotes to Table 3

S1: strategy 1.

All projections start after the diagnosis of second-line failure

ART: antiretroviral therapy

‰: percentage

Cases averted: number of cases from secondary HIV transmission that were averted in strategies AR-ART2, AR-ART3, and IS-ART2, compared to C-ART2.

USD: US dollars

YLS: years of life saved

Life Expect: Life expectancy

(1) **Routine CD4, viral load unavailable:** In these settings we assumed that viral load testing was not available, and that a CD4 count was done every six months. Second-line failure was diagnosed according to WHO criteria for immunological failure¹. All patients diagnosed with immunological failure were included in the analysis. All projections of outcomes started when immunological failure was diagnosed. As immunological criteria are poorly predictive of virological failure, only 58.6% of patients included in analysis had true virologic failure (ie. a plasma viral load >1000 copies/ml) and 41.4% had no virologic failure⁴⁹.

(2) **Routine CD4 and routine viral load:** In these settings we assumed that CD4 count and viral load testing were routinely done every six months. Second-line failure was diagnosed as a plasma viral load >1000 copies/ml⁴⁹. All patients diagnosed with virologic failure were included in the analysis. All projections of outcomes started after virologic failure was confirmed.

List of Figures

Figure 1: Study profile

Figure 2: Outcomes of the strategy consisting in reinforcing adherence and giving third-line antiretroviral therapy to patients in whom failure persists: One-way sensitivity analyses Tornado diagrams

Figure 2A: 10-year survival

Figure 2B: 10-year percentage of cases of HIV transmission averted

Figure 2C: Incremental cost-effectiveness ratio

Legend to figure 2A-2C

BCV: base case value

ART: antiretroviral treatment

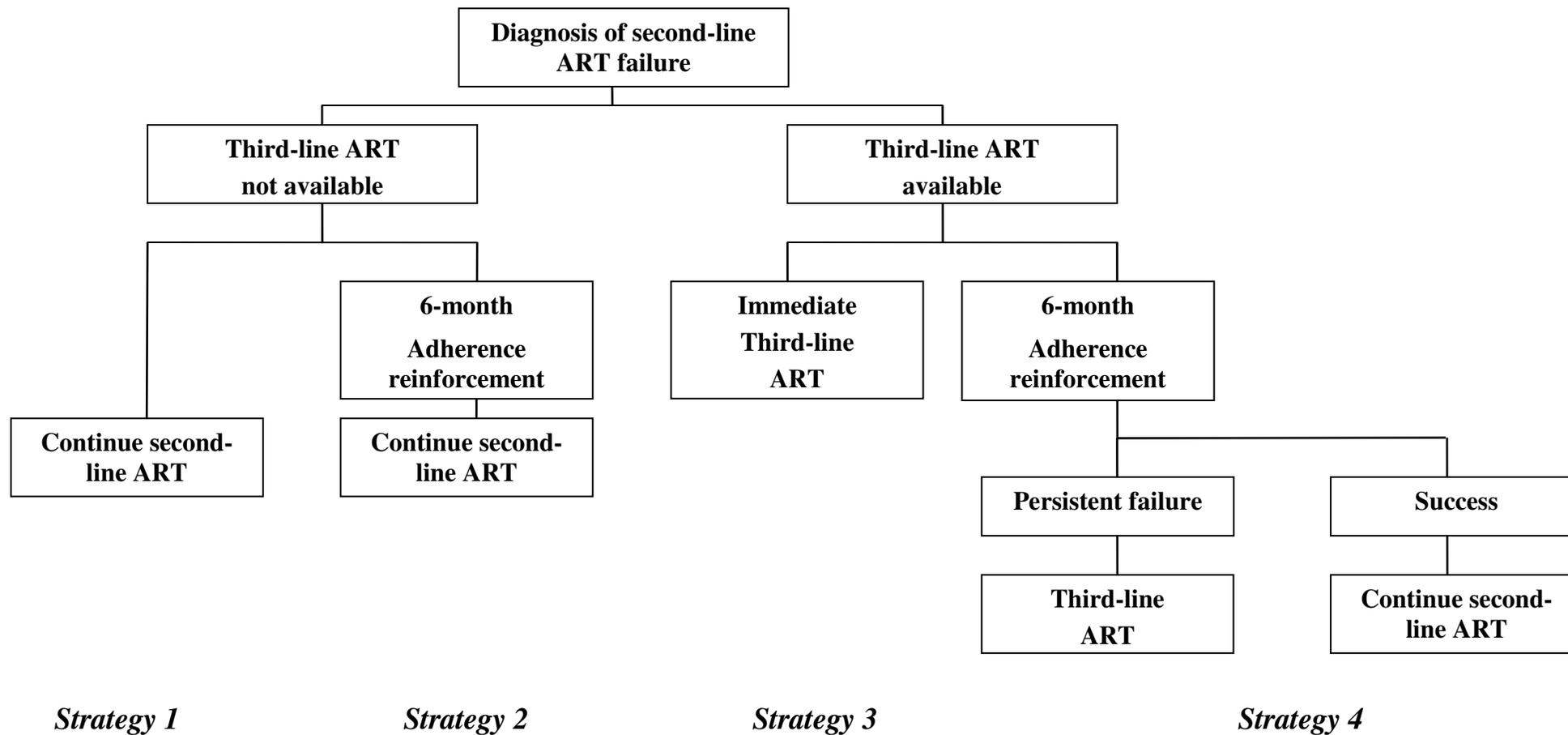


Figure 1: Study profile

Figure 2A: 10-year survival

10- years survival tornado

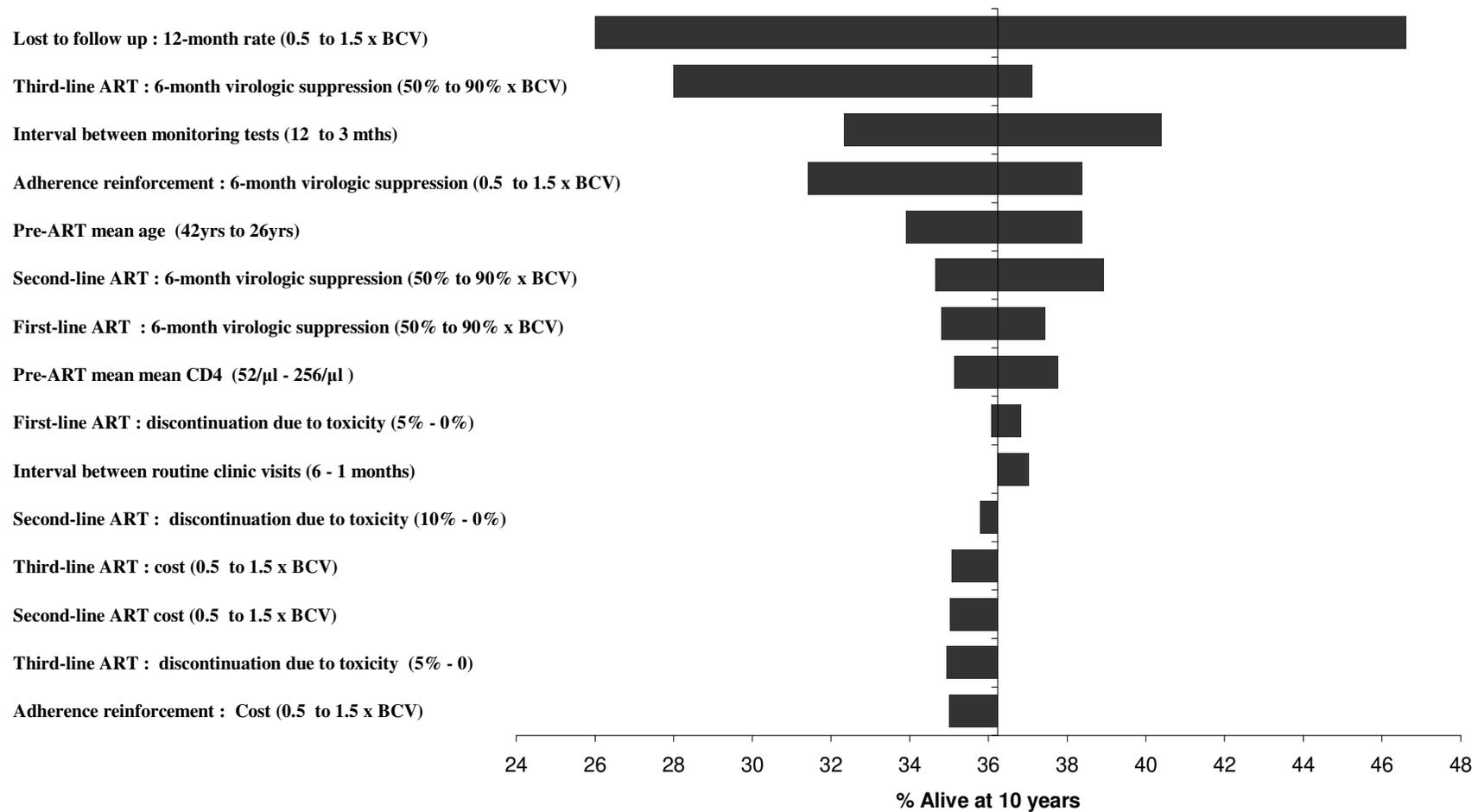


Figure 2B: 10-year percentage of cases of HIV transmission averted

HIV secondary cases averted at 10 years

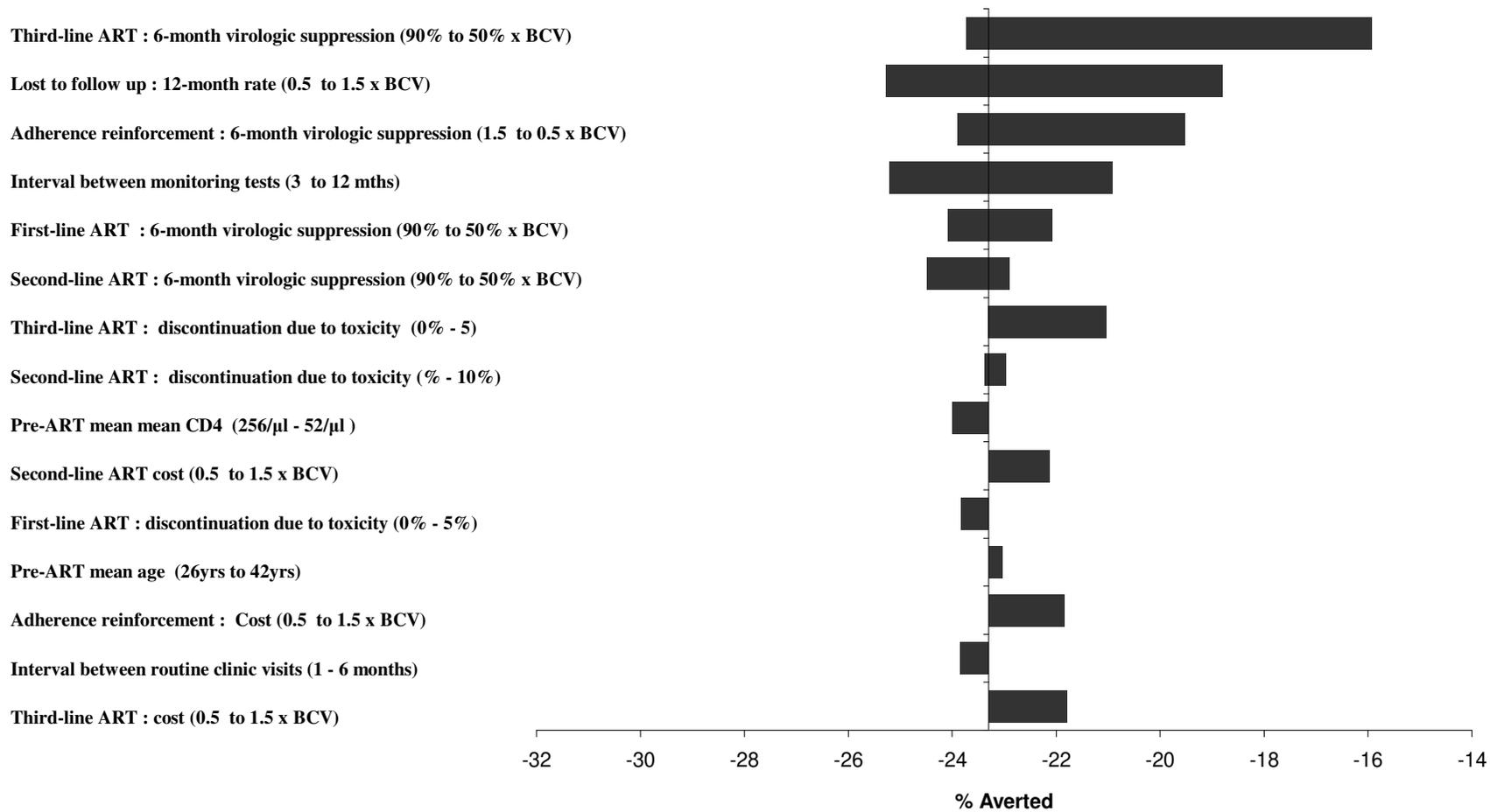
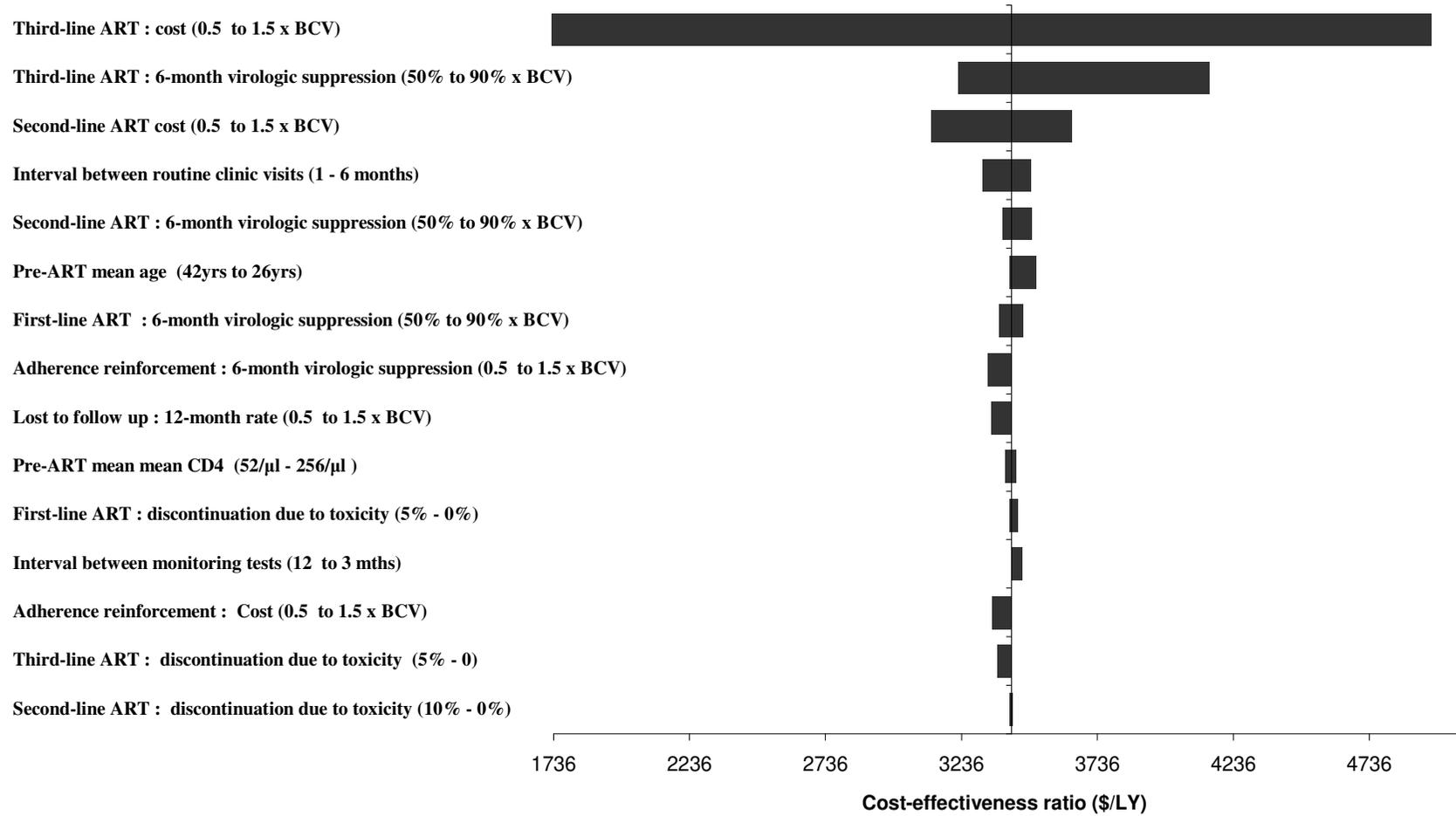


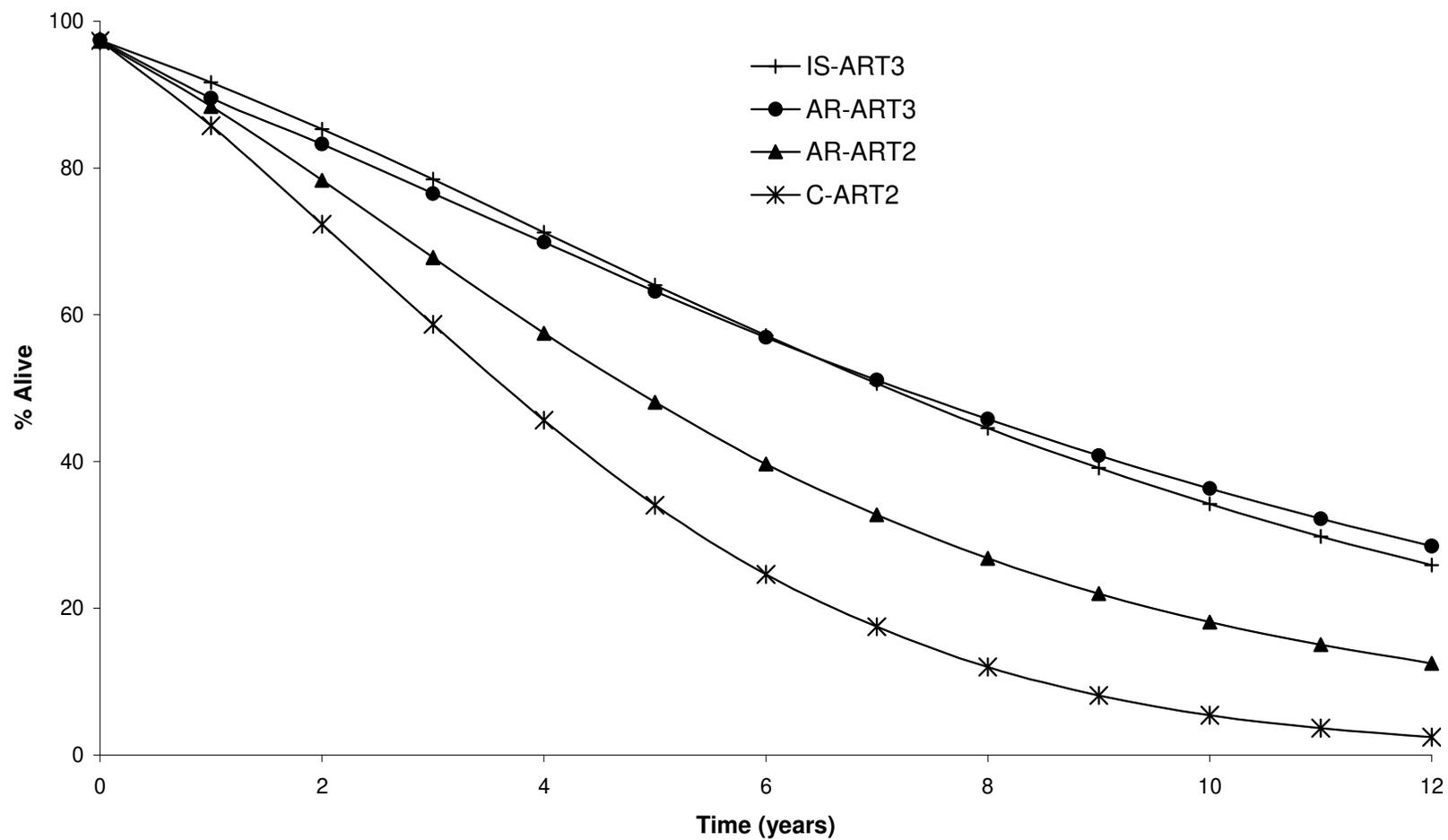
Figure 2C: Incremental cost-effectiveness ratio

Incremental cost-effectiveness ratio



Appendix 1: Cumulative survival over time

Cumulative survival



5 Discussion et perspectives

Beaucoup de questions se posent sur la prise en charge de l'adulte infecté par le VIH en Afrique subsaharienne. Toutes ne peuvent pas faire l'objet d'un essai clinique, et quand elles font l'objet d'essais dont le résultat est positif, il reste encore ensuite souvent beaucoup de questions à résoudre pour guider l'application des nouvelles interventions.

Nous proposons de définir en quatre groupes les situations dans lesquelles la modélisation peut aider la recherche clinique :

- (i) pour aider à la conception d'un essai clinique ;
- (ii) pour mettre en perspective les résultats d'essais cliniques, en les projetant à plus long terme ou dans différents contextes ;
- (iii) pour étudier une question pour laquelle un essai clinique n'est pas faisable ;
- (iv) pour stimuler la réflexion sur de nouvelles questions sur lesquelles il n'y a pas encore eu d'essai.

5.1 Les modèles comme outils d'aide à la conception et complément aux essais cliniques

Quand on conçoit un essai clinique en Afrique, on est plus souvent qu'ailleurs confronté à l'absence de données pour guider les hypothèses qui servent à calculer le nombre de personnes nécessaires et la durée de l'essai. On peut donc plus facilement se tromper dans ce calcul. On peut également sous-estimer l'importance d'un paramètre qui s'avèrera plus tard crucial dans le déroulement de l'essai et fera découvrir que l'essai ne pourra pas répondre à la question posée. On peut enfin manquer d'éléments pour décider en faveur de telle ou telle intervention à étudier quand les choix sont multiples et qu'on ne peut pas tout étudier à la fois. Modéliser une nouvelle intervention, en faisant varier les hypothèses sur les paramètres les moins bien documentés, pourrait donc aider à décider s'il est judicieux de faire un essai ou non, à faire le bon choix parmi les multiples stratégies possibles, à faire le bon calcul de sujets nécessaires et à décider de la bonne durée de l'essai.

La capacité des essais cliniques à pouvoir montrer l'effet d'interventions dépend des hypothèses initiales sur la différence entre interventions qui servent au calcul de la taille de l'échantillon et la durée du suivi. Cette différence est déterminée *a priori* à partir de données disponibles à la conception de l'essai et assumées constantes au cours du temps. Dans la réalité, plusieurs facteurs peuvent influencer cette différence (472-474). La modélisation peut permettre d'étudier l'influence de ces paramètres sur la capacité des essais à montrer des différences, et permettre d'adapter le calcul de la taille d'échantillon et la durée du suivi en conséquence (474).

A la suite des essais décevants sur le traitement des infections sexuellement transmissibles comme prévention de la contamination VIH en Ouganda (73-74), des études de modélisation à partir de données réelles ont montré que le traitement de masse des IST pourrait, en fait, avoir un effet transitoire à court terme (352, 475). Ces modèles montraient la sensibilité des résultats à l'ancienneté de l'infection, ainsi qu'à la différence en termes de proportion et couverture de l'infection entre groupe à haut et faible risque (475-476). La prise en compte de ces paramètres lors de la conception des essais aurait peut-être permis d'aboutir à un autre résultat.

5.2 Les modèles comme aide à l'application de résultats des essais cliniques

Les modèles peuvent être utilisés comme outils d'aide à l'application en population des résultats obtenus dans les essais cliniques en donnant une idée de l'efficacité à long terme (60, 352, 477), en identifiant les populations cibles (478-479), et en donnant une idée des coûts aux décideurs (480-481).

La modélisation a par exemple été utilisée sur les sujets suivants :

Préservatif

Les analyses de modélisation ont conforté l'application des résultats sur l'efficacité du préservatif obtenus par des études observationnelles en :

- montrant l'efficacité à long terme du préservatif fortement dépendant des comportements d'usage, même si sa faible fréquence d'utilisation gardait une certaine efficacité (482-487) ;
- évaluant l'impact de l'utilisation du préservatif dans des populations cibles à haut risque comme les travailleurs du sexe (486-487), ou les routiers (482, 487), ou sur l'incidence globale du VIH dans la population ;
- étudiant l'impact et les déterminants de l'efficacité du préservatif en association avec d'autres interventions de prévention, en mettant l'accent sur le formidable effet des interventions de prévention synergiques (482-484, 486-487).

Circoncision

Les modèles ont aidé à mieux comprendre l'impact à long terme de la circoncision en population générale, en étudiant les conséquences d'éventuels effets pervers comme une augmentation des comportements à risque (488-489), et son efficacité en combinaison avec les autres mesures de prévention (477). La modélisation a également permis d'évaluer le bénéfice de la circoncision chez les femmes qui persistait même en intégrant le sur-risque lors de rapports sexuels avant la cicatrisation (59).

Transmission du VIH de la mère à l'enfant

Les modèles en complément des essais cliniques ont aidé à l'application de leurs résultats en population générale, tout en tenant compte des réalités économiques et de la faisabilité dans le contexte subsaharien.

Cette aide portait sur les points suivants :

- l'application des résultats des essais, en montrant par des analyses coût-efficacité le bénéfice individuel et collectif de ces interventions (490-495) ;
- le choix optimal des interventions de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, ciblées ou de masse (490), parmi la grande variété de combinaisons de molécules et de durée d'administration, dans des contextes économiques différents (490, 492-493) ;
- la réflexion sur la question de l'allaitement de substitution ou l'allaitement exclusif de courte durée en Afrique subsaharienne (491, 494-495), en combinaison avec un traitement antirétroviral chez la mère et/ou l'enfant (491, 496) ;
- la performance des programmes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique subsaharienne, en identifiant les freins à leur effectivité comme le dépistage en cours de grossesse pour lequel un modèle en Afrique du Sud montrait le bénéfice d'un second test de dépistage réalisé entre 3 et 18 mois après le test initial (497) ;

- l'impact des recommandations OMS, en suggérant le bénéfice de l'option B des recommandations OMS 2010 (trithérapie chez la mère au cours de la grossesse et pendant l'allaitement) (498-499).

Exposition

La prophylaxie de pré-exposition (PreP) qui combine autant des questions cliniques (toxicité, résistances des ARV), épidémiologiques (transmission) qu'économique est une question adaptée à la modélisation. La mise en place des PreP en Afrique subsaharienne fait face principalement à 3 limites :

- l'accès incomplet au traitement ARV curatif reste la principale priorité, qui utilise la plus grande part des ressources nationales ou de bailleurs internationaux, et dont la couverture universelle est encore loin d'être consolidée. Pour cette question plusieurs modèles ont évalué le coût efficacité de la PreP et ont montré qu'elle n'a d'intérêt que sur des populations cibles (478-479, 500), où la prévalence du VIH est au moins supérieure à 2,4% (501) ;
- l'efficacité des différentes interventions, microbicides ou combinaisons d'ARV par voie orale, dans l'indication de PreP, bien que suggérée par certaines recherches, reste inconnue en population dans des conditions de suivi réelles. Les modèles ont identifié la forte sensibilité du bénéfice de la PreP à l'efficacité de l'intervention, son taux de couverture et à l'adhérence, et d'un éventuel effet pervers d'augmentation des comportements à risque (478, 500, 502) ;
- le risque de résistance lié à la large utilisation de molécules ARV généralement réservées au traitement curatif, dans un contexte où le nombre de molécules disponibles est limité. Un modèle au Zimbabwe suggérait que les résistances aux ARV induites par les PreP seraient plus élevées si l'expansion des PreP entraînait une diminution de l'utilisation des préservatifs (503).

Prévention des infections opportunistes et traitement antirétroviraux

Avant la large diffusion des ARV, les modèles à l'exemple du modèle CEPAC ont aidé à l'application des résultats de recherche clinique sur l'efficacité des prophylaxies contre les infections opportunistes (11, 195). Ils ont évalué l'impact à long terme des prophylaxies en termes de survie et de coût pour aider à la sélection des interventions et la mise en place de programmes, notamment en Afrique subsaharienne (166, 217).

D'autres modèles ont accompagné la mise en place des traitements antirétroviraux en Afrique subsaharienne en aidant : (i) au choix des combinaisons thérapeutiques en fonction de l'efficacité du coût ou des résistances (387, 504-505) ; (ii) à l'amélioration du suivi en montrant les bénéfices du monitoring biologique (504, 506-508), et des interventions pour améliorer l'observance et la rétention (389, 509-510) ; (iii) à évaluer l'impact de recommandations de l'OMS, à l'exemple de la substitution de la stavudine, ou la zidovudine par le ténofovir (511-513), ou de l'initiation du traitement lorsque les CD4 deviennent inférieurs à 350/mm³ (514).

5.3 Les modèles comme outil d'étude d'une question, pour laquelle un essai clinique n'est pas faisable

Comme présenté au chapitre 4.2.1, les modèles peuvent aider à faire avancer des questions posant des problèmes éthiques, pour lesquelles les essais cliniques sont impossibles à cause du risque pour les patients (515-516). Notre travail au chapitre 4.2.1 a suggéré le bénéfice substantiel en termes de survie à long terme pour les femmes à débiter un traitement de

première ligne à base d'efavirenz, comparé à la névirapine, au prix d'un faible nombre de malformations congénitales chez les enfants (516). Ces résultats allant dans le même sens que ceux d'une modélisation antérieure aux USA (515), a contribué à faire bouger les lignes sur le sujet des recommandations d'utilisation de l'efavirenz pendant la grossesse.(517) Aucune étude clinique n'aurait pu avoir comme critère de jugement principal l'incidence des malformations congénitales en comparaison entre ces deux molécules. Et aucune étude clinique randomisée n'aurait pu être suffisamment longue pour comparer la survie à 10 ans en intention de traiter chez des personnes ayant reçu l'efavirenz et la névirapine en première ligne.

5.4 Stimuler la réflexion sur de nouvelles questions sur lesquelles il n'y a pas encore eu d'essai

Traitements ARV de troisième ligne

La question de la mise en place des traitements après l'échec de la seconde-ligne d'ARV étudiée au chapitre 4.2.2 est un exemple d'utilisation du modèle pour aider à la réflexion sur un sujet qui n'a pas encore fait l'objet d'un essai clinique en Afrique subsaharienne.

Les traitements ARV de 3^{ème} ligne ont montré leur efficacité dans le cadre d'essais cliniques dans les pays du Nord (468). Les résultats de ces essais seront difficilement applicables directement dans le contexte subsaharien, où la prise en charge du VIH est déjà confrontée à un manque de moyens financiers pour le suivi et les traitements de première et seconde ligne. Cette question, bien qu'importante, ne sera pas jugée prioritaire avant longtemps, et la mise en place d'essais cliniques randomisés sur cette question n'est pas d'actualité. Dans de telles conditions, la logique serait d'appliquer les résultats des essais du Nord au Sud, tout en les adaptant au contexte de suivi et aux contraintes financières. La modélisation peut être intéressante parce qu'elle permet de re-tester les interventions du Nord sur des populations fictives mais réalistes du Sud, tout en tenant compte du contexte et des conditions de suivi telles que l'absence de tests génotypiques pour guider les modifications de traitements.

Dans notre étude, le modèle CEPAC a permis de suggérer le gain substantiel en termes de survie et le bon rapport coût-efficacité d'une intervention destinée à renforcer l'observance, et de suggérer qu'une telle intervention standardisée sous la forme d'un véritable « test thérapeutique » précédant la décision de passage en troisième ligne rendait coût-efficace l'utilisation des molécules de troisième ligne. Dans le contexte subsaharien, où l'utilisation la plus judicieuse des ressources est cruciale, ce travail utilisant le modèle CEPAC donne les éléments aux décideurs nationaux comme internationaux pour décider dès à présent de la prise en charge des échecs de seconde ligne de traitement ARV.

Treatment as Prevention (TasP)

Le traitement comme prévention est l'une des questions pour laquelle les résultats spectaculaires de modélisation (29) ont stimulé la recherche clinique et suscité la mise en place d'essais cliniques. D'autres modélisations ont continué de faire avancer la réflexion sur cette question en identifiant d'éventuels freins à la mise en place de TasP, comme les obstacles au dépistage, le faible lien entre dépistage et soins, et la faible rétention dans les soins (518-519).

Vaccin

Avant 2009, les modèles ont été utilisés dans un but exploratoire pour tester différentes efficacités possibles, de vaccins hypothétiques, dans différentes populations cibles, le coût-efficacité probable (520-521), ou en combinaison avec d'autres interventions de prévention

(522). L'efficacité partielle du RV144 en 2009 a suscité des études modélisant les conditions d'utilisation de ces résultats en Afrique subsaharienne en évaluant le coût-efficacité dans différentes populations cibles, pour différents taux de couverture (161), ou en combinaison avec les ARV (523).

Dépistage

Les études d'intervention de dépistage sont souvent difficiles à mettre en place à cause de la grande taille d'échantillon nécessaire et des coûts. Les modèles d'histoire de maladie permettent de simuler des populations de grande taille et de faire varier par exemple la fréquence du dépistage (524), ou estimer à quel seuil de prévalence de VIH des interventions actives de dépistage ne seraient plus cout-efficaces (525).

Comportements

Peu d'études cliniques et aucun essai randomisé n'a, à notre connaissance évalué l'impact des changements de comportements sur la transmission du VIH. Pour cette question pour laquelle il sera difficile de faire des essais cliniques, les modèles ont permis d'identifier les comportements les plus à risque de transmission (526-528) et, évaluer l'impact des campagnes prônant le changement de comportement au début de l'épidémie sur l'incidence du VIH (529).

5.5 Standardisation des analyses utilisant des modèles

Quelques exemples spectaculaires d'études de modélisation pour répondre à des questions clinico-épidémiologiques sur la prise en charge du VIH en Afrique (29, 448, 530) ont récemment très bien illustré un fait essentiel : ces études sont pour l'instant utiles pour stimuler la réflexion et le débat (531), mais la confiance que la communauté scientifique accorde à leurs résultats est faible (532-533). La raison principale en est l'absence d'expériences et l'absence de standardisation des modèles, de leurs règles d'application et des règles de publication de ces études. Ceci contraste avec les règles maintenant bien établies et assez bien connues des cliniciens pour les essais thérapeutiques. Il en résulte un manque de transparence et un doute sur la validité.

Les modèles sont encore très peu connus et utilisés en recherche clinique. Ils suscitent la méfiance à cause de leurs complexités, et renvoient une image de « boîte noire » produisant des résultats de provenance non transparente. Les modèles utilisant des théories mathématiques complexes ne sont pas à la portée de la majorité des chercheurs ou des cliniciens, incapable de juger si le choix effectué parmi les multiples variétés possibles est adapté à la question posée (318, 320, 341, 360). Malgré les récents efforts de « ISPOR - SMDM *Modeling Good Research Practices Task Force* » pour l'harmonisation de la structure des modèles d'aide à la décision et leurs méthodes d'analyse (534), beaucoup reste encore à faire pour favoriser la diffusion de ces modèles.

En même temps qu'on expérimente l'utilisation pratique de ces modèles, il y a donc une réflexion à avoir sur les aspects de validation, de transparence et de standardisation.

La validation est l'élément le plus important et le plus complexe. On distingue (535) : la « *Face validity* », qui est la crédibilité des résultats du modèle par rapport au contexte épidémiologique nécessitant une grande connaissance de l'épidémiologie de la pathologie étudié dans son contexte, mais aussi le contexte général de la question ; (ii) la « *Cross validity* », qui est la comparaison des résultats du modèle à ceux d'autres modèles ; (iii) la « validité externe », qui consiste à comparer les résultats du modèles aux données réelles utilisées ou non pour la prédiction ; (iv) La « validité prédictive », consistant à utiliser le

modèle pour prédire à l'avance l'évolution d'un phénomène et comparer les résultats du modèle au phénomène à la fin de sa réalisation.

Toutes les validations s'accompagnent d'une démarche de calibration, consistant à analyser les différences entre modèles ou avec les données réelles et à adapter le modèle en conséquence. Une analyse détaillée de la présentation ou non de la validation, et une systématisation de la façon dont il est rendu compte de cette phase dans les articles, aideraient à la crédibilité et compréhension des modèles.

6 Conclusion

Les modèles ne sont qu'une simplification de la réalité. Ils ne pourront de ce fait jamais remplacer les essais cliniques.

Ils peuvent être utilisés pour répondre à un très grand nombre de questions de recherche sur le VIH, en complément des études cliniques qui produisent des « données ou connaissances primaires ». Les modèles d'histoire de maladie peuvent être vus comme des outils de synthèse de données produisant des « données ou connaissances secondaires » à partir des « données primaires » d'études cliniques (536-537).

Les modèles ne peuvent donc pas être utilisés pour déterminer l'efficacité d'une intervention donnée. Leur rôle est d'aider à la conception, de prolonger et compléter un essai clinique en aidant à l'application de ces résultats et, de faire avancer la réflexion sur de nouvelles questions de recherche ou sur des questions ne pouvant faire l'objet d'essais cliniques.

La diffusion de cet outil en complément et appui à la recherche clinique devra nécessairement passer par une étape cruciale consistant à situer la place de la modélisation par rapport aux autres outils de recherche et, à rendre accessibles ses résultats à la majorité des chercheurs et cliniciens non modélisateurs. Ceci passe probablement par une standardisation de la façon dont les résultats de ces modèles sont publiés, incluant des détails sur l'origine des inputs, et sur les démarches de calibration et de validation.

7 Références

1. Organisation Mondiale de la santé. Rapport sur la Santé dans le Monde 2003. Façonner l'avenir. consulté 15/10/2012 à (http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_fr.pdf). 2003.
2. Schneider H, Blaauw D, Gilson L, Chabikuli N, Goudge J. Health systems and access to antiretroviral drugs for HIV in Southern Africa: service delivery and human resources challenges. *Reprod Health Matters* 2006; 14:12-23.
3. World Health Organization. Global VIH/SIDA response . Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf, consulté le 16/09/2012). 2011.
4. Siegfried N, Clarke M, Volmink J. Randomised controlled trials in Africa of HIV and AIDS: descriptive study and spatial distribution. *BMJ* 2005; 331:742.
5. Anglaret X, Attia A, Gourvellec G, Ouassa T, Chêne G, for the COTRIMO-CI Study Group. Co-trimoxazole in HIV-1 infection [Authors' Reply]. *Lancet* 1999; 354:335.
6. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2:e298.
7. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:643-56.
8. Dabis F, Msellati P, Meda N, Wellfens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 1999; 353:786-92.
9. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369:657-66.
10. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:781-5.
11. Wiktor SZ, Sasan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1469-75.
12. Kamali A. What is new in HIV/AIDS research in developing countries? *Trop Med Int Health* 2010; 15:975-80.
13. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita* 2011; 47:44-8.
14. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367:1981-9.
15. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-71.
16. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224:500-3.
17. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224:497-500.
18. Murphy EM, Greene ME, Mihailovic A, Olupot-Olupot P. Was the "ABC" approach (abstinence, being faithful, using condoms) responsible for Uganda's decline in HIV? *PLoS Med* 2006; 3:e379.

19. UNAIDS. AIDS Epidemic Update. UNAIDS, Geneva. Consulté le 10 Octobre 2012 à (http://data.unaids.org/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf). 2009.
20. de Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 1994; 331:341-6.
21. Kirigia JM, Saved R. Predictors of condom use in the prevention of HIV/AIDS in South Africa. *Afr J Health Sci* 1998; 5:178-84.
22. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003255.
23. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:229-37.
24. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2000; 14:2361-70.
25. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
26. Dabis F, Newell ML, Fransen L, Saba J, Lepage P, Leroy V, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in developing countries: recommendations for practice. The Ghent International Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *Health Policy Plan* 2000; 15:34-42.
27. Draughon JE, Sheridan DJ. Nonoccupational postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Forensic Nurs* 2011; 7:89-96.
28. Gumodoka B, Favot I, Berege ZA, Dolmans WM. Occupational exposure to the risk of HIV infection among health care workers in Mwanza Region, United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ* 1997; 75:133-40.
29. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373:48-57.
30. Solomon MZ, DeJong W. Recent sexually transmitted disease prevention efforts and their implications for AIDS health education. *Health Educ Q* 1986; 13:301-16.
31. Allen S, Tice J, Van de Perre P, Serufilira A, Hudes E, Nsengumuremyi F, et al. Effect of serotesting with counselling on condom use and seroconversion among HIV discordant couples in Africa. *BMJ* 1992; 304:1605-9.
32. Hira SK, Feldblum PJ, Kamanga J, Mukelabai G, Weir SS, Thomas JC. Condom and nonoxynol-9 use and the incidence of HIV infection in serodiscordant couples in Zambia. *Int J STD AIDS* 1997; 8:243-50.
33. Kamanga M, Ryder RW, Jingu M, Mbuyi N, Mbu L, Behets F, et al. Evidence of marked sexual behavior change associated with low HIV-1 seroconversion in 149 married couples with discordant HIV-1 serostatus: experience at an HIV counselling center in Zaire. *AIDS* 1991; 5:61-7.
34. Davis R, Weller S. The Effectiveness of Condoms in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. *Family Planning Perspectives* 1999:272-9.
35. Beksinska ME, Smit JA, Mantell JE. Progress and challenges to male and female condom use in South Africa. *Sex Health* 2012; 9:51-8.
36. Farr G, Gabelnick H, Sturgen K, Dorflinger L. Contraceptive efficacy and acceptability of the female condom. *Am J Public Health* 1994; 84:1960-4.
37. Bounds W, Guillebaud J, Newman G. Female condom (Femidom). A clinical study of its use-effectiveness and patient acceptability. *Br J Fam Plann* 1992:36-41.
38. Carey RF, Herman WA, Retta SM, Rinaldi JE, Herman BA, Athey TW. Effectiveness of latex condoms as a barrier to human immunodeficiency virus-sized particles under conditions of simulated use. *Sex Transm Dis* 1992; 19:230-4.
39. Drew WL, Blair M, Miner RC, Conant M. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. *Sex Transm Dis* 1990; 17:110-2.
40. Trussell J, Sturgen K, Strickler J, Dominik R. Comparative contraceptive efficacy of the female condom and other barrier methods. *Fam Plann Perspect* 1994; 26:66-72.

41. Lawn SD, Badri M, Wood R. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1348; author reply -9.
42. Osinde MO, Kaye DK, Kakaire O. Intimate partner violence among women with HIV infection in rural Uganda: critical implications for policy and practice. *BMC Womens Health* 2011; 11:50.
43. Nicolosi A, Correa Leite ML, Musicco M, Arici C, Gavazzeni G, Lazzarin A. The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Epidemiology* 1994; 5:570-5.
44. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS* 2003; 17:455-80.
45. Deniaud F. [Current status of the female condom in Africa]. *Sante* 1997; 7:405-15.
46. Deniaud F. [Dynamics of female condom acceptability among prostitutes and young women in Abidjan, Ivory Coast]. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25:921-32.
47. Welsh MJ, Feldblum PJ, Kuyoh MA, Mwarogo P, Kungu D. Condom use during a community intervention trial in Kenya. *Int J STD AIDS* 2001; 12:469-74.
48. Dowdy DW, Sweat MD, Holtgrave DR. Country-wide distribution of the nitrile female condom (FC2) in Brazil and South Africa: a cost-effectiveness analysis. *AIDS* 2006; 20:2091-8.
49. Marseille E, Kahn JG, Billingham K, Saba J. Cost-effectiveness of the female condom in preventing HIV and STDs in commercial sex workers in rural South Africa. *Soc Sci Med* 2001; 52:135-48.
50. Mehta SD, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Bailey RC. Circumcision status and incident herpes simplex virus type 2 infection, genital ulcer disease, and HIV infection. *Aids* 2012; 26:1141-9.
51. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003362.
52. Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempiija V, Makumbi F, Watty S, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *Aids* 2012; 26:609-15.
53. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and Non-AIDS Morbidity and Mortality Across the Spectrum of CD4 Cell Counts in HIV-Infected Adults Before Starting Antiretroviral Therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012; 54:714-23.
54. Anglaret X, Msellati P. Contextual or universal ethics: a non-issue? *Viewpoint. J Int Bioethique* 2009; 20:65-74, 164-5.
55. Tobian AA, Kong X, Wawer MJ, Kigozi G, Gravitt PE, Serwadda D, et al. Circumcision of HIV-infected men and transmission of human papillomavirus to female partners: analyses of data from a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:604-12.
56. Barone MA, Awori QD, Li PS, Simba RO, Weaver MA, Okech JO, et al. Randomized trial of the Shang Ring for adult male circumcision with removal at one to three weeks: delayed removal leads to detachment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60:e82-9.
57. Muula AS, Prozesky HW, Mataya RH, Ikechebelu JI. Prevalence of complications of male circumcision in Anglophone Africa: a systematic review. *BMC Urol* 2007; 7:4.
58. Mutabazi V, Kaplan SA, Rwamasirabo E, Bitega JP, Ngeruka ML, Savio D, et al. HIV Prevention: Male Circumcision Comparison Between a Nonsurgical Device to a Surgical Technique in Resource-Limited Settings: A Prospective, Randomized, Nonmasked Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:49-55.
59. Hallett TB, Alsallaq RA, Baeten JM, Weiss H, Celum C, Gray R, et al. Will circumcision provide even more protection from HIV to women and men? New estimates of the population impact of circumcision interventions. *Sex Transm Infect* 2011; 87:88-93.
60. Nagelkerke NJ, Moses S, de Vlas SJ, Bailey RC. Modelling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. *BMC Infect Dis* 2007; 7:16.
61. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992; 19:61-77.

62. 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:S55-63.
63. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 7:95-102.
64. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, Ronald AR, Maitha GM, Gakinya MN, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2:403-7.
65. Tiembre I, Dagnan S, Benie J, Ekra D, N'Doutabe M, Kouame K, et al. [Prevalence of HIV infection in patients of the anti-venereal center of the National Institute of Public Hygiene, Abidjan]. *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97:334-5.
66. Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, Fonck K, Ngugi EN, Keli F, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2555-62.
67. Labbe AC, Pepin J, Khonde N, Dzokoto A, Meda H, Asamoah-Adu C, et al. Periodical antibiotic treatment for the control of gonococcal and chlamydial infections among sex workers in Benin and Ghana: a cluster-randomized placebo-controlled trial. *Sex Transm Dis* 2012; 39:253-9.
68. Ramesh BM, Beattie TS, Shajy I, Washington R, Jagannathan L, Reza-Paul S, et al. Changes in risk behaviours and prevalence of sexually transmitted infections following HIV preventive interventions among female sex workers in five districts in Karnataka state, south India. *Sex Transm Infect* 2010; 86 Suppl 1:i17-24.
69. Reza-Paul S, Beattie T, Syed HU, Venukumar KT, Venugopal MS, Fathima MP, et al. Declines in risk behaviour and sexually transmitted infection prevalence following a community-led HIV preventive intervention among female sex workers in Mysore, India. *AIDS* 2008; 22 Suppl 5:S91-100.
70. Steen R, Chersich M, Gerbase A, Neilsen G, Wendland A, Ndowa F, et al. Periodic presumptive treatment of curable sexually transmitted infections among sex workers: a systematic review. *AIDS* 2012; 26:437-45.
71. Gregson S, Adamson S, Papaya S, Mundondo J, Nyamukapa CA, Mason PR, et al. Impact and process evaluation of integrated community and clinic-based HIV-1 control: a cluster-randomised trial in eastern Zimbabwe. *PLoS Med* 2007; 4:e102.
72. 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.
73. Kamali A, Quigley M, Nakiyingi J, Kinsman J, Kengeya-Kayondo J, Gopal R, et al. Syndromic management of sexually-transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: a community randomised trial. *Lancet* 2003; 361:645-52.
74. 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. Rakai Project Study Group. *Lancet* 1999; 353:525-35.
75. McFarland W, Gwanzura L, Bassett MT, Machezano R, Latif AS, Ley C, et al. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers. *J Infect Dis* 1999; 180:1459-65.
76. Kapiga SH, Sam NE, Shao JF, Masenga EJ, Renjifo B, Kiwelu IE, et al. Herpes simplex virus type 2 infection among bar and hotel workers in northern Tanzania: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis* 2003; 30:187-92.
77. Rakwar J, Lavreys L, Thompson ML, Jackson D, Bwayo J, Hassanali S, et al. Cofactors for the acquisition of HIV-1 among heterosexual men: prospective cohort study of trucking company workers in Kenya. *AIDS* 1999; 13:607-14.
78. Weiss HA, Buve 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:S97-108.
79. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S173-82.

80. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20:73-83.
81. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, Weiss HA, Foulongne V, Defer MC, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *J Infect Dis* 2008; 198:241-9.
82. Schacker T, Zeh J, Hu H, Shaughnessy M, Corey L. Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression. *J Infect Dis* 2002; 186:1718-25.
83. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, Ouedraogo A, Konate I, Huraux JM, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:490-7.
84. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, Konate I, Weiss HA, Vergne L, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med* 2007; 356:790-9.
85. Drake AL, Roxby AC, Ongecha-Owuor F, Kiarie J, John-Stewart G, Wald A, et al. Valacyclovir suppressive therapy reduces plasma and breast milk HIV-1 RNA levels during pregnancy and postpartum: a randomized trial. *J Infect Dis* 2012; 205:366-75.
86. Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, Kiwanuka N, Ssebowa P, Mondo G, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:441-8.
87. Celum C, Wald A, Hughes J, Sanchez J, Reid S, Delany-Moretlwe S, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2109-19.
88. Celum C, Wald A, Lingappa JR, Magaret AS, Wang RS, Mugo N, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010; 362:427-39.
89. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Changalucha J, Baisley K, Mugeye K, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med* 2008; 358:1560-71.
90. World Health Organization. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. (http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf, consulté le 25/01/2011).
91. Newell ML, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993; 7 Suppl 1:S91-7.
92. Dabis F, Msellati P, Dunn D, Lepage P, Newell ML, Peckham C, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *AIDS* 1993; 7:1139-48.
93. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183:206-12.
94. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, et al. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:196-202.
95. Mmiro FA, Aizire J, Mwatha AK, Eshleman SH, Donnell D, Fowler MG, et al. Predictors of early and late mother-to-child transmission of HIV in a breastfeeding population: HIV Network for Prevention Trials 012 experience, Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:32-9.
96. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA, et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994; 343:1593-7.
97. Taha TE, Brown ER, Hoffman IF, Fawzi W, Read JS, Sinkala M, et al. A phase III clinical trial of antibiotics to reduce chorioamnionitis-related perinatal HIV-1 transmission. *AIDS* 2006; 20:1313-21.
98. Leroy V, Dabis F. [Reduction of mother-child transmission of HIV infection in Africa: from clinical research to public health programs]. *Med Trop (Mars)* 1999; 59:456-64.

99. Van de Perre P. Breast milk transmission of HIV-1. Laboratory and clinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918:122-7.
100. Van de Perre P, Meda N, Cartoux M, Leroy V, Dabis F. Late postnatal transmission of HIV-1 and early weaning. *Lancet* 1997; 350:221.
101. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Justesen A, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347:1647-50.
102. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:246-54.
103. Semba RD, Kumwenda J, Zijlstra E, Ricks MO, van Lettow M, Whalen C, et al. Micronutrient supplements and mortality of HIV-infected adults with pulmonary TB: a controlled clinical trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:854-9.
104. Goldenberg RL, Mudenda V, Read JS, Brown ER, Sinkala M, Kamiza S, et al. HPTN 024 study: histologic chorioamnionitis, antibiotics and adverse infant outcomes in a predominantly HIV-1-infected African population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1065-74.
105. Inion I, Mwanyumba F, Gaillard P, Chohan V, Verhofstede C, Claeys P, et al. Placental malaria and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 188:1675-8.
106. Brahmabhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Sewankambo N, Lutalo T, et al. The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai, Uganda. *AIDS* 2003; 17:2539-41.
107. Ayisi JG, van Eijk AM, Newman RD, ter Kuile FO, Shi YP, Yang C, et al. Maternal malaria and perinatal HIV transmission, western Kenya. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:643-52.
108. Nanche D, Lahuerta M, Bardaji A, Sigauque B, Romagosa C, Berenguera A, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: association with malaria prevention, anaemia and placental malaria. *HIV Med* 2008; 9:757-64.
109. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
110. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003510.
111. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1178-86.
112. Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, Cantrell RA, Kruse G, Chintu N, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1698-705.
113. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187:725-35.
114. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:202-9.
115. Thistle P, Spitzer RF, Glazier RH, Pilon R, Arbess G, Simor A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of combined nevirapine and zidovudine compared with nevirapine alone in the prevention of perinatal transmission of HIV in Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 2007; 44:111-9.
116. Chung MH, Kiarie JN, Richardson BA, Lehman DA, Overbaugh J, Kinuthia J, et al. Highly active antiretroviral therapy versus zidovudine/nevirapine effects on early breast milk HIV type-1 Rna: a phase II randomized clinical trial. *Antivir Ther* 2008; 13:799-807.
117. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1

- infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:221-8.
118. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafulafula G, Li Q, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008; 359:119-29.
 119. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366:2368-79.
 120. Becquet R, Bland R, Leroy V, Rollins NC, Ekouevi DK, Coutoudis A, et al. Duration, pattern of breastfeeding and postnatal transmission of HIV: pooled analysis of individual data from West and South African cohorts. *PLoS One* 2009; 4:e7397.
 121. Becquet R, Ekouevi DK, Menan H, Amani-Bosse C, Bequet L, Viho I, et al. Early mixed feeding and breastfeeding beyond 6 months increase the risk of postnatal HIV transmission: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Prev Med* 2008; 47:27-33.
 122. Bera E, McCausland K, Nonkwelo R, Mgudlwa B, Chacko S, Majeke B. Birth defects following exposure to efavirenz-based antiretroviral therapy during pregnancy: a study at a regional South African hospital. *AIDS* 2010; 24:283-9.
 123. Bussmann H, Wester CW, Wester CN, Lekoko B, Okezie O, Thomas AM, et al. Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:269-73.
 124. Ekouevi DK, Coffie PA, Ouattara E, Moh R, Amani-Bosse C, Messou E, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the IeDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:183-7.
 125. Ekouevi DK, Coffie PA, Becquet R, Tonwe-Gold B, Horo A, Thiebaut R, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2008; 22:1815-20.
 126. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012; 26:1685-90.
 127. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012; 366:2380-9.
 128. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010; 362:2282-94.
 129. de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:171-80.
 130. Stringer EM, Ekouevi DK, Coetzee D, Tih PM, Creek TL, Stinson K, et al. Coverage of nevirapine-based services to prevent mother-to-child HIV transmission in 4 African countries. *JAMA* 2010; 304:293-302.
 131. Gounden YP, Moodley J. Exposure to human immunodeficiency virus among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:265-70.
 132. Obi SN, Waboso P, Ozumba BC. HIV/AIDS: occupational risk, attitude and behaviour of surgeons in southeast Nigeria. *Int J STD AIDS* 2005; 16:370-3.
 133. Tarantola A, Koumare A, Rachline A, Sow PS, Diallo MB, Doumbia S, et al. A descriptive, retrospective study of 567 accidental blood exposures in healthcare workers in three West African countries. *J Hosp Infect* 2005; 60:276-82.
 134. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; 153:1451-8.
 135. White MC, Lynch P. Blood contact and exposures among operating room personnel: a multicenter study. *Am J Infect Control* 1993; 21:243-8.
 136. Consten EC, van Lanschot JJ, Henny PC, Tinnemans JG, van der Meer JT. A prospective study on the risk of exposure to HIV during surgery in Zambia. *AIDS* 1995; 9:585-8.
 137. De Baets AJ, Sifovo S, Pazvakavambwa IE. Access to occupational postexposure prophylaxis for primary health care workers in rural Africa: a cross-sectional study. *Am J Infect Control* 2007; 35:545-51.

138. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1485-90.
139. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002835.
140. Siika AM, Nyandiko WM, Mwangi A, Waxman M, Sidle JE, Kimaiyo SN, et al. The structure and outcomes of a HIV postexposure prophylaxis program in a high HIV prevalence setup in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:47-53.
141. Collings SJ, Bugwandeen SR, Wiles WA. HIV post-exposure prophylaxis for child rape survivors in KwaZulu-Natal, South Africa: who qualifies and who complies? *Child Abuse Negl* 2008; 32:477-83.
142. Meel BL. HIV/AIDS post-exposure prophylaxis (PEP) for victims of sexual assault in South Africa. *Med Sci Law* 2005; 45:219-24.
143. Carries S, Muller F, Muller FJ, Morroni C, Wilson D. Characteristics, treatment, and antiretroviral prophylaxis adherence of South African rape survivors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:68-71.
144. Ellis JC, Ahmad S, Molyneux EM. Introduction of HIV post-exposure prophylaxis for sexually abused children in Malawi. *Arch Dis Child* 2005; 90:1297-9.
145. Linden JA, Oldeg P, Mehta SD, McCabe KK, LaBelle C. HIV postexposure prophylaxis in sexual assault: current practice and patient adherence to treatment recommendations in a large urban teaching hospital. *Acad Emerg Med* 2005; 12:640-6.
146. Christofides NJ, Muirhead D, Jewkes RK, Penn-Kekana L, Conco DN. Women's experiences of and preferences for services after rape in South Africa: interview study. *BMJ* 2006; 332:209-13.
147. Kim JC, Askew I, Muvhango L, Dwane N, Abramsky T, Jan S, et al. Comprehensive care and HIV prophylaxis after sexual assault in rural South Africa: the Refentse intervention study. *BMJ* 2009; 338:b515.
148. Abrahams N, Jewkes R, Lombard C, Mathews S, Campbell J, Meel B. Impact of telephonic psycho-social support on adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) after rape. *AIDS Care* 2010; 22:1173-81.
149. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329:1168-74.
150. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007; 2:e27.
151. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411-22.
152. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-99.
153. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367:423-34.
154. Katsidzira L, Hakim JG. HIV prevention in southern Africa: why we must reassess our strategies? *Trop Med Int Health* 2011; 16:1120-30.
155. Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005; 2:e234.
156. Cao H, Kaleebu P, Hom D, Flores J, Agrawal D, Jones N, et al. Immunogenicity of a recombinant human immunodeficiency virus (HIV)-canarypox vaccine in HIV-seronegative Ugandan volunteers: results of the HIV Network for Prevention Trials 007 Vaccine Study. *J Infect Dis* 2003; 187:887-95.
157. Gray GE, Allen M, Moodie Z, Churchyard G, Bekker LG, Nchabeleng M, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:507-15.

158. Kibuuka H, Kimutai R, Maboko L, Sawe F, Schunk MS, Kroidl A, et al. A phase 1/2 study of a multiclade HIV-1 DNA plasmid prime and recombinant adenovirus serotype 5 boost vaccine in HIV-Uninfected East Africans (RV 172). *J Infect Dis* 2010; 201:600-7.
159. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009; 361:2209-20.
160. Gilbert PB, Berger JO, Stablein D, Becker S, Essex M, Hammer SM, et al. Statistical interpretation of the RV144 HIV vaccine efficacy trial in Thailand: a case study for statistical issues in efficacy trials. *J Infect Dis* 2011; 203:969-75.
161. Andersson KM, Paltiel AD, Owens DK. The potential impact of an HIV vaccine with rapidly waning protection on the epidemic in Southern Africa: examining the RV144 trial results. *Vaccine* 2011; 29:6107-12.
162. Schmidt C, Smith C, Barin B, Bakhtyari A, Bart PA, Bekker LG, et al. Background morbidity in HIV vaccine trial participants from various geographic regions as assessed by unsolicited adverse events. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8:630-8.
163. Kent DM, Mwamburi DM, Bennish ML, Kupelnick B, Ioannidis JP. Clinical trials in sub-Saharan Africa and established standards of care: a systematic review of HIV, tuberculosis, and malaria trials. *JAMA* 2004; 292:237-42.
164. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1994; 120:932-44.
165. Freedberg KA, Paltiel AD. Cost effectiveness of prophylaxis for opportunistic infections in AIDS. An overview and methodological discussion. *Pharmacoeconomics* 1998; 14:165-74.
166. Foster S, Godfrey-Faussett P, Porter J. Modelling the economic benefits of tuberculosis preventive therapy for people with HIV: the example of Zambia. *AIDS* 1997; 11:919-25.
167. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997; 337:315-20.
168. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11:875-82.
169. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12:2447-57.
170. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342:268-72.
171. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; 337:801-8.
172. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000171.
173. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999; 13:501-7.
174. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998; 317:625-9.
175. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:786-92.
176. World Health Organization & UNAIDS. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74:385-400 (disponible à: <http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7446.pdf>).
177. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005; 293:2719-25.

178. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009; 23:631-6.
179. Charalambous S, Grant AD, Innes C, Hoffmann CJ, Dowdeswell R, Pienaar J, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010; 24 Suppl 5:S5-13.
180. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *Aids* 2001; 15:2137-47.
181. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter JDH, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001; 15:215-22.
182. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:744-51.
183. Lester R, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Chandler C, Churchyard GJ, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS* 2010; 24 Suppl 5:S45-8.
184. Date AA, Vitoria M, Granich R, Banda M, Fox MY, Gilks C. Implementation of cotrimoxazole prophylaxis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV. *Bull World Health Organ* 2010; 88:253-9.
185. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:1588-98.
186. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011; 365:11-20.
187. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Jr., Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:1470-4.
188. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332:779-84.
189. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, Day JH, Corbett EL, Hayes RJ, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *Aids* 2003; 17:2063-70.
190. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368:1575-80.
191. Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper DA. Trimethoprim-sulphamethoxazole appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *AIDS* 1992; 6:165-71.
192. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 1988; 259:1185-9.
193. Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, Bogaerts J, Alard D, Kagame A, et al. Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1591-6.
194. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993; 7:1569-79.
195. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999; 353:1463-8.
196. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:23-9.

197. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Hone NM, Tappero JW, Nyirenda ST, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:55-63.
198. Garenne ML, Madison M, Tarantola D, Zanou B, Aka J, Dogore R. Mortality impact of AIDS in Abidjan, 1986-1992. *AIDS* 1996; 10:1279-86.
199. Maynard M, Lievre L, Sow PS, Kony S, Gueye NF, Bassene E, et al. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:130-6.
200. WHO/UNAIDS. Provisional WHO/UNAIDS secretariat recommendations on the use of Cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV in Africa. 2000.
201. ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ. Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2603-16.
202. Anglaret X. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001; 358:1027-8.
203. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations. *AIDS* 2001; 15:1143-8.
204. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *Aids* 2005; 19:163-8.
205. Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, Kasimba S, Malema S, Kanyongoloka H, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 2004; 82:354-63.
206. Watera C, Todd J, Muwonge R, Whitworth J, Nakiyingi-Miiró J, Brink A, et al. Feasibility and effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis for HIV-1-infected adults attending an HIV/AIDS clinic in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:373-8.
207. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367:1256-61.
208. Zachariah R, Spielmann MP, Chinji C, Gomani P, Arendt V, Hargreaves NJ, et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *Aids* 2003; 17:1053-61.
209. Nunn A, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire J, Zumla A, et al. Randomised Clinical Trial to Evaluate the Role of Co-trimoxazole (Septrin) Prophylaxis in Reducing Mortality in HIV-infected Adults Being Treated for Tuberculosis. *BMJ* 2008; To be completed.
210. Nunn AJ, Mwaba PB, Chintu C, Crook AM, Darbyshire JH, Ahmed Y, et al. Randomised, placebo-controlled trial to evaluate co-trimoxazole to reduce mortality and morbidity in HIV-infected post-natal women in Zambia (TOPAZ). *Trop Med Int Health* 2011; 16:518-26.
211. WHO. WHO Expert Consultation on Cotrimoxazole Prophylaxis in HIV Infection. WHO technical report series. Reference number: WHO/HIV/2006.01. <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctxprophylaxismeeting.pdf>.
212. Anglaret X, Eholie S. Co-trimoxazole, cART, and non-AIDS infectious diseases. *Lancet* 2010; 375:1231-3.
213. Walker A, Ford D, Gilks C, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Impact of daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy; an observational analysis of the DART trial cohort. *Lancet* 2010.
214. Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuza F, Were W, Muramuzi E, et al. HIV-infected Ugandan adults taking antiretroviral therapy with CD4 counts >200 cells/ μ L who discontinue cotrimoxazole prophylaxis have increased risk of malaria and diarrhea. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1204-11.
215. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD, et al. Reducing mortality with cotrimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2010; 24:1709-16.

216. Lowrance D, Makombe S, Harries A, Yu J, Aberle-Grasse J, Eiger O, et al. Lower early mortality rates among patients receiving antiretroviral treatment at clinics offering cotrimoxazole prophylaxis in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:56-61.
217. Yazdanpanah Y, Losina E, Anglaret X, Goldie SJ, Walensky RP, Weinstein MC, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of co-trimoxazole prophylaxis in patients with HIV/AIDS in Cote d'Ivoire: a trial-based analysis. *AIDS* 2005; 19:1299-308.
218. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355:2106-11.
219. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362:812-22.
220. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332:700-5.
221. Chang LW, Phipps WT, Kennedy GE, Rutherford GW. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004773.
222. Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B, Mootsikapun P, Boonyaprawit P. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med* 2004; 5:140-3.
223. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:361-73.
224. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007; 4:9.
225. Eholie SP, Adou-Brynh D, Domoua K, Kakou A, Ehui E, Gouamene A, et al. [Adult non-viral lymphocytic meningitis in Abidjan (Cote d'Ivoire)]. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; 93:50-4.
226. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36:652-62.
227. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, Bangani N, Wood R, Harrison TS. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis* 2009; 48:856-62.
228. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Trop Med Int Health* 2007; 12:929-35.
229. Lawn SD, Bekker LG, Myer L, Orrell C, Wood R. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *Aids* 2005; 19:2050-2.
230. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusoke D, Whitworth J, Coutinho A, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:933-41.
231. Dakoury-Dogbo N, Anglaret X, Ouassa T, Touré S, Bonard D, Gourvellec G, et al. Causes de fièvre chez des adultes infectés par le VIH-1. Suivi en ambulatoire dans le cadre de l'essai ANRS 059 à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Presse Med* 2001; 30:1674-80.
232. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365:1492-501.
233. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1482-91.
234. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1471-81.

235. Nanteza MW, Mayanja-Kizza H, Charlebois E, Srikantiah P, Lin R, Mupere E, et al. A randomized trial of punctuated antiretroviral therapy in Ugandan HIV-seropositive adults with pulmonary tuberculosis and CD4(+) T-cell counts of ≥ 350 cells/ μ L. *J Infect Dis* 2011; 204:884-92.
236. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992; 117:106-11.
237. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:794-9.
238. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992; 326:83-9.
239. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghigat D, Leal MA, Forthal D, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19:741-5.
240. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, Yamashita H, Nalongo K, Watanabe K, et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1362-6.
241. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, Rebe K, Brouwer A, Loyse A, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47:123-30.
242. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, Phulusa J, Kenala J, Kanyemba C, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010; 50:338-44.
243. Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, et al. Adjunctive interferon-gamma immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS* 2012; 26:1105-13.
244. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1764-7.
245. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337:15-21.
246. Bicanic T, Wood R, Bekker LG, Darder M, Meintjes G, Harrison TS. Antiretroviral roll-out, antifungal roll-back: access to treatment for cryptococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:530-1.
247. Schaars CF, Meintjes GA, Morroni C, Post FA, Maartens G. Outcome of AIDS-associated cryptococcal meningitis initially treated with 200 mg/day or 400 mg/day of fluconazole. *BMC Infect Dis* 2006; 6:118.
248. Jackson AT, Nussbaum JC, Phulusa J, Namarika D, Chikasema M, Kanyemba C, et al. A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis. *AIDS* 2012; 26:1363-70.
249. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1775-83.
250. Manosuthi W, Athichathanabadi C, Uttayamakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Plasma nevirapine levels, adverse events and efficacy of antiretroviral therapy among HIV-infected patients concurrently receiving nevirapine-based antiretroviral therapy and fluconazole. *BMC Infect Dis* 2007; 7:14.
251. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1532-8.
252. Lucas SB. HIV and the necropsy. *J Clin Pathol* 1993; 46:1071-5.

253. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992; 116:33-43.
254. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268-75.
255. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1346-9.
256. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Oranratnachai K, Prapakarn W, Apichartpiyakul C. Randomized controlled trial of pyrimethamine plus sulfadiazine versus trimethoprim plus sulfamethoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2008; 7:11-6.
257. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:583-7.
258. Arens J, Barnes K, Crowley N, Maartens G. Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis - pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids. *S Afr Med J* 2007; 97:956-8.
259. Webb EL, Kyosiimire-Lugemwa J, Kizito D, Nkurunziza P, Lule S, Muhangi L, et al. The effect of anthelmintic treatment during pregnancy on HIV plasma viral load: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 60:307-13.
260. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 60:150-7.
261. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008; 22:237-47.
262. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-96.
263. Firnhaber C, Azzoni L, Foulkes AS, Gross R, Yin X, Van Amsterdam D, et al. Randomized trial of time-limited interruptions of protease inhibitor-based antiretroviral therapy (ART) vs. continuous therapy for HIV-1 infection. *PLoS One* 2011; 6:e21450.
264. Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Gueye NF, Gueye PM, Laniece I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 2006; 20:1181-9.
265. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007; 21:2483-91.
266. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
267. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363:257-65.
268. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
269. Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med* 2009; 30:685-99, viii.
270. Canestri A, Sow PS, Vray M, Ngom F, M'Boup S, Kane CT, et al. Poor Efficacy and Tolerability of Stavudine, Didanosine, and Efavirenz-based Regimen in Treatment-Naive Patients in Senegal. *J Int AIDS Soc* 2007; 9:7.

271. Landman R, Diallo MB, Gueye NF, Kane CT, Mboup S, Fall MB, et al. Efficacy and safety of unboosted atazanavir in combination with lamivudine and didanosine in naive HIV type 1 patients in Senegal. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26:519-25.
272. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003; 17:1017-22.
273. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Njoume M, Nkene YM, Ciaffi L, et al. Long-term safety, effectiveness and quality of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine. *Aids* 2007; 21:768-71.
274. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoue N, Bourgeois A, Calmy A, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004; 364:29-34.
275. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *Aids* 2006; 20:1163-9.
276. Laurent C, Tchatchueng Mbougua JB, Ngom Gueye NF, Etard JF, Diouf A, Landman R, et al. Long-term effectiveness and safety of didanosine combined with lamivudine and efavirenz or nevirapine in antiretroviral-naive patients: a 9-year cohort study in Senegal. *Trop Med Int Health* 2011; 16:217-22.
277. Boulle A, Orrel C, Kaplan R, Van Cutsem G, McNally M, Hilderbrand K, et al. Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antivir Ther* 2007; 12:753-60.
278. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Jama* 2008; 300:530-9.
279. Messou E, Anglaret X, Duvignac J, Konan-N'dri E, Komona E, Gnokoro J, et al. Antiretroviral treatment changes in adults from Cote d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy. *AIDS* 2010; 24:93-9.
280. Munderi P, Walker AS, Kityo C, Babiker AG, Ssali F, Reid A, et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Med* 2010; 11:334-44.
281. Lockman S, Hughes M, Sawe F, Zheng Y, McIntyre J, Chipato T, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based initial therapy for HIV-1 infection among women in Africa: a randomized trial. *PLoS Med* 2012; 9:e1001236.
282. Ratsela A, Polis M, Dhlomo S, Emery S, Grandits G, Khabo P, et al. A randomized factorial trial comparing 4 treatment regimens in treatment-naive HIV-infected persons with AIDS and/or a CD4 cell count <200 cells/ μ L in South Africa. *J Infect Dis* 2010; 202:1529-37.
283. Dlamini JN, Hu Z, Ledwaba J, Morris L, Maldarelli FM, Dewar RL, et al. Genotypic resistance at viral rebound among patients who received lopinavir/ritonavir-based or efavirenz-based first antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58:304-8.
284. Matthews GV, Manzini P, Hu Z, Khabo P, Maja P, Matchaba G, et al. Impact of lamivudine on HIV and hepatitis B virus-related outcomes in HIV/hepatitis B virus individuals in a randomized clinical trial of antiretroviral therapy in southern Africa. *AIDS* 2011; 25:1727-35.
285. Bussmann H, Wester CW, Thomas A, Novitsky V, Okezie R, Muzenda T, et al. Response to zidovudine/didanosine-containing combination antiretroviral therapy among HIV-1 subtype C-infected adults in Botswana: two-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:37-46.
286. Sanne I, Orrell C, Fox MP, Conradie F, Ive P, Zeinecker J, et al. Nurse versus doctor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 376:33-40.
287. Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M, et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet* 2012; 380:889-98.

288. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1838-45.
289. Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, Zivin JG, Goldstein MP, de Walque D, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS* 2011; 25:825-34.
290. Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med* 2011; 8:e1000422.
291. Kunutsor S, Walley J, Katabira E, Muchuro S, Balidawa H, Namagala E, et al. Improving clinic attendance and adherence to antiretroviral therapy through a treatment supporter intervention in Uganda: a randomized controlled trial. *AIDS Behav* 2011; 15:1795-802.
292. Nachega JB, Chaisson RE, Goliath R, Efron A, Chaudhary MA, Ram M, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24:1273-80.
293. Mohlala BK, Boily MC, Gregson S. The forgotten half of the equation: randomized controlled trial of a male invitation to attend couple voluntary counselling and testing. *AIDS* 2011; 25:1535-41.
294. Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G, et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet* 2009; 374:2080-9.
295. Mugenyi P, Walker AS, Hakim J, Munderi P, Gibb DM, Kityo C, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375:123-31.
296. Mermin J, Ekwaru JP, Were W, Degerman R, Bunnell R, Kaharuzza F, et al. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *BMJ* 2011; 343:d6792.
297. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JB, Boyer S, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:825-33.
298. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, Eisen G, Rao T, Sankale JL, et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1283-90.
299. Pujades-Rodriguez M, O'Brien D, Humblet P, Calmy A. Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS* 2008; 22:1305-12.
300. Isaakidis P, Swingler GH, Pienaar E, Volmink J, Ioannidis JP. Relation between burden of disease and randomised evidence in sub-Saharan Africa: survey of research. *BMJ* 2002; 324:702.
301. Britton T, Lindenstrand D. Epidemic modelling: aspects where stochasticity matters. *Math Biosci* 2009; 222:109-16.
302. Bradley PC, Thomas AL. *Bayesian Methods for data Analysis*: Taylor and Francis Group; 2009. p. 1-14.
303. Cox DR. Regression analysis and life table (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; Series B:187-222.
304. Fleming TR, Lin DY. Survival analysis in clinical trials: past developments and future directions. *Biometrics* 2000; 56:971-83.
305. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997; 16:965-80.
306. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982; 115:92-106.
307. Therneau T, Grambsch P. *Modeling survival data: Extending the Cox model*. Springer-Verlag, editor. New York 2000.
308. Hogan JW, Laird NM. Model-based approaches to analysing incomplete longitudinal and failure time data. *Stat Med* 1997; 16:259-72.
309. Hogan JW, Laird NM. Mixture models for the joint distribution of repeated measures and event times. *Stat Med* 1997; 16:239-57.

310. Zazzi M, Kaiser R, Sonnerborg A, Struck D, Altmann A, Prosperi M, et al. Prediction of response to antiretroviral therapy by human experts and by the EuResist data-driven expert system (the EVE study). *HIV Med* 2011; 12:211-8.
311. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS* 2006; 20:2355-60.
312. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-29.
313. Anaky MF, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Toure S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cote d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ* 2010; 88:490-9.
314. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008; 22:873-82.
315. Choisy M, Guégan JF, Rohani P. Mathematical Modeling of Infectious Diseases Dynamics. In: Tibayrenc M, editor. *Encyclopedia of Infectious Disease : Modern methodologies*: John Wiley; 2007. p. 379 - 404.
316. Hilborn R, Mangel M. *The Ecological Detective. Confronting Models with Data*. Princeton: Princeton University Press; 1997.
317. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, et al. *Epidémiologie - Principes et méthodes quantitatives*. INSERM ed1993.
318. Dubois MA. Modélisation en épidémiologie : Objectifs et méthodes. . *Épidémiologie et Santé Animale* 2005; 47:1-13.
319. Valleron AJ. [The roles for modeling in epidemiology]. *C R Acad Sci III* 2000; 323:429-33.
320. Michel Gauthier-Clerc FT. Modélisation mathématique en épidémiologie. *Ecologie de la santé et Biodiversité : Cours Master et doctorat de biologie et sciences médicales*. de Boeck ed2010. p. 155-78.
321. Hougaard P. Multi-state models: a review. *Lifetime Data Anal* 1999; 5:239-64.
322. Commenges D. Multi-state models in epidemiology. *Lifetime Data Anal* 1999; 5:315-27.
323. Commenges D. [Competitive risks and multi-state models in epidemiology]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999; 47:605-11.
324. Manski C. « Regression ». *Journal of Economic Literature* 1991; 29:34-50.
325. Prentice RL, Kalbfleisch JD. Hazard rate models with covariates. *Biometrics* 1979; 35:25-39.
326. Frome EL. The analysis of rates using Poisson regression models. *Biometrics* 1983; 39:665-74.
327. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol* 2006; 163:493-501.
328. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336:601-5.
329. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1990; 1:421-9.
330. Finkelstein DM, Schoenfeld DA, Stamenovic E. Analysis of multiple failure time data from an AIDS clinical trial. *Stat Med* 1997; 16:951-61.
331. Lewden C, Gabillard D, Minga A, Ekouevi DK, Avit D, Konate I, et al. CD4-specific mortality rates among HIV-infected adults with high CD4 counts and no antiretroviral treatment in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 59:213-9.
332. Duvignac J, Anglaret X, Kpozehouen A, Inwoley A, Seyler C, Toure S, et al. CD4+ T-lymphocytes natural decrease in HAART-naive HIV-infected adults in Abidjan. *HIV Clin Trials* 2008; 9:26-35.
333. Alioum A, Leroy V, Commenges D, Dabis F, Salamon R. Effect of gender, age, transmission category, and antiretroviral therapy on the progression of human immunodeficiency virus infection using multistate Markov models. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Epidemiology* 1998; 9:605-12.
334. Com-Nougue C, Guerin S, Rey A. [Assessment of risks associated with multiple events]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999; 47:75-85.

335. Joly P, Commenges D. A penalized likelihood approach for a progressive three-state model with censored and truncated data: application to AIDS. *Biometrics* 1999; 55:887-90.
336. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26:2389-430.
337. Schoni-Affolter F, Keiser O, Mwango A, Stringer J, Ledergerber B, Mulenga L, et al. Estimating loss to follow-up in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: the effect of the competing risk of death in Zambia and Switzerland. *PLoS One* 2011; 6:e27919.
338. Michel Gauthier-Clerc FT. *Ecologie de la santé et Biodiversité, Cours Master et doctorat de biologie et sciences médicales.* de Beock; 2010. p. 155-78.
339. Burnham K, Anderson D. *Model Selection and Multimodel Inference: a Practical Information-theoretic Approach.* Berlin: Springer-Verlag; 2002.
340. Hilborn R MM. *The Ecological Detective. Confronting Models with Data.* Princeton: Princeton University Press; 1997.
341. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006; 15:1295-310.
342. Markov AA. "Extension of the limit theorems of probability theory to a sum of variables connected in a chain". reprinted in Appendix B of: R. Howard volume 1. *Dynamic Probabilistic Systems : Markov Chains:* John Wiley and Sons; 1971.
343. Rubinstein RY, Kroese DP. *Simulation and the Monte Carlo method.* Second Edition ed: A John Wiley & Sons, Inc; 2007.
344. Chouaid C. [Markov models in clinical medicine]. *Rev Mal Respir* 2004; 21:1007-9.
345. Kolmogorov AN. "On Tables of Random Numbers": *Theoretical Computer Science* 1963.
346. Anderson RM MR. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.* Press OU, editor1991.
347. Sonnenberg FA, Wong JB. Commentary: fine-tuning life-expectancy calculations using Markov processes. *Med Decis Making* 1993; 13:170-2.
348. Saint Pierre P. *Modèles multi-états de type Markovien et application à l'asthme: Université Montpellier I;* 2005.
349. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics1927.
350. Bartlett M. The critical community size for measles in the United States. *J R Stat Soc A* 1960; 123:37-44.
351. Bailey N. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Application.* London: Griffin; 1957.
352. Korenromp EL, Van Vliet C, Grosskurth H, Gavyole A, Van der Ploeg CP, Franssen L, et al. Model-based evaluation of single-round mass treatment of sexually transmitted diseases for HIV control in a rural African population. *AIDS* 2000; 14:573-93.
353. Yakob L, Bonsall MB, Yan G. Modelling knowlesi malaria transmission in humans: vector preference and host competence. *Malar J* 2010; 9:329.
354. Anderson RM MR. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.:* Oxford University Press; 1991.
355. Vynnycky E, White R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling:* Oxford University Press; 2010.
356. van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 2002; 180:29-48.
357. Brauer F, Van den Driessche P. *Mathematical Epidemiology.* Oxford: Springer; 1945. p. 24-32.
358. Basu S, Galvani AP. The transmission and control of XDR TB in South Africa: an operations research and mathematical modelling approach. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1585-98.
359. van den Driessche P, Wang L, Zou X. Impact of group mixing on disease dynamics. *Math Biosci* 2010; 228:71-7.
360. Prague M, Commenges D, Drylewicz J, Thiebaut R. Treatment Monitoring of HIV-Infected Patients based on Mechanistic Models. *Biometrics* 2012; 68:902-11.
361. Smythe W, Khandelwal A, Merle C, Rustomjee R, Gninafon M, Bocar Lo M, et al. A semimechanistic pharmacokinetic-enzyme turnover model for rifampin autoinduction in adult tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2091-8.

362. Walensky RP, Paltiel AD, Freedberg KA. AIDS Drug Assistance Programs: highlighting inequities in human immunodeficiency virus-infection health care in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 35:606-10.
363. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276:1253-8.
364. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E, et al. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2007; 12:543-51.
365. Losina E, Anglaret X, Yazdanpanah Y, Wang B, Toure S, Seage GR, 3rd, et al. Impact of opportunistic diseases on chronic mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *S Afr Med J* 2006; 96:526-9.
366. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44:441-6.
367. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Aids* 2000; 14:971-8.
368. Cantor SB, Ganiats TG. Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:517-22.
369. World Health Organization. CHOosing interventions that are cost-effective (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at: <http://www.who.int/choice/en/>. Accessed August 23, 2012. 2009.
370. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR, 3rd, Losina E, Weinstein MC, Craven DE, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. *JAMA* 1998; 279:130-6.
371. Goldie SJ, Kaplan JE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Seage GR, 3rd, et al. Prophylaxis for human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: using simulation modeling to inform clinical guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:921-8.
372. Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Paltiel AD, Losina E, Coudeville L, Weinstein MC, et al. Prevention of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France: a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:86-96.
373. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344:824-31.
374. Schackman BR, Freedberg KA, Goldie SJ, Weinstein MC, Swartz K. Budget impact of Medicaid Section 1115 demonstrations for early HIV treatment. *Health Care Financ Rev* 2005; 26:67-80.
375. Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Losina E, Weinstein MC, Lebrun T, Paltiel AD, et al. Lifetime cost of HIV care in France during the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002; 7:257-66.
376. Johri M, David Paltiel A, Goldie SJ, Freedberg KA. State AIDS Drug Assistance Programs: equity and efficiency in an era of rapidly changing treatment standards. *Med Care* 2002; 40:429-41.
377. Schackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, Sax PE, Losina E, Zhang H, et al. Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Arch Intern Med* 2002; 162:2478-86.
378. Walensky RP, Goldie SJ, Sax PE, Weinstein MC, Paltiel AD, Kimmel AD, et al. Treatment for primary HIV infection: projecting outcomes of immediate, interrupted, or delayed therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:27-37.
379. Schackman BR, Finkelstein R, Neukermans CP, Lewis L, Eldred L. The cost of HIV medication adherence support interventions: results of a cross-site evaluation. *AIDS Care* 2005; 17:927-37.
380. Walensky RP, Paltiel AD, Goldie SJ, Gandhi RT, Weinstein MC, Seage GR, 3rd, et al. A therapeutic HIV vaccine: how good is good enough? *Vaccine* 2004; 22:4044-53.
381. Walensky RP, Weinstein MC, Smith HE, Freedberg KA, Paltiel AD. Optimal allocation of testing dollars: the example of HIV counseling, testing, and referral. *Med Decis Making* 2005; 25:321-9.

382. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Goldie SJ, Muccio TM, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:69-77.
383. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1316-23.
384. Deuffic-Burban S, Losina E, Wang B, Gabillard D, Messou E, Divi N, et al. Estimates of opportunistic infection incidence or death within specific CD4 strata in HIV-infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire: impact of alternative methods of CD4 count modelling. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:737-44.
385. Losina E, Anglaret X, Yazdanpanah Y, Toure H, Seage GR, N'Dri-Yoman T, et al. The impact of a history of opportunistic diseases on chronic HIV mortality in HIV patients in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003; 8:S451.
386. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings--the case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006; 355:1141-53.
387. Walensky RP, Weinstein MC, Yazdanpanah Y, Losina E, Mercincavage LM, Toure S, et al. HIV drug resistance surveillance for prioritizing treatment in resource-limited settings. *AIDS* 2007; 21:973-82.
388. Kimmel AD, Weinstein MC, Anglaret X, Goldie SJ, Losina E, Yazdanpanah Y, et al. Laboratory monitoring to guide switching antiretroviral therapy in resource-limited settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:258-68.
389. Losina E, Toure H, Uhler LM, Anglaret X, Paltiel AD, Balestre E, et al. Cost-effectiveness of preventing loss to follow-up in HIV treatment programs: a Cote d'Ivoire appraisal. *PLoS Med* 2009; 6:e1000173.
390. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, Gabillard D, Walensky RP, Moh R, et al. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. *Antivir Ther* 2010; 15:351-61.
391. Leroy V, Sakarovitch C, Viho I, Becquet R, Ekouevi DK, Bequet L, et al. Acceptability of formula-feeding to prevent HIV postnatal transmission, Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:77-86.
392. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents; Recommendations for a public health approach (2010 version). Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>. 2010.
393. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47:712-22.
394. Wallis CL, Mellors JW, Venter WD, Sanne I, Stevens W. Varied patterns of HIV-1 drug resistance on failing first-line antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:480-4.
395. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, et al. Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS* 2007; 21:965-71.
396. Medecins Sans Frontières (MSF). Untangling the web of antiretroviral price reductions. 15th Edition – July 2012. Available at http://d2pd3b5abq75bb.cloudfront.net/2012/07/16/15/22/30/726/UTW_15_ENG_Jul2012_FINAL.pdf Accessed the 21 August, 2012.
397. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002; 185:1062-9.
398. Keiser O, Anastos K, Schechter M, Balestre E, Myer L, Boule A, et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health* 2008; 13:870-9.

399. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Gallant JE, Chaisson RE, Regensberg L, et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. *AIDS* 2008; 22:2117-25.
400. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1752-9.
401. Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004246.
402. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002; 3:186-94.
403. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363:1253-63.
404. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* 2005; 19:185-92.
405. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:29-35.
406. Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asiimwe F, Were W, Mermin J, et al. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:456-62.
407. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:910-28.
408. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825-9.
409. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772-6.
410. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:371-6.
411. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006; 7:255-60.
412. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007; 12:325-33.
413. Taiwo BO. Nevirapine toxicity. *Int J STD AIDS* 2006; 17:364-9.
414. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9:221-6.
415. Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N, et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naive patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med* 2008; 9:14-8.
416. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *Aids* 2006; 20:2233-6.
417. Peters PJ, Polle N, Zeh C, Masaba R, Borkowf CB, Oyaro B, et al. Nevirapine-Associated Hepatotoxicity and Rash among HIV-Infected Pregnant Women in Kenya. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012; 11:142-9.

418. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1,033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002; 3:279-86.
419. Spire B, Carrieri P, Garzot MA, L'Henaff M, Obadia Y. Factors associated with efavirenz discontinuation in a large community-based sample of patients. *AIDS Care* 2004; 16:558-64.
420. Sinha S, Dhooria S, Kumar S, Shah N, Velpandian T, Ravi A, et al. The antiretroviral efficacy of highly active antiretroviral therapy and plasma nevirapine concentrations in HIV-TB co-infected Indian patients receiving rifampicin based antituberculosis treatment. *AIDS Res Ther* 2011; 8:41.
421. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162:355.
422. Freda C. Re: Important Change in SUSTIVA (efavirenz) Package Insert - Change from Pregnancy Category C to D [T4-D0005 02/05]. Bristol Myers Squibb, 2005 (Consulted the 03 October 2012 at <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM164871.pdf>).
423. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16:299-300.
424. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25:555-6.
425. Kibuuka H, Guwatudde D, Kimutai R, Maganga L, Maboko L, Watyema C, et al. Contraceptive use in women enrolled into preventive HIV vaccine trials: experience from a phase I/II trial in East Africa. *PLoS One* 2009; 4:e5164.
426. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:111-6.
427. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 July 2009. Wilmington, NC: Registry coordinating center; 2009. Available at http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf accessed May 13, 2011.
428. Ekouevi DK, Coffie PA, Ouattara E, Moh R, Amani-Bosse C, Messou E, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to efavirenz and nevirapine: an appraisal of the IeDEA West Africa and ANRS Databases, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:183-7.
429. Ford N, Calmy A, Mofensen L. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *Aids* 2011.
430. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 296:679-90.
431. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2011; 8:e1001056.
432. El-Khatib Z, Ekstrom AM, Ledwaba J, Mohapi L, Laher F, Karstaedt A, et al. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. *AIDS* 2010; 24:1679-87.
433. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, Hill A, Davis DH, Gregson J, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 2012.
434. Johnston V, Fielding KL, Charalambous S, Churchyard G, Phillips A, Grant AD. Outcomes Following Virological Failure and Predictors of Switching to Second-line Antiretroviral Therapy in a South African Treatment Programme. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012.
435. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:356-64.
436. Tebit DM, Sangare L, Makamtse A, Yameogo S, Somlare H, Bado G, et al. HIV drug resistance pattern among HAART-exposed patients with suboptimal virological response in Ouagadougou, Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:17-25.

437. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006; 20:223-31.
438. Laniece I, Ciss M, Desclaux A, Diop K, Mbodj F, Ndiaye B, et al. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003; 17 Suppl 3:S103-8.
439. Nachega JB, Stein DM, Lehman DA, Hlatshwayo D, Mothopeng R, Chaisson RE, et al. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:1053-6.
440. Barth RE, Wensing AM, Tempelman HA, Moraba R, Schuurman R, Hoepelman AI. Rapid accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated resistance: evidence of transmitted resistance in rural South Africa. *AIDS* 2008; 22:2210-2.
441. Hamers RL, Sigaloff KC, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1660-9.
442. Keiser O, Tweya H, Boulle A, Braitstein P, Schechter M, Brinkhof MW, et al. Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring. *AIDS* 2009; 23:1867-74.
443. Pujades-Rodriguez M, Balkan S, Arnould L, Brinkhof MA, Calmy A. Treatment failure and mortality factors in patients receiving second-line HIV therapy in resource-limited countries. *JAMA* 2010; 304:303-12.
444. World Health Organization. Antiretroviral Therapy For HIV Infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach (2006 revision). Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>. 2006.
445. Muwonga J, Edidi S, Butel C, Vidal N, Monleau M, Okenge A, et al. Resistance to antiretroviral drugs in treated and drug-naive patients in the Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57 Suppl 1:S27-33.
446. Keiser O, Chi BH, Gsponer T, Boulle A, Orrell C, Phiri S, et al. Outcomes of antiretroviral treatment in programmes with and without routine viral load monitoring in Southern Africa. *AIDS* 2011; 25:1761-9.
447. Murphy RA, Sunpath H, Lu Z, Chelin N, Losina E, Gordon M, et al. Outcomes after virologic failure of first-line ART in South Africa. *AIDS* 2010; 24:1007-12.
448. Phillips AN, Pillay D, Miners AH, Bennett DE, Gilks CF, Lundgren JD. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *Lancet* 2008; 371:1443-51.
449. Ajose O, Mookerjee S, Mills E, Boulle A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2012; 26:929-38.
450. Fox MP, Ive P, Long L, Maskew M, Sanne I. High rates of survival, immune reconstitution, and virologic suppression on second-line antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:500-6.
451. Murphy RA, Sunpath H, Castilla C, Ebrahim S, Court R, Nguyen H, et al. Second-Line Antiretroviral Therapy: Long-Term Outcomes in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:158-63.
452. Levison JH, Orrell C, Gallien S, Kuritzkes DR, Fu N, Losina E, et al. Virologic failure of protease inhibitor-based second-line antiretroviral therapy without resistance in a large HIV treatment program in South Africa. *PLoS One* 2012; 7:e32144.
453. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf Accessed the May 12, 2011.
454. Dagnra AY, Vidal N, Mensah A, Patassi A, Aho K, Salou M, et al. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lome, Togo. *J Int AIDS Soc* 2011; 14:30.
455. Hosseinipour MC, Kumwenda JJ, Weigel R, Brown LB, Mzinganjira D, Mhango B, et al. Second-line treatment in the Malawi antiretroviral programme: high early mortality, but good outcomes in survivors, despite extensive drug resistance at baseline. *HIV Med* 2010; 11:510-8.

456. Kagone TS, Hien H, Meda N, Diagbouga PS, Sawadogo A, Drabo J, et al. Characterization of HIV-1 genotypes and antiretroviral drug-resistance mutations among patients in Burkina Faso. *Pak J Biol Sci* 2011; 14:392-8.
457. World Health Organization (WHO). Global VIH/SIDA response . Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf, consulté le 16/09/2012).
458. April KT, Walji R. The state of research on complementary and alternative medicine in pediatric rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37:85-94.
459. Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clin Infect Dis* 2007; 44:128-34.
460. Levison JH, Orrell C, Losina E, Lu Z, Freedberg KA, Wood R. Early outcomes and the virological effect of delayed treatment switching to second-line therapy in an antiretroviral roll-out programme in South Africa. *Antivir Ther* 2011; 16:853-61.
461. Lorenzana SB, Hughes MD, Grinsztejn B, Collier AC, Luz PM, Freedberg KA, et al. Genotype assays and third-line ART in resource-limited settings: a simulation and cost-effectiveness analysis of a planned clinical trial. *AIDS* 2012; 26:1083-93.
462. Eholie SP, N'Dour C T, Cisse M, Bissagnene E, Girard PM. [Observance of antiretroviral treatments: African specificities]. *Med Mal Infect* 2006; 36:443-8.
463. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, et al. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther* 2012.
464. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
465. Seyler C, Messou E, Gabillard D, Inwoley A, Alioum A, Anglaret X. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1338-47.
466. Cole SR, Hernan MA, Margolick JB, Cohen MH, Robins JM. Marginal structural models for estimating the effect of highly active antiretroviral therapy initiation on CD4 cell count. *Am J Epidemiol* 2005; 162:471-8.
467. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis* 2009; 199:66-76.
468. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1441-9.
469. Gold M. Panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Med Care* 1996; 34:DS197-9.
470. World Health Organization. CHOosing interventions that are cost-effective (WHO-CHOICE): Cost-effectiveness thresholds. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at: <http://www.who.int/choice/en/>. Accessed August 23, 2012.
471. Attia KA, Eholie S, Messou E, Danel C, Polneau S, Chenal H, et al. Prevalence and virological profiles of hepatitis B infection in human immunodeficiency virus patients. *World J Hepatol* 2012; 4:218-23.
472. Gaillard EM, Boulos LM, Andre Cayemittes MP, Eustache L, Van Onacker JD, Duval N, et al. Understanding the reasons for decline of HIV prevalence in Haiti. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 1:i14-20.
473. Gregson S, Garnett GP, Nyamukapa CA, Hallett TB, Lewis JJ, Mason PR, et al. HIV decline associated with behavior change in eastern Zimbabwe. *Science* 2006; 311:664-6.
474. Hallett TB, Garnett GP, Mupamberiyi Z, Gregson S. Measuring effectiveness in community randomized trials of HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2008; 37:77-87.
475. Boily MC, Lowndes CM, Alary M. Complementary hypothesis concerning the community sexually transmitted disease mass treatment puzzle in Rakai, Uganda. *AIDS* 2000; 14:2583-92.
476. Korenromp EL, White RG, Orroth KK, Bakker R, Kamali A, Serwadda D, et al. Determinants of the impact of sexually transmitted infection treatment on prevention of HIV infection: a synthesis of

- evidence from the Mwanza, Rakai, and Masaka intervention trials. *J Infect Dis* 2005; 191 Suppl 1:S168-78.
477. Hallett TB, Singh K, Smith JA, White RG, Abu-Raddad LJ, Garnett GP. Understanding the impact of male circumcision interventions on the spread of HIV in southern Africa. *PLoS One* 2008; 3:e2212.
478. Vissers DC, Voeten HA, Nagelkerke NJ, Habbema JD, de Vlas SJ. The impact of pre-exposure prophylaxis (PrEP) on HIV epidemics in Africa and India: a simulation study. *PLoS One* 2008; 3:e2077.
479. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, Schackman BR, Losina E, Wang B, et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009; 48:806-15.
480. Marseille E, Saba J, Musingo S, Kahn JG. The costs and benefits of private sector provision of treatment to HIV-infected employees in Kampala, Uganda. *AIDS* 2006; 20:907-14.
481. Kahn JG, Marseille E, Auvert B. Cost-effectiveness of male circumcision for HIV prevention in a South African setting. *PLoS Med* 2006; 3:e517.
482. Vissers DC, SJ DEV, Bakker R, Urassa M, Voeten HA, Habbema JD. The impact of mobility on HIV control: a modelling study. *Epidemiol Infect* 2011; 139:1845-53.
483. Robinson NJ, Mulder DW, Auvert B, Hayes RJ. Modelling the impact of alternative HIV intervention strategies in rural Uganda. *AIDS* 1995; 9:1263-70.
484. Nagelkerke NJ, 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; 80:89-96.
485. Bracher M, Santow G, Watkins SC. Assessing the potential of condom use to prevent the spread of HIV: a microsimulation study. *Stud Fam Plann* 2004; 35:48-64.
486. Boily MC, Pickles M, Vickerman P, Buzdugan R, Isac S, Deering KN, et al. Using mathematical modelling to investigate the plausibility of attributing observed antenatal clinic declines to a female sex worker intervention in Karnataka state, India. *AIDS* 2008; 22 Suppl 5:S149-64.
487. Boily MC, Lowndes C, Alary M. The impact of HIV epidemic phases on the effectiveness of core group interventions: insights from mathematical models. *Sex Transm Infect* 2002; 78 Suppl 1:i78-90.
488. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Nalugoda F, Watya S, et al. The impact of male circumcision on HIV incidence and cost per infection prevented: a stochastic simulation model from Rakai, Uganda. *AIDS* 2007; 21:845-50.
489. Mehta SD, Gray RH, Auvert B, Moses S, Kigozi G, Taljaard D, et al. Does sex in the early period after circumcision increase HIV-seroconversion risk? Pooled analysis of adult male circumcision clinical trials. *AIDS* 2009; 23:1557-64.
490. Stringer JS, Rouse DJ, Vermund SH, Goldenberg RL, Sinkala M, Stinnett AA. Cost-effective use of nevirapine to prevent vertical HIV transmission in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:369-77.
491. Soderlund N, Zwi K, Kinghorn A, Gray G. Prevention of vertical transmission of HIV: analysis of cost effectiveness of options available in South Africa. *BMJ* 1999; 318:1650-6.
492. Marseille E, Kahn JG, Saba J. Cost-effectiveness of antiviral drug therapy to reduce mother-to-child HIV transmission in sub-Saharan Africa. *AIDS* 1998; 12:939-48.
493. Marseille E, Kahn JG, Mmiro F, Guay L, Musoke P, Fowler MG, 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.
494. Desmond C, Bland RM, Boyce G, Coovadia HM, Coutsooudis A, Rollins N, et al. Scaling-up exclusive breastfeeding support programmes: the example of KwaZulu-Natal. *PLoS One* 2008; 3:e2454.
495. Atashili J, Kalilani L, Seksaria V, Sickbert-Bennett EE. Potential impact of infant feeding recommendations on mortality and HIV-infection in children born to HIV-infected mothers in Africa: a simulation. *BMC Infect Dis* 2008; 8:66.
496. Maclean CC, Stringer JS. Potential cost-effectiveness of maternal and infant antiretroviral interventions to prevent mother-to-child transmission during breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:570-7.

497. Soorapanth S, Sansom S, Bulterys M, Besser M, Theron G, Fowler MG. Cost-effectiveness of HIV rescreening during late pregnancy to prevent mother-to-child HIV transmission in South Africa and other resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:213-21.
498. Shah M, Johns B, Abimiku A, Walker DG. Cost-effectiveness of new WHO recommendations for prevention of mother-to-child transmission of HIV in a resource-limited setting. *AIDS* 2011; 25:1093-102.
499. Robberstad B, Evjen-Olsen B. Preventing mother to child transmission of HIV with highly active antiretroviral treatment in Tanzania--a prospective cost-effectiveness study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:397-403.
500. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, Barnabas R, de Bruyn G, Cremin I, et al. Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. *PLoS Med* 2011; 8:e1001123.
501. Verguet S, Walsh JA. Vaginal microbicides save money: a model of cost-effectiveness in South Africa and the USA. *Sex Transm Infect* 2010; 86:212-6.
502. Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaer N, Williams B. Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* 2010; 5:e13646.
503. van de Vijver DA, Derdelinckx I, Boucher CA. Circulating HIV type 1 drug resistance will have limited impact on the effectiveness of preexposure prophylaxis among young women in Zimbabwe. *J Infect Dis* 2009; 199:1310-7.
504. Bendavid E, Wood R, Katzenstein DA, Bayoumi AM, Owens DK. Expanding antiretroviral options in resource-limited settings--a cost-effectiveness analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:106-13.
505. Holmes CB, Wood R, Maartens G, Freedberg KA, Losina E. Response to "CD4 cell count natural history and informative censoring in sub-Saharan Africa". *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:491.
506. April MD, Walensky RP, Chang Y, Pitt J, Freedberg KA, Losina E, et al. HIV testing rates and outcomes in a South African community, 2001-2006: implications for expanded screening policies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:310-6.
507. Hallett TB, Gregson S, Dube S, Garnett GP. The impact of monitoring HIV patients prior to treatment in resource-poor settings: insights from mathematical modelling. *PLoS Med* 2008; 5:e53.
508. Medina Lara A, Kigozi J, Amurwon J, Muchabaiwa L, Nyanzi Wakaholi B, Mujica Mota RE, et al. Cost effectiveness analysis of clinically driven versus routine laboratory monitoring of antiretroviral therapy in Uganda and Zimbabwe. *PLoS One* 2012; 7:e33672.
509. Babigumira JB, Sethi AK, Smyth KA, Singer ME. Cost effectiveness of facility-based care, home-based care and mobile clinics for provision of antiretroviral therapy in Uganda. *Pharmacoeconomics* 2009; 27:963-73.
510. Braithwaite RS, Roberts MS, Goetz MB, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Nucifora K, et al. Do benefits of earlier antiretroviral treatment initiation outweigh harms for individuals at risk for poor adherence? *Clin Infect Dis* 2009; 48:822-6.
511. Bendavid E, Grant P, Talbot A, Owens DK, Zolopa A. Cost-effectiveness of antiretroviral regimens in the World Health Organization's treatment guidelines: a South African analysis. *AIDS* 2011; 25:211-20.
512. Rosen S, Long L, Fox M, Sanne I. Cost and cost-effectiveness of switching from stavudine to tenofovir in first-line antiretroviral regimens in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:334-44.
513. von Wyl V, Cambiano V, Jordan MR, Bertagnolio S, Miners A, Pillay D, et al. Cost-Effectiveness of Tenofovir Instead of Zidovudine for Use in First-Line Antiretroviral Therapy in Settings without Virological Monitoring. *PLoS One* 2012; 7:e42834.
514. Walensky RP, Wood R, Ciaranello AL, Paltiel AD, Lorenzana SB, Anglaret X, et al. Scaling up the 2010 World Health Organization HIV Treatment Guidelines in resource-limited settings: a model-based analysis. *PLoS Med* 2010; 7:e1000382.
515. Hsu HE, Rydzak CE, Cotich KL, Wang B, Sax PE, Losina E, et al. Quantifying the risks and benefits of efavirenz use in HIV-infected women of childbearing age in the USA. *HIV Med* 2011; 12:97-108.

516. Ouattara E, Anglaret X, Wong A, Chu J, Smith HE, Danel C, et al. Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing ART regimens in women of childbearing age in Sub-Saharan Africa. *AIDS* 2012; In Press.
517. World Health Organization. Antiretroviral Drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach 2010 version (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf consulté le 15/12/2012). 2010.
518. Bacaer N, Pretorius C, Auvert B. An age-structured model for the potential impact of generalized access to antiretrovirals on the South African HIV epidemic. *Bull Math Biol* 2010; 72:2180-98.
519. Bendavid E, Brandeau ML, Wood R, Owens DK. Comparative effectiveness of HIV testing and treatment in highly endemic regions. *Arch Intern Med* 2010; 170:1347-54.
520. Amirfar S, Hollenberg JP, Abdool Karim SS. Modeling the impact of a partially effective HIV vaccine on HIV infection and death among women and infants in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:219-25.
521. Cowley P. Preliminary cost-effectiveness analysis of an AIDS vaccine in Abidjan, Ivory Coast. *Health Policy* 1993; 24:145-53.
522. Andersson KM, Owens DK, Vardas E, Gray GE, McIntyre JA, Paltiel AD. Predicting the impact of a partially effective HIV vaccine and subsequent risk behavior change on the heterosexual HIV epidemic in low- and middle-income countries: A South African example. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:78-90.
523. Hontelez JA, Nagelkerke N, Barnighausen T, Bakker R, Tanser F, Newell ML, et al. The potential impact of RV144-like vaccines in rural South Africa: a study using the STDSIM microsimulation model. *Vaccine* 2011; 29:6100-6.
524. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010; 5:e13132.
525. Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, 3rd, Losina E, Sax PE, et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *Am J Med* 2005; 118:292-300.
526. Auvert B, Buonomico G, Lagarde E, Williams B. Sexual behavior, heterosexual transmission, and the spread of HIV in sub-Saharan Africa: a simulation study. *Comput Biomed Res* 2000; 33:84-96.
527. Enns EA, Brandeau ML, Igame TK, Bendavid E. Assessing effectiveness and cost-effectiveness of concurrency reduction for HIV prevention. *Int J STD AIDS* 2011; 22:558-67.
528. Hallett TB, Gregson S, Lewis JJ, Lopman BA, Garnett GP. Behaviour change in generalised HIV epidemics: impact of reducing cross-generational sex and delaying age at sexual debut. *Sex Transm Infect* 2007; 83 Suppl 1:i50-4.
529. 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.
530. Braithwaite RS, Roberts MS, Goetz MB, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Nucifora K, et al. Do benefits of earlier antiretroviral treatment initiation outweigh harms for individuals at risk for poor adherence? *Clin Infect Dis* 2009; 48:822-6.
531. Johnson SC. Balancing adherence concerns with the risks of HIV disease progression. *Clin Infect Dis* 2009; 48:827-8.
532. Lawn SD, Bekker LG, Calmy A, Wood R. Monitoring of antiretroviral therapy in low-resource settings. *Lancet* 2008; 372:287-8; author reply 9.
533. Walensky RP, Freedberg KA, Weinstein MC. Monitoring of antiretroviral therapy in low-resource settings. *Lancet* 2008; 372:288; author reply 9.
534. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices--Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making* 2012; 32:667-77.
535. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Health* 2012; 15:843-50.

536. Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. *Health Econ* 2006; 15:373-81.
537. Sutton AJ, Cooper NJ, Jones DR. Evidence synthesis as the key to more coherent and efficient research. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9:29.