

La lettre de Solthis

Numéro 11 - Juin 2011



Sommaire	Les dossiers	
	Grossesse, dépistage et VIH	2-6
	Tuberculose: diagnostic	7-9
	Fonds mondial: réforme	10-11
	Les articles	
	Indicateurs de santé mondiale	13
	Tests de dépistage rapide	14-15
	Suivi épidémiologique: les IAP	16-17
	Suivi virologique	18
	Ruptures de stocks	19-20

L'éditorial

30 ans de lutte et le VIH est toujours là.

10 ans d'efforts pour promouvoir prévention, dépistage et accès aux traitements, et toujours trop d'ignorance, de déni, et une couverture insuffisante des besoins. Les tabous sont toujours là: trop de silences, d'exclusions, de culpabilisation.

Pour avancer, plus vite, il nous faut innover! Il faut aller au cœur des lieux et des modes de transmission, au sein même des couples.

Car le VIH n'est pas le problème d'un être isolé mais celui d'une relation. Et si les femmes, en Afrique, paient un prix si lourd, c'est que les hommes, hostiles aux modes de prévention, leur ont transmis ce virus, le plus souvent dans l'ignorance même de

leur séropositivité. Ainsi, 60 à 90% des nouvelles contaminations se font au sein même du couple. C'est là que doit s'ouvrir le dialogue. Il n'y aura de politique de dépistage, et de prise en charge précoces que si le couple sait s'approprier cette responsabilité. Les exemples du Rwanda, du Kenya, ou de l'Ouganda sont démonstratifs. Il faut porter ensemble cette volonté de dédramatiser et de déculpabiliser pour permettre l'expression du droit aux savoirs et aux partages des responsabilités.

Tous les travaux soulignent l'importance cruciale du traitement précoce, et son rôle majeur pour prévenir la transmission dans les couples sero-différents. La démonstration de l'essai HPTN 052 est sans appel: au sein d'un couple sérodifférent le traitement immédiat prévient à plus de 96% la

transmission du virus à l'autre membre du couple et en plus réduit le risque d'acquisition de la tuberculose.

Il faut mettre fin au mythe du héros masculin, invincible et sans faille! Les hommes, qui cachent par le déni leur faiblesse face à la maladie, sont aussi des êtres vulnérables qui doivent apprendre à faire face.

L'école des maris qui se développe au Niger ouvre une voie nouvelle pour responsabiliser chacun, séropositif ou séronégatif, dans sa relation à l'autre, à celle là même qui constitue son projet de vie.

L'innovation ainsi ne doit pas être que médicale ou scientifique, elle doit nécessairement aussi être sociale et politique. C'est une condition pour vaincre un virus qui prolifère sur l'ignorance ou le déni. ■

Pr Christine Katlama

Dépister le couple pour le VIH : une stratégie hautement pertinente en Afrique sub-saharienne

En Afrique, la majorité des transmissions du VIH se fait au sein de couples stables. D'après les données des enquêtes démographiques et de santé du Rwanda (2001-2002) et de Zambie (2005), entre 60 et 90% des nouvelles infections hétérosexuelles auraient lieu au sein de couples mariés ou en cohabitation¹. De plus, une importante proportion d'hommes et de femmes vivent en couple sérodifférent, où seul un membre du couple est infecté par le VIH². De nombreuses personnes vivant avec le VIH ont un antécédent de veuvage (43% Ouganda, 54-61% Zimbabwe) et se remarient après le décès du conjoint³.

Malheureusement, peu d'individus en Afrique subsaharienne ont connaissance de leur statut sérologique car peu ont accès au conseil et au dépistage du VIH, seul ou en couple⁴.

Lorsque les individus sont testés, le partage des résultats du test reste encore faible, souvent en raison de contraintes socioculturelles, de peur de la stigmatisation et du rejet. Au Kenya, seuls 8,9% des couples discordants ont partagé leur statut sérologique (étude KAIS, Kenya, 2007).

Le partage du statut est associé à une meilleure protection du conjoint négatif, une amélioration de la qualité de vie et de l'observance au traitement. Cinq études dans 6 pays ont démontré un fort impact du counseling de couple sur le recours au préservatif (il passe de 3 à 80% après partage du statut en cas sérodifférence)^{5,6}.

Pourtant, l'utilisation du préservatif pour la prévention du VIH est faible (<5%) dans le contexte de couples stables. En effet, les messages de prévention « historiques » (Abstinence, Fidélité, Préservatif) alimentent l'idée que le couple

stable protège du VIH et les études montrent que les couples hétérosexuels se considèrent à faible risque⁷. L'ensemble de ces facteurs souligne l'importance de renforcer les messages de prévention et de promouvoir le conseil et le dépistage en couple pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH.

Stratégies de conseil / dépistage de couple : bénéfices attendus

Idéalement, le dépistage de couple pourrait s'intégrer à tous les niveaux de l'offre de dépistage : dans les centres de santé à l'initiative du soignant, dans les centres antituberculeux, dans les sites offrant les services de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME), dépistage mobile dans la communauté, dépistage à domicile, etc.

Au Rwanda, le dépistage de couple est intégré dans la politique PTME depuis 2003, avec des résultats jugés très satisfaisants⁷. Par ailleurs, le dépistage à domicile pourrait être efficace pour tester les couples, et cette stratégie s'est avérée coût efficace en Ouganda^{7,8}.

De nombreux bénéfices sont attendus d'une approche de conseil et dépistage du couple. On estime que le dépistage de couple pourrait prévenir 36 à 60% des infections hétérosexuelles en Zambie et au Rwanda¹.

Dans le cadre de la PTME, il a été montré que le dépistage VIH chez le partenaire, et donc une approche de couple, améliorerait l'efficacité des interventions. Deux études non randomisées conduites en Zambie et au Kenya auprès de femmes enceintes à qui l'on a proposé soit un conseil VIH individuel soit un conseil VIH en

couple (délivré aux deux membres du couple en même temps), ont montré que le conseil de couple améliorerait l'acceptabilité du dépistage du VIH chez la femme enceinte, ainsi que la prise de la prophylaxie antirétrovirale et l'adhésion aux alternatives à l'allaitement maternel prolongé et mixte pour la PTME chez les femmes identifiées comme infectées par le VIH^{9,10}.

Certes, il est possible que le conseil de couple ne soit pas souhaitable dans tous les contextes conjugaux, et comporte en particulier des risques lorsque c'est la femme qui est infectée par le VIH¹¹. Néanmoins, l'ensemble des données disponibles dans la littérature et les expériences pilotes conduites à ce jour semble suggérer qu'il y a nettement plus d'avantages que d'inconvénients à encourager l'implication des hommes dans la PTME et les approches de conseil/dépistage de couple, que ce soit pour la femme ou pour l'homme lui-même. ■

Dr Joanna Orne-Gliemann
(Institut de Santé Publique et de Développement)

et
Dr Florence Huber
(Solthis)

1. Dunkle, K.L., et al., New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet*, 2008. 371(9631): p. 2183-2191.

2. De Waal, D., Sero-discordant couples in five African countries: implications for prevention strategies. *Population and development review*, 2007. 33(3): p. 501-523.

3. Bunnell R, Opio A, Musinguzi J, Kirungi W, Ekwaru P, Mishra V, et al. HIV transmission risk behavior among HIV-infected adults in Uganda: results of a nationally representative survey. *Aids*. 2008 Mar 12;22(5):617-24.

4. World Health Organisation, Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Pro-

gress report 2010., 2010, World Health Organisation: Geneva.

5. Kamenga 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 Jan;5(1):61-7.

6. 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 Jun 20;304(6842):1605-9.

7. Bunnell R. HIV in couples. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19; 2010; San Francisco, USA; 2010. Paper #14.

8. John, F.N., et al., Cost effectiveness of couple counselling to enhance infant HIV-1 prevention. *International Journal of Std and Aids*, 2008. 19(6): p. 406-409.

9. Semrau, K., et al., Women in couples antenatal HIV counselling and testing are not more likely to report adverse social events. *AIDS*, 2005. 19(6): p. 603-9.

10. Farquhar, C., et al., Antenatal couple counseling increases uptake of interventions to prevent HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 37(5): p. 1620-6.

11. Temmerman, M., et al., The right not to know HIV-test results. *Lancet*, 1995. 345: p. 969-970.

Etude Prenahtest : le conseil orienté vers le couple

Objectifs et méthode

C'est dans le contexte de questionnements autour de l'implication des hommes au moment de la grossesse et pour la PTME et la transmission sexuelle du VIH qu'est née l'étude Prenahtest ANRS 12127. Cette étude évalue la faisabilité et l'efficacité d'une nouvelle forme de conseil prénatal du VIH visant à davantage impliquer les partenaires dans la prévention du VIH au sein du couple. Il s'agit de proposer un counseling aux femmes enceintes. Ce conseil est personnalisé suivant la situation conjugale de la femme : le conseil prénatal pour le VIH orienté vers le couple (**Cf. Encadré**).

Le contenu de la session de conseil prénatal pour le VIH orienté vers le couple a été défini à partir de modules de conseil VIH déjà validés¹ et en s'inspirant notamment du Health Belief Model^{2,3}.

L'étude Prenahtest est mise en place dans 4 villes où la prévalence du VIH est inférieure à 10% et où les services de PTME sont opérationnels à large échelle: Yaoundé (Cameroun), Pune (province de Maharashtra, Inde), Santo Domingo (République Dominicaine) et Tbilissi (Géorgie). Elle est conduite en 2 phases :

- une phase de faisabilité, pour définir plus précisément les composantes et tester sur le terrain l'intervention de conseil prénatal pour le VIH orienté vers le couple ;
- un essai d'intervention pour démontrer l'efficacité de l'intervention dans des contextes programmatiques et socioculturels différents.

Phase de faisabilité

La phase de faisabilité du projet (2007-2008) a eu pour objectif de tester les grandes composantes de la session de conseil orienté vers le couple : définir une intervention comportementale qui soit à la fois standardisée et adaptée à différents contextes opérationnels et socioculturels. Pendant cette phase

de faisabilité, l'acceptabilité de l'intervention auprès des femmes et du personnel de santé a également été évaluée. Deux stratégies principales ont été adoptées :

- la conduite d'une enquête transversale pour décrire les services de santé existants et mieux comprendre les perceptions des acteurs locaux en termes d'implication de l'homme dans les services de santé reproductive et de prévention du VIH : observations directes et entretiens approfondis (n=92) avec des professionnels de santé, des femmes enceintes ayant tout juste bénéficié de l'intervention, ainsi que des hommes accompagnant leur femme en consultation prénatale ;
- la mise en place pilote de l'intervention de conseil orienté vers le couple et son évaluation.

Résultats et perspectives

La phase de faisabilité a montré que l'intervention de conseil orienté vers le couple était faisable et acceptable dans chacun des quatre sites⁴.

Les professionnels de santé ont souligné que **les hommes étaient un groupe de population vulnérable en matière de santé reproductive et de prévention du VIH**, et que cette intervention avait le potentiel d'accroître la couverture du dépistage du VIH dans la population. Ils ont néanmoins souligné que l'étape préalable à la présence et l'implication des hommes consisterait à restructurer l'offre de services de santé prénatale et de PTME qui est peu « male-friendly ». Toutes les femmes enceintes interrogées ont déclaré que le conseil

Conseil orienté vers le couple

Objectif

Renforcer le conseil reçu par la femme au moment où elle reçoit le résultat de sa sérologie, pour lui permettre de définir, avec le conseiller, des stratégies concrètes et personnalisées pour annoncer à son partenaire le résultat de son test et lui suggérer le dépistage du VIH et le conseil VIH en couple. L'un des objectifs secondaires de ce conseil orienté vers le couple est également de renforcer la communication au sein du couple.

Contenu

- Rappel des discussions du conseil pré-test
- Annonce des résultats du test
- Conseil adapté au statut sérologique

• Identification du partenaire et discussion autour du type de relation conjugale

• Evaluation du niveau de communication conjugale en matière de santé reproductive et prévention du VIH

• Discussion autour du partage des résultats du test, de l'importance du dépistage du partenaire et du conseil de couple

• Partage d'outils et de stratégies personnalisées permettant à la femme de discuter de ces sujets avec son partenaire

• Anticipation des réactions négatives éventuelles du partenaire et discussion autour des stratégies pour les prévenir ou les gérer

Composantes de conseil post-test du VIH standard

Composantes de conseil post-test orienté vers le couple

1. World Health Organisation and Centres for Disease Control and Prevention, Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection generic training package. Participant manual, 2004, World Health Organisation: Geneva.

2. Rosenstock, I., V. Strecher, and M. Becker, The Health Belief Model and HIV risk behavior change, in *Preventing AIDS: Theories and Methods of Behavioral Interventions*, R.J. DiClemente and J.L. Peterson, Editors. 1994, Plenum Press: New York. p. 5-24.

3. Le manuel complet du conseil prénatal pour le VIH orienté vers le couple en anglais est disponible à l'adresse suivante : <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/PRENAHTEST/Prenahtest>

4. Orne-Gliemann, J., et al., Couple-oriented prenatal HIV counseling for HIV primary prevention: an acceptability study. *BMC Public Health*, 2010. 10: p. 197

orienté vers le couple leur semblait bénéfique ; elles avaient apprécié les jeux de rôle leur permettant « d'apprendre les mots » pour parler à leur partenaire du VIH. Les hommes interrogés sont apparus plus réservés mais jamais totalement hostiles à l'intervention et à l'idée du dépistage du VIH.

Enfin, les taux de dépistage du VIH chez les partenaires ont été estimés à 17% en Inde, 36% en Géorgie et 60% au Cameroun (données non collectées en République Dominicaine) parmi les femmes ayant reçu l'intervention. Ces chiffres étaient largement supérieurs aux données de routine, avec moins de 5% des partenaires testés parmi les femmes recevant le conseil post-test du VIH standard (moyenne dans les quatre sites : 2,7 vs 36,1%, p<0,01).

Les résultats de cette phase de faisabilité suggèrent donc qu'il est souhaitable et envisageable de chercher à mieux impliquer les conjoints des femmes enceintes dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH,

et de profiter de la grossesse pour sensibiliser les femmes et les hommes au VIH et à sa prévention, notamment par la mise en place d'une intervention innovante de conseil prénatal pour le VIH orienté vers le couple. Cependant, une des clés de cette implication des hommes au sein du conseil et dépistage prénatal VIH est une bonne connaissance des relations de couple, des attitudes et des schémas de communication entre hommes et femmes, en termes de santé sexuelle et reproductive et de prévention du VIH. Ce contexte conjugal doit être pris en compte pour améliorer la qualité et l'efficacité du conseil prénatal du VIH mais aussi de la PTME et de la prévention primaire du VIH.

Ces données ont conduit à démarrer **l'essai d'intervention** à proprement parler à partir de mars 2009. Un total de 1940 femmes ont été recrutées au cours de leur grossesse et seront suivies jusqu'à six mois après l'accouchement ; leurs partenaires seront interrogés en fin d'étude. La fréquence du dépistage du partenaire et du conseil en couple sera com-

parée entre des femmes ayant reçu un conseil post-test du VIH standard et des femmes ayant reçu le conseil post-test du VIH orienté vers le couple. Des méthodes de recherche qualitative et quantitative seront utilisées pour documenter des indicateurs de prévention du VIH et de communication au sein du couple en matière de santé reproductive. L'objectif final est de comprendre à quelle hauteur et comment cette intervention simple et efficace orientée vers le couple peut contribuer à l'arsenal de stratégies globales de conseil/dépistage de couple et de prévention du VIH. ■

Dr Joanna Orne-Gliemann
(Institut de Santé Publique et de Développement)

Au Malawi : l'expérience du « test and treat » chez les femmes enceintes

Le Malawi a adopté une approche de santé publique en vue d'étendre l'accès au traitement antirétroviral. Depuis l'initiation de cette politique en 2004 et jusqu'en 2010, les résultats ont été probants avec 345 000 personnes ayant démarré les ARV et 250 000 patients en vie et sous traitement. Malheureusement, la PTME reste à la traîne et beaucoup d'enfants continuent à naître avec le VIH. Ainsi, en 2011, le Malawi a opté pour une approche offrant aux femmes enceintes un dépistage du VIH annuel et un traitement ARV à vie à toute femme séropositive, indépendamment de son taux de CD4. Le schéma thérapeutique prévoit une prise quotidienne de ténofovir, lamivudine et éfavirenz.

Cette approche est justifiée par la prise en compte de différents facteurs :

- la majorité des sites ARV du Malawi n'ont pas accès au comptage des CD4,
- le taux de fécondité atteint 5,6 naissances par femme, les femmes se trouvant fréquemment enceintes dès qu'elles arrêtent d'allaiter (durée de l'allaitement de 23 mois en moyenne),
- dans les communautés, il est plus simple de passer le message selon lequel une fois le traitement initié, il faut le poursuivre à vie, alors qu'une prophylaxie ARV intermittente chez les femmes enceintes avec un taux de

CD4 élevé semble bien plus complexe dans de telles conditions.

Cette nouvelle stratégie offre de nombreux **avantages** :

- d'un point de vue logistique, il est facile de diffuser le même schéma thérapeutique pour la prise en charge usuelle et pour la PTME,
- selon certaines modélisations, cette approche peut réduire significativement la transmission durant la grossesse et l'allaitement. Cela peut améliorer la santé maternelle et la survie des femmes enceintes, menacée même chez celles qui ont un taux élevé de CD4, tout en protégeant les grossesses ultérieures,
- en contrôlant la charge virale, le risque de transmission du VIH au partenaire est réduit,
- en faisant remonter les lymphocytes CD4, le risque de tuberculose diminue chez les femmes,
- enfin, le ténofovir et la lamivudine sont efficaces contre le virus de l'hépatite B qui touche, au Malawi, 10 à 15% des patients vivant avec le VIH.

Les **désavantages** de cette stratégie sont :

- le surcoût du nouveau régime par rapport au traitement antérieur (stavudine, lamivudine et névirapine),

- le risque tératogène potentiel de l'éfavirenz au 1^{er} trimestre de la grossesse,
- le coût lié à l'augmentation du nombre de personnes sous ARV.

Cette approche innovante n'a jamais été testée à ce jour. Elle offre pourtant une grande opportunité d'intégrer la prise en charge du VIH dans les soins de santé materno-infantiles, et ainsi permettre au Malawi d'atteindre les objectifs de développement du millénaire d'ici à 2015. ■

Dr Anthony D. Harries
(Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires)

Au Niger : l'initiative de l'École des Maris

Le Fonds des Nations unies pour les populations (UNFPA) a développé au Niger la stratégie de « l'École des Maris » ayant pour objectif : mieux impliquer les hommes dans la promotion de la santé et favoriser un changement de comportement dans les communautés. Cette stratégie a été mise en œuvre dans la région de Zinder, avec l'appui de l'Union Européenne et de la Coopération Espagnole.

En 2007, une étude sur les obstacles à la promotion de la santé de la reproduction dans la région de Zinder, commanditée par l'UNFPA et réalisée en 2007 par le Laboratoire d'Analyses Sociales pour le Développement Local (LAS-DEL), a révélé plusieurs freins à l'utilisation des services de santé de la reproduction, en particulier le pouvoir et le comportement des hommes qui déterminent l'accès des femmes aux soins médicaux.

Ensuite, en 2008, un atelier a été organisé pour mieux définir le concept, la démarche et le fonctionnement des l'École de maris, à travers une approche participative (ONG nationales, agents de santé, maris volontaires, structures d'appui). Des critères de choix des maris modèles ont été définis : être marié, être un mari dont la/les femmes utilisent les services de santé de la reproduction, avoir 25 ans au minimum...

L'École des Maris est fondée sur l'adhésion volontaire et l'implication communautaire. Il n'y a pas de « leader », les membres sont égaux, et travaillent dans un cadre non-hiérarchisé pour que chacun assume une partie des responsabilités à tour de rôle. C'est un espace de discussion, de décision et d'action. Les membres se réunissent environ 2 fois par mois pour analyser des cas concrets rencontrés au sein de la communauté. Cette dynamique de groupe est un outil de changement de comportement. Les maris sont censés rechercher les solutions adaptées en se basant sur des connaissances disponibles dans le groupe ou auprès d'une personne ressource spécialisée. Par exemple, sur la base des informations fournies par le personnel de santé de la localité, les maris identifient les centres de santé où les indicateurs de santé sont critiques, comme la faiblesse des consultations prénatales. Ils définissent des stratégies et actions pour accroître la fréquentation de ces centres. Les séances de sensibilisation lors des prêches religieux sont un exemple de stratégie utilisée par les maris.

Des maris modèles

L'École des Maris influence les comportements dans le couple. Selon une épouse, « beaucoup de changements ont été notés depuis l'installation des écoles. Les hommes ont pris conscience. Les femmes également ont compris qu'il n'y a pas de différence à se faire accoucher par un homme. Ce sont les hommes qui amènent les femmes au CSI ». Les maris et leurs épouses affirment que le dialogue s'est instauré dans le couple : les hommes ont une bonne compréhension de l'importance de la santé des femmes et de leurs enfants. Des maris ont même, pour la première fois, participé à la naissance de leurs enfants. Ainsi, ils deviennent des guides pour leurs familles mais aussi pour ceux qui éprouvent des difficultés à aller dans les centres de santé.

L'impact sur les indicateurs de santé

Le changement de comportement est également perceptible chez les villageois, les autorités et les agents de santé. L'élément déterminant est la nouvelle relation entre les Écoles des Maris et les agents de santé, qui influence qualitativement les indicateurs. Les centres de santé qui enregistrent les meilleurs résultats sont ceux où les agents de santé entretiennent des bonnes relations avec les populations et les Écoles des Maris. Selon le Chef du CSI d'un des villages « les maris ont contribué à l'amélioration des indicateurs de manière significative. Nous avons constaté que nos comportements sont des obstacles à la fréquentation des Centres. Nous avons décidé de changer de comportement au niveau de l'accueil. Il y a aussi une meilleure organisation des services avec un calendrier (Consultations Pré et Post-Natales, Planification Familiale) qui a été communiqué aux femmes de tous les villages ».

Des résultats encourageants

Les indicateurs enregistrent des progressions, notamment en matière d'accouchement assisté par un personnel qualifié, de consultations prénatales et postnatales et de planification familiale (**Graphique**). Aussi, des latrines ont été construites dans les centres, ainsi qu'une habitation pour la sage-femme, une salle d'observation pour les parturientes, et une salle de consultation prénatale.

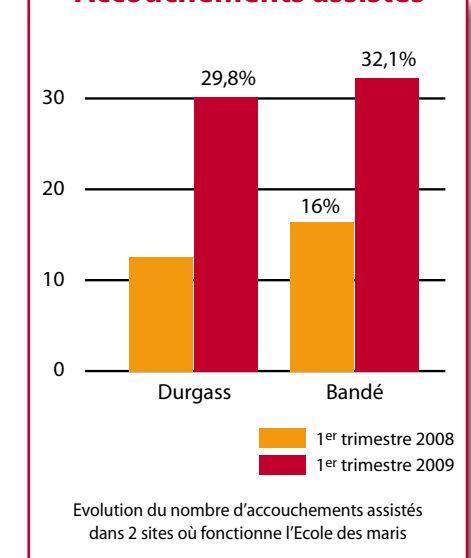
Aujourd'hui, il faut que les membres des Écoles transmettent les connaissances et les compor-

tements acquis. Pour étendre l'initiative, l'UNFPA a planifié d'appuyer davantage de partenaires, en collaboration avec le gouvernement, dans d'autres régions.

Ainsi en 2011, les régions de Maradi et de Tahoua auront leurs « Écoles des Maris » à travers une collaboration tripartite entre les Directions Régionales de la Santé, l'UNFPA et les ONG avec l'appui des partenaires financiers. Le nombre d'Écoles des Maris avoisinera alors 230 et 250. ■

Issa Sadou
(UNFPA Niger)

Accouchements assistés





Les actualités PTME:

le meilleur de la CROI

Prématurité et antirétroviraux

Une étude espagnole montre un taux important de prématurité¹ de 21% (175/800) dans une population comprenant plus de 35% de femmes consommant des drogues en intra veineuse et 45% des femmes coinfectées VIH/VHC. Le risque de prématurité augmente si les mères ne reçoivent pas d'ARV (risque relatif de 2,064 - p=0,006). Les facteurs classiques de prématurité sont confirmés : âge de la mère, consommation de drogues pendant la grossesse, coinfection VIH/VHC, faible adhésion au suivi de la grossesse. En revanche, il n'y a pas d'impact d'un type de traitement ARV sur cette prématurité². Deux études montrent un risque de prématurité chez les femmes dont le traitement contient un inhibiteur de protéase (IP) boosté :

- **Étude française (cohorte EPF)³** : on constate une augmentation calendaire de la prématurité avec 14,3% dans les années 2005-2009 et 9,2% entre 1990 et 1995 avant l'utilisation des ARV. En ajustant sur l'âge de la mère, toxicomanie, tabagisme, Indice de masse Corporelle, grossesse par Assistance Médicale à Procréation, et charge virale, l'analyse multivariée retrouve (n=945) l'âge gestationnel au début du suivi et le fait de recevoir un IP boosté comme facteurs indépendants de prématurité.

- **Essai Madame Bana au Botswana⁴** : on retrouve 21,44% de prématurité chez les mères traitées par Lopinavir boosté et AZT/3TC (n=267) versus 11,8% chez celles qui reçoivent abacavir/AZT/3TC (n=263), (p=0.03). Cependant, comme dans la cohorte française, la morbi-mortalité infantile n'est pas différente chez celles qui reçoivent un IP boosté si on considère les taux d'hospitalisation (12,7 versus 14,8%) et de mortalité (1,5 versus 1,1%) dans les deux groupes à 6 mois de vie.

Conclusions

- Ces études confirment les facteurs habituels de la prématurité.
- Il semble qu'il y ait plus de prématurité pour les femmes recevant un IP boosté, mais il s'agit de prématurité non sévère et ayant peu d'impact sur la santé des nouveaux nés. Il est nécessaire de mieux étudier le sur-risque lié aux IP boostés par le ritonavir, qui peut être lié à des problèmes vasculaires, des interactions hormonales ou un phénomène inflammatoire de reconstitution immunitaire particulier dans le contexte de la grossesse.
- Ne pas oublier le bénéfice considérable en termes de réduction de la transmission verticale obtenu grâce à l'utilisation des ARV, avant de considérer le risque de prématurité.

Pour les mères dépistées tardivement, au moment de l'accouchement

L'étude HPTN040/PACTG 1043⁵ compare 3 schémas de traitement post exposition (post-partum) administrés aux nouveau-nés dans les 48h suivant la naissance.

1. AZT pendant 6 semaines (n=577),
2. AZT pendant 6 semaines avec 3 doses de névirapine dans la première semaine (n=577),
3. AZT pendant 6 semaines avec nelfinavir et 3TC en plus les deux premières semaines (n=577)

L'analyse du taux de la transmission intrapartum est faite à 3 mois chez les enfants négatifs à la naissance (non infectés in utero) et nourris au lait artificiel.

Cette étude présente des résultats intéressants, malgré l'archaïsme du traitement IP (nelfinavir) et la durée trop longue de l'AZT :

- Le taux de transmission in utero : 5,7%, ce qui est attendu pour des femmes non traitées.
- Le taux global de transmission intrapartum : 3,2%, significativement plus élevé pour le bras monothérapie AZT (4,9%) que pour la bithérapie (2,2%) et la trithérapie (2,5%).
- En analyse multivariée, les 2 facteurs favorisant la TME perpartum sont la charge virale de la mère et le type de traitement de l'enfant

Conclusion

- Intérêt de dépister les mères pendant l'accouchement et de traiter les nouveau-nés par des multithérapies dès la naissance.

Allaitement maternel et traitement préventif des nouveau-nés négatifs

Une étude confirme la supériorité de protection si le traitement par névirapine chez le nouveau né allaité est poursuivi jusqu'à l'âge de 6 mois par rapport à 6 semaines. Les résultats sont cependant meilleurs si la mère est sous trithérapie : à 6 mois, 0,2% d'infection versus 2,4% sans ARV (soient 3,4% de transmission avec 6 semaines de névirapine ; et 1,4% à 6 mois)⁶.

Conclusion

- Pendant l'allaitement, traiter la mère au moins jusqu'au sevrage et si on traite l'enfant, la durée doit couvrir toute la période d'allaitement.

Type et durée du traitement maternel

- **Essai au Botswana** : HAART (262) > AZT (170) avec 0,4% versus 5,9% transmission et une durée de traitement supérieure pour le groupe HAART 84/70 jours (p<0.001)⁷

- **Essai Thaï red cross PMTCT program** : Trithérapie (NNRTI ou IP) quel que soit le taux de CD4 pour les femmes enceintes (n=1725). Taux de transmission global =1%⁸. Seule la durée de traitement (< 4 semaines) apparaît en analyse multivariée comme facteur favorisant la transmission (pas les CD4, le type de traitement ni le mode d'accouchement).

- **Cohorte EPF** : le taux de transmission est significativement inférieur si les mères sont traitées précocement, proche de 0% chez les mères traitées avant la conception et au 1er trimestre de grossesse avec des CV indétectables à l'accouchement. Cela confirme l'impact de la durée du traitement efficace sur la TME et plaide pour une prise en charge thérapeutique pré-conceptionnelle des femmes infectées par le VIH avec désir d'enfant.⁹

Conclusions générales

Mêmes objectifs au Nord et au Sud avec des situations différentes suivant le moment du diagnostic maternel :

- Avant la conception : préparer les mères à une grossesse sans transmission en traitant par trithérapie précoce.
- Au moment de l'accouchement : traitement combiné de la mère et du nouveau-né
- Allaitement maternel : autant que possible, traiter les mères par trithérapie. Si on décide de traiter seulement l'enfant, il est nécessaire de couvrir l'ensemble de la période d'allaitement par le traitement prophylactique et de surveiller la période de sevrage.

Dr Roland Tubiana
(Pitié-Salpêtrière, Paris)

1. Prématurité : naissance avant 37 semaines d'aménorrhées
2. Risk Factors of Preterm Delivery and Low Birth Weight in a Multicenter Cohort of HIV+ Pregnant Women, (www.retroconference.org/2011/PDFs/744.pdf)
3. Large Increase in Prematurity between 1990 and 2009 in HIV-infected Women in the National ANRS French Perinatal Cohort: Does Ritonavir Boost Play a Role? CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/PDFs/743.pdf)
4. Protease Inhibitor-based ART Was Associated with Preterm Delivery, but Not Adverse Infant Outcomes, in a Randomized MTCT Prevention Study in Botswana, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/PDFs/746.pdf)
5. Phase III Randomized Trial of the Safety and Efficacy of 3 Neonatal ARV Regimens for Prevention of Intrapartum HIV-1 Transmission: NICHHD HPTN 040/PACTG 1043, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/Abstracts/42430.htm)
6. HPTN 046: Efficacy of Extended Daily Infant NVP through Age 6 Months Compared to 6 Weeks for Postnatal PMTCT of HIV through Breastfeeding, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/Abstracts/42412.htm)
7. Effectiveness of Maternal HAART vs ZDV to Prevent MTCT in a Programmatic Setting: Botswana, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/PDFs/740.pdf)
8. Efficacy and Safety of Maternal Triple-drug ARV Regimens: Thai Red Cross PMTCT Program, 2004 to 2010, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/Abstracts/40757.htm)
9. Extremely Low Risk of MTCT of HIV in Women Starting HAART before Pregnancy: French Perinatal Cohort, ANRS EPF CO1/11, CROI 2011 (www.retroconference.org/2011/Abstracts/41451.htm)

Améliorer le diagnostic de la tuberculose

La tuberculose est la première cause de décès des personnes porteuses du VIH dans le monde. Pourtant, les moyens de diagnostiquer et de soigner la tuberculose existent. Ce dossier fait le point sur les perspectives de diagnostic de la tuberculose, notamment chez les patients vivant avec le VIH, et revient sur deux nouvelles techniques : la microscopie à fluorescence et la PCR du GeneXpert.

Quelles perspectives ?

En 2009, on estime qu'il y a eu 9,4 millions de nouveaux cas de tuberculose dans le monde, la plupart dans les pays à ressources limitées. Le diagnostic de la tuberculose, établi sur des critères cliniques ou radiographiques, est seulement présomptif, alors qu'il devrait autant que possible être confirmé par l'analyse bactériologique, particulièrement chez les personnes infectées par le VIH.

Dans la plupart des pays à ressources limitées, le diagnostic de la tuberculose repose seulement sur l'examen microscopique direct des crachats, à la recherche de bacilles-alcool-acido-résistants (BAAR). Cela implique le recueil d'une série de prélèvements, le patient devant se rendre plusieurs fois au centre de santé pour amener les échantillons, puis récupérer les résultats. Cet examen, qui représente une charge importante pour les patients, est peu sensible pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Ainsi, on estime qu'en 2009, 3,8 millions de cas de tuberculose n'ont pas été diagnostiqués ni traités.

Les perspectives pour améliorer le diagnostic

Trois approches sont possibles, dont deux semblent assez faciles à mettre en œuvre.

- La première est le «**front-loaded microscopy**» qui implique la collecte sur place de 2 crachats, le premier jour de consultation. Le patient est référé pour un traitement immédiat si le frottis est positif. Cette méthode est beaucoup plus facile pour le patient. Des essais multicentriques ont montré l'efficacité de cette approche.
- La deuxième perspective est l'**examen direct des crachats par la microscopie à fluorescence**. Elle nécessite une diode émettrice (Light emitting diode - LED) qui requiert peu d'énergie et est peu onéreuse. La microscopie à fluorescence a une spécificité comparable à la coloration de Ziehl Neelsen (ZN), mais elle améliore la sensibilité de 10%, tout en réduisant le temps d'examen des lames de 25%.
- La troisième approche est le recours au test moléculaire rapide et automatisé **GeneXpert MTB/RIF** pour détecter Mycobacterium tuberculosis et la mutation de résistance à la rifam-

picine. Cet appareil permet de traiter automatiquement les échantillons par PCR dans une cartouche jetable en plastique, qui contient tous les réactifs nécessaires. La seule manipulation nécessaire est d'ajouter un tampon bactéricide au crachat, avant d'insérer la quantité requise dans la cartouche. Cette cartouche est ensuite insérée dans la machine qui délivre les résultats en 2 heures. Cette technique représente une amélioration importante par rapport à l'examen direct standard, pour les patients à examen microscopique négatif (même si des patients à frottis négatifs et culture positive peuvent encore être manqués, à moins d'examiner plusieurs échantillons). Le coût reste la principale limite, et des études de terrain sont encore nécessaires pour déterminer si cet appareil peut supporter différentes températures ambiantes, et un approvisionnement électrique instable.

Dr Anthony D. Harries
(Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires)

De la microscopie standard à la microscopie à fluorescence pour la bacilloscopie

La recherche de bacilles de Koch (BK) au microscope est une technique peu onéreuse de diagnostic de la tuberculose. Le prélèvement (généralement un produit d'expectoration) est déposé sur une lame, puis coloré classiquement par la technique du ZN, à base de fuchsine et de bleu de méthylène.

Bien que la coloration de ZN soit facile à réaliser, l'examen au microscope est fastidieux et parfois difficile : la distinction entre BK et amas cellulaires peut poser problème, la lecture d'un seul échantillon pouvant nécessiter 5 à 15 min. La microscopie standard exige une concentration minimale de 1.000 BAAR/ml de prélèvement pour avoir 60% de sensibilité, et au moins 10.000 BAAR/ml pour une sensibilité de 95%.

Dans les années 1930, la technique de coloration a été améliorée grâce à l'utilisation d'auramine O, un colorant fluorescent utilisé à la place de la fuchsine. Ce n'est que 30 ans plus

tard que cette technique a été perfectionnée, par l'ajout de rhodamine, avant de commencer à être diffusée.

Aujourd'hui, l'examen au microscope à fluorescence améliore considérablement la charge de travail^{1,2} : le temps de lecture est réduit à 1 à 2 minutes par lame, car il y a moins de champs à observer (30 vs 100-200 champs au ZN). Un seul technicien peut lire jusqu'à plus de 200 lames par jour, contre 30 ou 40 avec la technique usuelle^{3,4}.

Pour de nombreux auteurs, la sensibilité de l'examen direct est améliorée de environ 10%^{5,6,7,8}. Chez les patients VIH positifs, des études au Kenya et en Inde ont montré un gain de sensibilité plus important, de 26-37% par rapport au ZN^{9,10}. La spécificité serait identique^{5,6,7}. Une étude prospective a trouvé une spécificité moindre chez les patients VIH+¹⁴, ce qui n'a pas été confirmé par l'essai d'Épicentre

réalisé dans des centres de santé de la périphérie de Nairobi. Dans cette dernière étude, la sensibilité était identique dans les 2 techniques, mais le gain était majeur sur le temps de lecture⁴. La coloration à l'auramine-rhodamine repose sur le même principe que le ZN, sans plus de complexité, mais les lames sont examinées au microscope à fluorescence (ou plus récemment microscope LED). Les lames peuvent être recolorées ultérieurement par ZN pour confirmer les observations, comme le recommandent certains auteurs^{11,12}.

Les gains de sensibilité et de charge de travail ont motivé l'extension de la microscopie à fluorescence dans les pays à revenus élevés. Dans les pays à ressources limitées, les coûts, la nécessité de disposer d'une chambre noire pour la lecture, et la moindre robustesse du microscope à fluorescence comparés au microscope à lumière blanche¹³ ont réduit le recours à cette technique.

Or, ces dernières années, des microscopes LED ont été développés : ils sont moins coûteux, plus robustes, consomment moins d'électricité, et ne nécessitent pas de chambre noire pour la lecture des lames¹⁴.

Ainsi, l'OMS recommande que les microscopes à fluorescence soient remplacés par les microscopes LED, et que les microscopes LED deviennent une alternative à la microscopie en ZN¹⁵. ■

Alexandra Ascorra et Florence Huber
(Solthis)

1. Foulds J, et al. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1998; 2 (10): 778
2. Colebunders R, et al. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2000; 4(2): 97
3. Harries AD, et al. Bull. World Health Organ. 1998; 76(6): 651
4. Bonnet M, et al. PLoS One. 2011 Feb 18; 6(2): e17214.
5. Githui W. East Af J 1993; 70: 263
6. Ulukanligil M, et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95: 855
7. Steingart KR, et al. Lancet Infect Dis 2006; 6: 570

8. Narvaez I, et al. Laboratory services in tuberculosis control, Microscopy Part II. WHO 1998; 30
9. Kivihya-Ndugga LE, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 1163
10. Prasanthi K et al. Indian J Med Microbiol 2005; 23: 179
11. Kubica G P. Bull Int Union Tuberc 1980; 55: 117
12. Allen B W. Med Lab Sciences 1984; 41: 400
13. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. 1st ed. Geneva: World Health Organization, 1979.
14. Cattamanchi A, et al. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009; 13(9):1130
15. Recommandations et travaux techniques de l'OMS du «Technical Advisory Group on Tuberculosis (STAG-TB)»: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag/en/

Le test de diagnostic GeneXpert

Fin 2010, l'OMS a approuvé un nouveau test de diagnostic de la tuberculose, le GeneXpert MTB/RIF, commercialisé par la compagnie américaine Cepheid. Cet appareil permet de diagnostiquer simultanément la tuberculose et la résistance à la rifampicine, l'un des traitements de référence de la tuberculose. La détection de la résistance à la rifampicine permet d'identifier les tuberculoses multi résistantes (MDR-TB). Nous avons interrogé le Dr Casenghi de la Campagne d'accès aux médicaments essentiels de Médecins Sans Frontières sur cette nouvelle technologie.

Les points forts du GeneXpert

Ce nouveau test a été évalué dans de grandes études multicentriques et les résultats publiés à ce jour sont très prometteurs. Il détecte environ 90% des cas de tuberculose. Comparé au gold-standard actuel, c'est une excellente performance pour un test rapide. Il dépiste également les résistances à la rifampicine dans 95% des cas.

Ce test représente une avancée majeure à plusieurs titres. Tout d'abord, il est rapide, et donne des résultats en moins de 2 heures, un gain considérable par rapport au 2 mois que peut prendre le diagnostic par culture. Ainsi, la prise en charge est optimisée avec une réduction significative du délai de mise sous traitement.

Un autre avantage concerne sa simplicité d'utilisation. En effet, il nécessite peu de travail pour les techniciens car la technique est entièrement automatisée. Elle demande peu de manipulations et s'effectue dans un système intégré et fermé, ce qui minimise à la fois le risque de contamination de l'échantillon, et la marge d'erreur dans l'interprétation des résultats.

Ce test permet également d'améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH. Avec une capacité de dépistage d'environ 70% des cas de tuberculose parmi les patients à examen direct négatifs, il dépasse significativement la performance des autres tests basés sur des méthodes moléculaires.

(NDLR: L'OMS recommande l'utilisation du GeneXpert depuis décembre 2010, en cas de suspicion de résistance à la rifampicine, et chez les patients VIH, en particulier si la bacilloscopie est négative.)

Opérationnalité de ce test sur le terrain

MSF va tester le GeneXpert dans 18 programmes, dans des contextes épidémiologiques variés, et à différents niveaux d'infrastructures. MSF étudiera comment l'appareil fonctionne en conditions réelles, avec une utilisation clinique de routine.

D'ailleurs, selon l'OMS, il est recommandé de mettre en place ce test au niveau des districts et des sous-districts sanitaires.

Si le test peut fonctionner en routine dans des conditions de terrain, cela confirmera que le diagnostic de la tuberculose et des MDR peut être décentralisé et amené au plus près du patient, ce qui serait une avancée majeure.

Les limites du GeneXpert

Malgré les avancées attendues avec le GeneXpert, il faut trouver une méthode diagnostique plus simple, et moins coûteuse, qui serait accessible en « point-of-care » dans les pays à ressources limitées.

Pour les zones les plus reculées, le GeneXpert présente en effet des limites : c'est un appareil sophistiqué qui nécessite un accès à l'électri-

cité et une maintenance complexe. Même avec un tarif négocié, l'appareil GeneXpert coûte au moins 17 000 dollars US auquel il faut ajouter 17 dollars par test, ce qui est bien trop cher pour le diffuser dans chaque centre de santé.

Le prix de la cartouche pourrait descendre à 10 dollars avec l'augmentation de la demande dans les années à venir, mais cela reste encore trop cher ! La majeure partie des coûts du test (entre 22 et 27%) est dû aux royalties payés au détenteur du brevet. En diminuant ou en annulant ces royalties, on réduirait considérablement le prix de cette technologie. ■

Dr Martina Casenghi
(Campagne d'accès aux Médicaments Essentiels – MSF)



Amélioration de la sensibilité de l'examen direct des expectorations¹

La technique de traitement des expectorations par digestion, décontamination et concentration avec NaOH 4% et NaCl a été testée sur des échantillons de patients suspects de tuberculose, et réalisée avant la coloration de ZN et examen direct. Elle a été comparée en aveugle à la technique standard de la coloration de ZN sans traitement préalable des prélèvements. Le gain de sensibilité est très probant pour les patients VIH+, passant de 35% à 74% avec un seul prélèvement. La spécificité reste identique à 96%.

Cette technique de traitement peu onéreuse, est la technique de concentration décrite dans le manuel de procédure de l'automate «Bactec TB 460» pour la préparation des échantillons avant culture.

Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire par ponction à l'aiguille chez les patients VIH+²

L'examen par PCR Xpert MTB/RIF de la tuberculose ganglionnaire par ponction à l'aiguille chez les patients VIH+ présente d'excellentes performances en comparaison à la culture : sensibilité 93%, spécificité 91%, valeur prédictive négative 94%, valeur prédictive positive 89%. En comparaison avec l'examen direct ZN standard, il présente seulement une sensibilité de 34%. Toutefois, le délai de diagnostic passe de 31,5 jours à 2h chez les patients dont l'examen direct est négatif.

Des techniques moins efficaces pour le diagnostic de la tuberculose chez les patients VIH+³

- QuantiFERON-TB³
- Lipoarabinomannan (LAM) ELISA, test urinaire Clearview[®] TB ELISA de Inverness: faible sensibilité lors d'un essai réalisé chez des patients ambulatoires. Cette technique n'est sensible que lorsque les CD4 sont très altérés⁴.

Patients coinfectés VIH/tuberculose: When to start?

Le risque de décès durant le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et naïfs de traitement ARV, est estimé entre 16 et 35%, d'où l'importance de mieux comprendre et optimiser la prise en charge. Deux essais contrôlés randomisés, STRIDE et SAPIT, ont permis de compléter les résultats de l'essai CAMELIA. Présenté en juillet 2010 à l'International Aids Society à Vienne, l'essai CAMELIA confirmait l'intérêt du traitement ARV concomitant au traitement antituberculeux et apportait des précisions sur le timing optimal du traitement.

Essai STRIDE⁵: essai randomisé comparant la survenue de décès ou de sida à 48 semaines, composé de 2 bras:

- le bras « immédiat », groupe ayant démarré le traitement ARV 2 semaines après le début du traitement antituberculeux,
- le bras ayant démarré le traitement ARV entre 8 et 12 semaines après le début du traitement antituberculeux.

Les résultats montrent:

- une amélioration significative de la survie et/ou Sida chez les patients avec CD4 à l'inclusion < 50/mm³, si le traitement ARV est débuté dans les 2 semaines: 15,5% versus 26,6%,
- la différence n'est plus significative si les CD4 sont > 50/mm³: 11,5 versus 10,3% (p=0.67),
- la survenue de toxicité grade 3/4, ainsi que l'efficacité immuno et virologique du traitement ARV ne diffèrent pas entre les 2 bras,
- le Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) était plus fréquente dans le bras « immédiat » (11% versus 5%) mais sans impact sur la mortalité.

Essai SAPIT⁶: patients ambulatoires, de Durban, initialement conçu avec 3 bras:

- le bras « ARV différé »: arrêté rapidement du fait d'un excès de mortalité,
- le bras « Early integrated »: ARV dans les 4 semaines suivant le début des antituberculeux,

- le bras « Late integrated »: ARV dans les 4 semaines suivant la fin de la phase intensive de traitement antituberculeux.

Les résultats montrent:

- un net bénéfice du traitement ARV précoce avec 68% de décès épargnés,
- le traitement précoce favorise le risque d'IRIS.

Conclusions⁷

- Si le taux de CD4 est inférieur à 50/mm³, le traitement ARV démarré 2 à 4 semaines après le traitement antituberculeux semble nettement préférable. On note cependant une augmentation du risque de l'IRIS dans les deux cas.
- Si le taux de CD4 est supérieur à 50/mm³, le traitement ARV pourrait être différé à la fin de la phase intensive (après 8 semaines d'antituberculeux), afin de limiter la survenue des IRIS. Cette décision peut être modulée selon la capacité du site concerné à gérer les IRIS et les effets secondaires des traitements.
- On note aussi qu'il n'y aurait pas de bénéfice au traitement ARV immédiat en cas d'atteinte cérébrale: au contraire, il y aurait un surrisque de mortalité. ■

Dr Florence Huber
(Solthis)

1. Usefulness of concentrated single sputum smear microscopy in diagnosing TB among patients HIV in Southern India, Ramachandran Vignesh, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/PDFs/876.pdf>)
2. High yield, sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF for M.tuberculosis detection in fine needle aspirates from HIV-infected TB suspects, Van Rie Annelies Van Rie, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/PDFs/879.pdf>)
3. Performance of QuantiFERON-TB Gold for Detecting TB

in HIV+ Adults in Sub-Saharan Africa, M Kabran, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/40801.htm>)
4. Performance of Urine Lipoarabinomannan (LAM) Testing for Screening Ambulatory HIV-infected Persons for TB, Celine Gounder, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/PDFs/878.pdf>)
5. International Randomized Trial of Immediate vs Early ART in HIV+ Patients Treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study, Diane Havlir, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm>)
6. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPIT Trial, Salim Abdool Kari, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42488.htm>)
7. Symposium: Colliding Epidemics: Controlling HIV-related TB, CROI 2011 - The ART of Treating TB in HIV-infected Persons, William Burman & Evolution of New TB Diagnostics for Detection and Drug Resistance, Susan Dorman (http://www.retroconference.org/2011/data/files/webcast_2011.htm)

Le Fonds mondial face à des choix décisifs et controversés

Le Fonds mondial, à un tournant de son histoire

Depuis sa création en 2002, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a obtenu des résultats considérables en termes de prévention et d'accès au traitement, par la mise en œuvre d'un modèle innovant. Celui-ci repose sur une mobilisation exceptionnelle de ressources financières et sur un partenariat élargi incluant les gouvernements, la société civile, le secteur privé et les communautés affectées, aussi bien au niveau des pays (CCM) qu'au sein du Conseil d'Administration à Genève.



Investissons dans notre avenir
Le Fonds mondial
De lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

Entre 2002 et fin 2010, le Fonds mondial a engagé 21,7 milliards de dollars US pour 579 subventions, dans 150 pays, et en a versé 9,3 milliards aux bénéficiaires des subventions. Les programmes du Fonds mondial ont fourni un traitement antirétroviral à 3 millions de personnes, ont permis la détection et le traitement de 7,7 millions de cas de tuberculose, et la distribution de 160 millions de moustiquaires imprégnées d'insecticide. On estime qu'au moins 6,5 millions de vies ont ainsi été sauvées.

Le Fonds mondial est aujourd'hui confronté à une situation doublement préoccupante.

Tout d'abord, ses ressources financières ne lui permettront pas, pour 2011-2016, de suivre la croissance des programmes et des besoins : le passage à l'échelle est menacé par l'insuffisance des engagements financiers des pays donateurs. La reconstitution des fonds de 2010 (pour la période 2011-2013) plafonne à 11,7 milliards de dollars US, montant inférieur aux 13 milliards du scénario le plus bas envisagé par le Fonds mondial. Or les besoins restent immenses : selon le Rapport 2011 sur les résultats du Fonds mondial¹, à peine plus d'un tiers des besoins en ARV sont aujourd'hui couverts.

Ensuite, le dispositif initialement conçu connaît des difficultés de mise en œuvre. Les limites identifiées par les équipes Solthis sur le terrain au Mali, au Niger ou en Guinée² sont de trois ordres.

Les limites du dispositif actuel

La lourdeur accrue des processus de gestion administrative au niveau du Fonds mondial.

Trois exemples pour l'illustrer :

- La **vitesse de signature des subventions** est un indicateur interne de performance, publié par le Fonds mondial³ : le temps moyen entre l'approbation d'une requête et le premier décaissement est de 10 mois, contre un objectif affiché de 8 mois. Par ailleurs, la négociation des phases 2, si elle représente une bonne opportunité de bilan et réorientation à mi-parcours des subventions, prend souvent un retard considérable fort dommageable pour les programmes (14 mois pour la Phase 2 du Round 6 VIH en Guinée par exemple).
- La **vitesse de versement** : le temps moyen entre la réception par le Portfolio manager⁴ du rapport validé par le LFA⁵ (condition sine qua non pour le décaissement du trimestre suivant) et le décaissement des fonds, est passé de 33 jours à 42 jours en 2009, contre un objectif affiché de 21 jours⁶.
- La question des **approvisionnement**s est problématique. Elle implique l'engagement

de sommes considérables, pour des besoins souvent urgents. Ce rythme rapide n'est pas toujours compatible avec les délais des procédures du Fonds mondial. Pour limiter l'impact catastrophique des retards de procédures sur les patients, il faudrait, selon nous, « délier » les décaissements liés à l'approvisionnement du reste des versements, afin que le calendrier des approvisionnements ne soit pas impacté par les retards de la gestion globale de la subvention.

Le « Performance Based Funding »⁷, un modèle limité par les difficultés de mesure de la performance :

- La définition de cadres de performance, définissant des objectifs chiffrés sur 5 ans est une gageure à laquelle la plupart des pays se soumettent sans en avoir les moyens réels.
- Les indicateurs et la fréquence de remplissage des cadres de performance ne correspondent pas toujours aux données disponibles ni aux rythmes des systèmes d'information sanitaire nationaux.
- Le stress qui s'exerce ainsi sur le système d'information se fait au dépend de la fiabilité des données communiquées. De plus, l'exhausti-

tivité des données exigées implique un investissement très fort et des coûts excessifs de collecte. Ces contraintes sont évoquées par les pays, mais les Portfolio managers en sont rarement conscients.

Les limites rencontrées dans les pays pour garantir la mise en œuvre efficace des subventions et le respect des principes de gouvernance :

- **Les CCM ne jouent pas suffisamment leur rôle**
 - **Rôle dans l'écriture des requêtes** – Dépendants de l'assistance technique internationale à l'heure actuelle, les membres des CCM doivent être renforcés en matière de conception et d'élaboration des requêtes. Trop de consultants envoyés pour l'aide à la rédaction des requêtes n'ont qu'une connaissance partielle du fonctionnement du Fonds mondial ou ne savent pas animer un processus collectif d'écriture. Un meilleur encadrement des réelles compétences des assistants techniques serait souhaitable, et l'évaluation de la qualité de l'assistance technique fournie semble indispensable.
 - **Rôle de supervision de la mise en œuvre des requêtes et d'interface entre le Fonds mondial et les Bénéficiaires principaux**⁸. Un grand nombre de problèmes pourraient être évités ou rapidement résolus si les CCM jouaient leur rôle de supervision stratégique⁹, notamment celui de suivre les échéances (rapports, négociation des Phases 2, clôture des subventions, calendriers d'approvisionnement).
- **Les capacités d'analyse des épidémies, de planification stratégique et de gestion financière** sont parfois insuffisantes et handicapent la conception de programmes pertinents et leur mise en œuvre. Les assistances techniques proposées pour y remédier sont de qualité discutable, et ne permettent pas, dans leur forme actuelle, de renforcer les capacités des acteurs nationaux.
- **Les systèmes nationaux d'approvisionnement ne sont pas toujours en mesure de garantir des approvisionnements efficaces et transparents.** Le VPP¹⁰, mécanisme d'achats groupés développé par le Fonds pour répondre à ce problème et réaliser des économies d'échelle, n'a pas à ce jour fait ses preuves (dans les pays d'intervention de Solthis du moins, les délais restent excessivement longs). Le Fonds mondial devrait se donner les moyens de rendre ce mécanisme plus performant, mais également veiller à ne

pas le généraliser car il déroge fondamentalement aux principes d'appropriation par les pays bénéficiaires en dépossédant les centrales d'achat nationales de leurs attributions. Il convient donc de ne pas renoncer au renforcement des capacités nationales lorsque cela semble possible.

Deux processus en cours

Face à cette situation, deux processus sont actuellement menés de front par le Fonds mondial : l'élaboration de la Stratégie 2012-2016, et la Réforme pour un Fonds mondial plus efficace. La question primordiale semble être « comment faire mieux avec l'argent disponible », reléguant au second plan la mobilisation de ressources supplémentaires, pourtant essentielle. Ces deux processus ont été lancés fin 2010 et devraient aboutir d'ici la fin de l'année.

Un certain nombre de décisions ont d'ores et déjà été prises, en particulier lors du Conseil d'Administration du Fonds mondial en mai 2011, et s'appliqueront dès le Round 11¹¹.

- **Nouveaux critères d'éligibilité et de priorisation**¹² : ne pouvant plus financer l'ensemble des requêtes jugées pertinentes, un système de priorisation est prévu, basé sur le niveau de revenu et le poids de la maladie dans le pays. Ce système prévoit également d'obliger les pays à espacer leurs requêtes dans le temps¹³ et de favoriser le ciblage vers les populations à risque. Certains pays, jugés suffisamment riches, comme la Chine et des pays d'Europe de l'Est et centrale, ne pourront plus présenter que des requêtes ciblant les groupes à risque et celles-ci seront plafonnées à 5 millions de dollars USD (pour 5 ans). 24 pays « à revenu intermédiaire tranche supérieure » et dont la prévalence est inférieure à 1%, ne sont plus éligibles du tout, comme la Colombie, l'Algérie et la Libye.
- **Obligation du co-financement national**, allant de 5% pour les pays les plus pauvres à 60% pour les pays « à revenu intermédiaire tranche supérieure ».
- **Nouvelles exigences pour les CCM**, qui devront dorénavant inclure les groupes de populations clés et à risque dans l'élaboration des requêtes (et le prouver), mieux documenter leurs décisions, notamment sur le choix des bénéficiaires principaux ; et superviser de manière plus systématique (mais sans que cela ne soit obligatoire) la mise en œuvre des subventions.

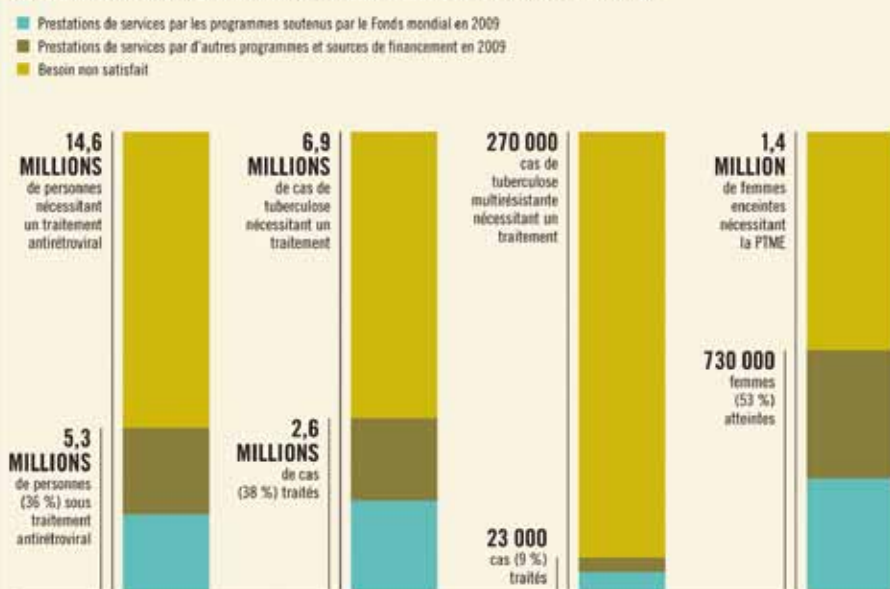
Réforme pour un Fonds mondial plus efficace : 9 piliers

1. Améliorer le contrôle financier et la gestion des risques : renforcer les règles, clarifier les rôles de supervision : CCM, LFA, OIG
2. Améliorer l'allocation des ressources : critères de priorisation, éligibilité et co-financement
3. Améliorer les processus d'élaboration et d'examen des requêtes
4. Améliorer la gestion des subventions, réduire les coûts de transaction
5. Améliorer le management interne, la communication avec les bénéficiaires, réduire la bureaucratie
6. Améliorer les partenariats : gouvernance des CCM, capacités de mise en œuvre par les Bénéficiaires, coopération technique
7. Améliorer la gouvernance (CA, représentativité des différents secteurs, comités, Partnership forum)
8. Augmenter la mobilisation des ressources : surtout pays à revenus intermédiaires
9. Améliorer la durabilité et l'efficacité : réduire les coûts unitaires ; augmenter les standards de qualité

Stratégie 2012-2016 : 7 priorités

1. Augmenter le nombre de vies sauvées
2. Augmenter le nombre d'infections évitées
3. Accroître l'impact en santé au-delà du sida, de la tuberculose et du paludisme (notamment pour les femmes et les enfants)
4. Améliorer l'efficacité et l'efficience des programmes
5. Promouvoir la protection des droits humains et l'accès pour tous, y compris les populations les plus marginalisées
6. Revitaliser le partenariat : améliorer l'engagement des donateurs, des agences bi et multilatérales, des communautés, sociétés civiles et secteur privé
7. Améliorer la durabilité de gains en santé : intensifier la mobilisation de ressources, renforcer les capacités au niveau national et communautaire, la contribution des pays

FIGURE 2.6
CONTRIBUTION DES RÉSULTATS DES PROGRAMMES SOUTENUS PAR LE FONDS MONDIAL ET D'AUTRES PROGRAMMES À CERTAINS BESOINS INTERNATIONAUX EN MATIÈRE DE PRESTATION DE SERVICES (2009)



Remarques : Les chiffres sont arrondis. Les résultats indiqués pour une année donnée ne correspondent pas nécessairement aux services fournis dans le courant de cette année, étant donné que la périodicité de communication de l'information varie d'une subvention à l'autre. Les résultats des programmes soutenus par le Fonds mondial peuvent inclure la prestation de services ou la livraison de biens cofinancés par des partenaires.

Sources : OMS, ONUSIDA et UNICEF 2010 [2] ; ONUSIDA 2010 [4] ; OMS 2010 [6] ; OMS 2010 [8] ; Fonds mondial 2010 [11].

Notre regard sur cette stratégie et cette réforme

Nous saluons la capacité du Fonds mondial à s'évaluer pour s'adapter et innover, notamment en matière de gouvernance, mécanismes et procédures. Néanmoins, face aux évolutions récentes, nous sommes partagés et interrogatifs : ce sentiment est également présent chez nos partenaires de terrain, ainsi qu'au sein du secteur associatif français de lutte contre le Sida.

Tout d'abord, en l'état, les 7 priorités de la stratégie 2012-2016 sont très ambitieuses mais assez peu réalistes au regard des contraintes financières qui pèsent actuellement sur le Fonds. Ensuite, les nouveaux critères d'éligibilité et de priorisation nous laissent dubitatifs : permettront-ils une allocation optimisée des ressources, ou ne sont-ils finalement qu'un instrument de gestion de la pénurie visant à faire diminuer artificiellement la demande ? Enfin, l'objectif affiché de la réforme est d'améliorer l'efficacité et de simplifier la gestion, mais, dans les faits, ce qui a été entériné au dernier Conseil d'Administration rend les choses de plus en plus rigides et complexes, avec de nouvelles règles ayant chacune leur lot d'exceptions.

Dans le processus de réforme qui doit se poursuivre, il faudrait selon nous prendre en compte les éléments suivants :

- **Simplifier les lignes directrices pour l'élaboration des propositions :** les directives sont trop lourdes et compliquées. Avec la prolifération des fiches techniques, le remplissage du canevas de projet est de plus en plus normé. Les nouveaux impératifs de ciblage des propositions sur les groupes à risque et sur les « interventions à plus fort impact » sont particulièrement ardues à comprendre. A terme, le risque est de voir venir des propositions standardisées, écrites par des consultants internationaux, qui ne seront plus forcément le résultat de l'analyse des besoins réels.

- **Adapter les exigences du Fonds mondial aux réalités des pays, pour réduire les coûts de transaction et éviter les effets pervers du Performance Based Funding :** assouplir l'utili-

sation du cadre de performance avec des possibilités de révision en cours de programme ; adapter les cadres de performance aux données existantes (et pas le contraire comme c'est souvent le cas actuellement) ; adapter les rythmes de suivi-évaluation aux échéances des systèmes d'information ; clarifier et simplifier le niveau de qualité des données exigées. Sans oublier d'investir plus en amont, et plus massivement, dans le renforcement structurel des systèmes d'information sanitaire.

- **Clarifier les rôles des LFA, fluidifier la communication entre les Portfolio Managers et les bénéficiaires principaux chargés de la mise en œuvre des requêtes, étoffer les équipes de gestion** à Genève, afin de réduire significativement les délais de gestion administrative des subventions.

Quel rôle pour une ONG comme Solthis ?

Solthis a développé en quelques années un positionnement original vis-à-vis du Fonds mondial :

- Dans certains pays, Solthis siège au CCM en tant que membre élu par les ONG internationales.
- Solthis participe à l'écriture des requêtes : contribution active aux groupes de travail ad hoc constitués par le CCM, pour les requêtes VIH et les requêtes Renforcement des Systèmes de Santé. L'appui technique concerne par exemple la modélisation des projections des files actives à 5 ans, l'élaboration des cadres de performance, la quantification des besoins en ARV.
- Solthis fournit parfois un appui aux bénéficiaires principaux pour la négociation de l'accord de subvention et du passage en phase 2.
- Solthis peut être sous-bénéficiaire des subventions, sur des activités de formation, d'études et d'assistance technique.
- Des échanges réguliers ont lieu entre l'équipe de coordination Solthis à Paris et le siège du Fonds mondial à Genève.

Reconnaissant que l'accès universel à la prévention, au dépistage et aux soins ne se fera pas sans une **amélioration des programmes existants**, Solthis souhaite donner une importance accrue, à sa modeste échelle, au renforcement

des capacités des CCM, des bénéficiaires principaux et des sous-bénéficiaires (à commencer par ses propres capacités à mettre en œuvre des activités de formation et d'assistance technique avec le meilleur impact possible), tout en poursuivant son **plaidoyer pour une meilleure adaptation du fonctionnement du Fonds mondial aux réalités de terrain**.

Enfin, Solthis s'engage pour la **mobilisation de ressources financières additionnelles** pour le Fonds mondial, dont la taxe sur les transactions financières ; et pour la promotion des **médicaments génériques**, levier indispensable pour faire baisser le coût des traitements et garantir que la dynamique de progression vers l'accès universel ne soit pas stoppée. ■

Sophie Calmettes
et Stéphanie Tchiombiano
(Solthis)

Comment mesurer la santé des populations ?

Du 14 au 16 mars derniers, Seattle abritait la première conférence Global Health Metrics and Evaluation. Le but de la conférence était de réunir des professionnels impliqués dans la mesure de la santé des populations, pour discuter des nouvelles méthodes utilisées dans l'évaluation de la santé mondiale, et des enjeux à venir dans ce domaine.



A l'approche de l'échéance en 2015 des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD), le besoin de mesurer au mieux la santé mondiale se fait grandement sentir. Mesurer, c'est à la fois savoir où l'on est, fixer des objectifs et prouver les résultats des actions entreprises. Quand les financements ont tendance à se raréfier, ces activités deviennent essentielles. Peter Piot le soulignait en introduction : « if you do the data properly, we will go and get the money ».

Priorisation. La notion de priorisation des enjeux mondiaux de santé est souvent revenue dans les débats et la nécessité de sortir de la fragmentation des réflexions de santé publique a été soulignée. Joshua Salomon (Harvard School of Public Health) a cruellement mis en évidence la surenchère lexicale à laquelle se livrent les spécialistes pour faire admettre leur centre d'intérêt au rang de priorité.

A ce titre, **si le VIH** n'a été que marginalement abordé dans les discussions, il a été présenté comme un exemple à suivre. La capacité des acteurs de la lutte contre le VIH à se baser sur des données chiffrées pour attirer l'attention de la communauté internationale, ainsi que leur engagement à renforcer les systèmes d'information sanitaire sous la pression des exigences comptables, ont été soulignés.

L'état des lieux. Pour décider d'actions de santé publique, il est important d'avoir de l'information sur les grands enjeux de santé de population, aujourd'hui, et dans le passé. Le travail de reconstitution de séries longues sur l'évolution de grands indicateurs (comme les causes de mortalité à travers le monde) a été présenté à plusieurs reprises. Ces estimations sont obtenues en regroupant des résultats trouvés dans des endroits différents, à des moments différents, avec des méthodologies différentes. La mobilisation de méthodes statistiques innovantes s'appuyant sur les progrès récents de la statistique bayésienne¹ et sur l'explosion de la puissance de calcul des outils disponibles permet en effet d'affiner l'agrégation de ces données hétérogènes, pour donner des

résultats robustes dont on peut en outre, et c'est un point important, estimer l'incertitude. C'est ainsi que les chercheurs de l'Institute for Health Metrics & Evaluation (IHME), hôte de la conférence, ont pu faire des propositions sur la tendance à long terme des facteurs aussi importants que la mortalité maternelle² ou infantile³.

En corollaire, **la question du partage des données scientifiques** a été discutée. La possibilité de contrôler les problèmes posés par l'utilisation de bases hétérogènes ouvre de nouvelles perspectives sur la mise en commun de bases diverses, qui pourraient permettre des analyses plus robustes et plus variées sur des enjeux de santé publique. Cette idée simple pose cependant de nombreuses questions : quelles incitations pour amener les équipes de recherche à partager leurs données ? Quelles protections pour valoriser le travail de collecte de données ? Quels systèmes pour assurer l'efficacité de ce partage ? Ces enjeux pourraient bien changer la façon de faire de la recherche dans les prochaines années.

Comparaison. Comment comparer l'impact du VIH à celui du tabagisme ? Depuis les années 1990, l'outil central de comparaison en santé publique est celui du calcul des années de vie en bonne santé (AVBS), qui permet de déterminer la charge mondiale de morbidité et d'en attribuer sa part à chaque maladie. L'évaluation des AVBS a aussi fait de grandes avancées récemment avec la troisième génération du modèle DisMod, utilisé par l'OMS, en développement à l'IHME. Une nouvelle enquête est en cours pour chercher à mieux définir ce qu'est la bonne santé à travers le monde⁴. Les premiers résultats montrent des similarités surprenantes d'un pays à un autre sur ce qui peut, ou ne peut pas, être considéré comme un handicap, permettant à terme une meilleure comparaison de l'impact des différentes maladies au niveau mondial.

Quelles cibles pour le futur ? La conférence s'est terminée sur une session consacrée au futur des OMD : à quoi sert de fixer des objectifs

chiffrés, et comment rendre cet exercice utile ? Anne Mills (London School of Hygiene & Tropical Medicine) a proposé de grands principes pour repenser les OMD en prenant conscience des relations entre les différentes dimensions du développement (éducation, santé...), et en cherchant à intégrer ces interactions dans les indicateurs utilisés. Cette vision plus large du développement doit, en outre, privilégier des objectifs qui vont dans le sens de l'équité et de la soutenabilité. Le développement doit avant tout avantager les plus pauvres, et ne doit pas se faire au détriment des générations futures. Un enjeu important est aussi celui de l'appropriation : pour que la définition de ces cibles puisse avoir un impact réel sur l'amélioration de la santé des populations, elles doivent en effet constituer un engagement pris au niveau local, par les populations et leurs dirigeants.

Cette dernière idée a fait l'objet de beaucoup de débats, dont il est ressorti clairement que le choix d'une mesure et la fixation d'un objectif relèvent avant tout d'un acte politique, plus que d'une question technique. Dans ses remarques conclusives, Richard Horton (Lancet) a d'ailleurs déploré la discrétion des grands acteurs traditionnels de la santé mondiale dans ces débats. Pour une ONG comme Solthis, ces débats ne doivent pas se limiter aux cénacles universitaires du nord, mais doivent être traduits sur le terrain. Notre rôle est aussi d'améliorer la compréhension des enjeux de mesure, au-delà de l'évaluation des programmes pour des bailleurs de fonds, pour rendre aux statistiques sanitaires leur rôle d'outil dans l'information et le choix, pour et par les populations. ■

Grégoire Lurton
(Solthis)

1. www.theglobalfund.org/documents/publications/progress_reports/Publication_2011Results_Report_fr.pdf
2. Trois pays dans lesquels, à l'image de bien d'autres, le Fonds mondial est devenu en quelques années le principal bailleur de fonds de la lutte contre le VIH/sida.
3. www.theglobalfund.org/documents/performance/Paper_on_KPI_Framework_2009.pdf
4. Le portfolio manager, basé à Genève, gère les subventions de plusieurs pays. Il est l'interlocuteur principal des pays au sein du Fonds mondial.
5. Local Fund Agent, organisation indépendante, engagée par le Fonds pour évaluer sur le terrain la capacité des bénéficiaires à administrer les financements et pour

vérifier les données financières et programmatiques transmises par ces bénéficiaires au Fonds mondial
6. www.theglobalfund.org/documents/performance/Paper_on_KPI_Framework_2009.pdf
7. Principe selon lequel la « performance » d'un programme sur une période donnée définit le taux de décaissement de la période suivante
8. « Principal Recipient » : Bénéficiaire principal de la subvention du Fonds, qui contractualise ensuite avec des « sous-bénéficiaires » pour la mise en œuvre des activités.
9. Le FM a édité un « Guide de supervision », précisant que « la supervision est la surveillance des éléments clés des résultats des programmes », et qu'elle doit concer-

ner les finances, les achats, les échéances de mise en œuvre et de reporting, la réalité des services fournis, et l'assistance technique. www.theglobalfund.org/documents/ccm/GuidancePaperOnCCMOversight_fr.pdf
10. Voluntary Pooled Procurement.
11. Le R11 sera lancé le 15/08/11, clôturé le 15/12/11, et les résultats seront communiqués après le 1er CA de l'année 2012
12. www.theglobalfund.org/documents/board/23/BM23_14PICPSJEligibilityAttachment1_Policy_en.pdf
13. Clause « Recent history of funding » : un pays ayant une subvention en cours depuis moins de 12 mois ne pourra pas postuler au round suivant pour la même maladie.

1. L'idée centrale de ces méthodes est de modéliser l'espace des paramètres cherchés à partir de celui des données observées (contrairement à la statistique fréquentiste habituelle). Cette intuition permet d'utiliser des sources de données diverses dans un même modèle, chaque

source contribuant à définir un espace mesurable pour les paramètres étudiés.
2. Hogan et al. (2010), Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5, The Lancet 375(9726), 1609-1623.

3. Rajaratnam et al. (2010) Measuring Under-Five Mortality: Validation of New Low-Cost Methods. PLoS Med 7(4): e1000253. doi:10.1371/journal.pmed.1000253
4. L'enquête peut être consultée sur le site <http://gbsurvey.org> Plus d'info : <http://ghme.org>

Les tests de dépistage rapide

A l'aube du «Test and Treat», des voix s'inquiètent de la fiabilité des tests de dépistage VIH rapide (TDR-VIH), Quoi de plus terrible que de s'entendre dire que l'on est séropositif, avec les conséquences sociales et familiales gnostique d'infection à VIH peut avoir des conséquences dramatiques pour la personne concernée, qui n'aura pas acc. Nous présentons les exposés des experts réunis le 26 janvier dernier par Solthis autour de la question de la

Les TDR: théorie et pratique, par le Dr Greet Beelaert (Institut de Médecine Tropicale d'Anvers)

● **La limite majeure des TDR-VIH est la séroprévalence.** Comme pour tous les tests de diagnostic, les valeurs prédictive positive (VPP) et négative (VPN) varient considérablement selon la prévalence du VIH dans la population considérée. Avec un TDR utilisé chez 100 000 personnes, dont la sensibilité est 100%, spécificité 99%, la VPP sera de 95,2% si la prévalence du VIH est de 95,2%, tandis qu'elle ne sera plus que de 0,1% si la prévalence est de 0,001% ! Ainsi, les algorithmes de dépistage recommandés par l'OMS sont différents en fonction de l'objectif du test (transfusion ou autre type de dépistage) et de la séroprévalence connue.

● **Des cas de fausse positivité** sont décrits chez les patients souffrant de trypanosomiase africaine, particulièrement avec le test Determine, dont la spécificité tombe à 39,1% (elle repasse à 86,3% après traitement curatif). Il convient d'adapter l'algorithme de dépistage en conséquence. En l'occurrence, un dépistage avec les 3 tests en série : Stat pack®, puis Unigold® (si Stat pack® positif), puis Oraquick® (si Stat Pack® et Unigold® positifs) permet d'obtenir une spécificité de 98,6%.

● **Certains lots sont défectueux.** Cela a été démontré avec le test Unigold® pour lequel l'IMT trouvait des tests défectueux avec plus de faux positifs au sein de certains lots¹.

Expérience des TDR à Tokombéré, au Nord Cameroun par le Pr Jean-Marie Hureau (CHU Pitié-Salpêtrière)

● La vie du couple **Determine®-ImmunoComb®** était initialement associée à un taux de résultats indéterminés de 10%. Les VIH-1 du groupe O ou non typés étaient en effet difficiles à diagnostiquer. La mise en place d'un 3^{ème} test «tie-breaker» et d'une lecture semi-quantitative des résultats a permis de réduire le taux d'indéterminés à 2%.

● L'expérience malheureuse du couple **Retrocheck®-SD Bioline®**. Le Cameroun a modifié son algorithme en 2006, et préconisé les tests Retrocheck en screening, suivi de SD Bioline® en confirmation (qui avaient été évalués favorablement en Inde et en Centrafrique). On a assisté alors à une explosion de résultats

ambigus/indéterminés, et de faux négatifs. A posteriori, l'Institut de Recherche pour le développement (IRD) de Yaoundé a montré que ce nouvel algorithme manquait 3/4 des VIH-1 du groupe O, donnait 6% de faux négatifs et 2% de faux positifs².

● Le dépistage des souches O pose des problèmes de faible positivité avec de nombreux tests³. On s'expose par ailleurs à plus de faux positifs en zone impaludée et en cas de grossesse.

Dans ce contexte, il paraît souhaitable d'effectuer une lecture semi-quantitative des TDR-VIH (trace «+» ou «++» selon l'intensité du résultat). Un algorithme comprenant Vikia HIV 1/2®, suivi d'ImmunoFlow HIV1- HIV2® ou ImmunoComb HIV-1&2 Bispot®, avec papier buvard pour Nasba, a été proposé et devrait être mis en place en 2011.

En conclusion: le choix de l'algorithme national doit être fait sur des bases scientifiques solides, et doit impérativement être adapté à la diversité des souches locales.

Etude sur la discrimination VIH1/VIH2 en Guinée, par Monique Gueguen (MSF Belgique)⁴

● Le meilleur TDR de discrimination était Genie II HIV1/HIV2®. Cependant, ce test n'est plus commercialisé. Il a été remplacé par Genie III HIV1/HIV2®, dont les capacités de discrimination restent encore à évaluer.

● Le test ImmunoFlow HIV1-HIV2® paraît une bonne alternative au Genie II (conservation à température ambiante).

● Le SD Bioline HIV 1/2 3.0® était peu performant (identification correcte du VIH2 dans seulement 65,6% des cas). Les experts s'accordent à dire que ce test ne doit pas être préconisé pour la discrimination VIH1/VIH2.

Les limites des TDR-VIH par le Pr François Simon (CHU Saint-Louis)

En préambule, il faut rappeler que l'explosion du marché des TDR pouvait susciter des appétits commerciaux, au détriment de la qualité⁵. Le marché est relativement anarchique. Ainsi, le développement de la vente d'autotests sur internet est particulièrement inquiétant (on rapporte de forts taux de fausse positivité).

● **La primo-infection:** les TDR sont relative-

ment médiocres pour diagnostiquer une infection VIH en séroconversion. Les TDR dits «de 4^{ème} génération», tel que le Determine Combo®, améliorent les performances mais restent inférieurs aux tests de références.

● **La diversité antigénique des souches:** les variants rares ne sont pas toujours détectés, a fortiori en cas de primo-infection ou d'immunodépression profonde. Les sous-types O, non B, et le VIH-2 posent des problèmes particuliers.

● **La différence de sensibilité selon le type de prélèvement:** une étude de l'Hôpital Saint-Louis (200 patients VIH+, la plupart sous ARV) a trouvé une sensibilité médiocre du test salivaire Oraquick® (86,5%), et une moindre sensibilité des tests réalisés sur sang total, par rapport au sérum⁶.

● **Le problème posé par des cas de fausse positivité** dans certains contextes, du fait de probables réactivités croisées⁷. Tous les TDR utilisent la même région (dite ID), ce qui ne permet pas de détecter les anticorps antiGag, qui correspondent à une région mieux conservée d'une souche à l'autre. Dans l'idéal, les 2 tests utilisés devraient être indépendants. On pourrait envisager une détermination de la charge virale systématique (éventuellement sur papier buvard en DBS) pour confirmer un résultat de TDR-VIH positif.

● Les études de la fiabilité des TDR sur sang total sont difficiles à mettre en place (nécessité d'évaluer les tests en extemporané sur les patients, sans possibilité de conserver les prélèvements). Ainsi, on ne dispose toujours pas d'études de primo-infections sur sang total.

● Plus généralement, on manque d'études indépendantes sur les TDR-VIH.

Expérience du dépistage par les TDR-VIH au centre de dépistage «Checkpoint» à Paris, par le Pr Christine Rouzioux (CHU Necker)

L'association «Le kiosque» a installé un centre de dépistage dans le quartier parisien du Marais, qui permet de délivrer un counseling et un résultat immédiat. Cette expérience de dépistage «hors des murs» rencontre un grand succès auprès de la population homosexuelle. Le TDR-VIH Vikia® est jugé très fiable et a permis de diagnostiquer un grand nombre de séroconversions, contre toute attente.

seule technique de dépistage disponible dans nombre de pays à ressources limitées. que l'on connaît, alors que le vrai résultat est négatif (on parle de «faux positif») ? A l'inverse, passer à côté du diagnostic aux traitements, et pour son entourage, qui ne sera pas enclin à se protéger (on parle alors de «faux négatif»). fiabilité et les limites des TDR-VIH.

Expériences en Afrique sub-saharienne par Alexandra Ascorra et l'équipe médicale de Solthis

Les pratiques de dépistage sont souvent inadaptées: mauvaise quantité de sang, utilisation de sang total à la place de sérum/plasma, délais de lecture aléatoire ne prenant pas en compte les recommandations du fabricant, algorithmes nationaux non suivis, etc. Pourtant, les experts sont unanimes sur la nécessité de respecter scrupuleusement les procédures préconisées: la fiabilité du résultat ne pouvant être garantie que si ces conditions sont suivies.

● Les **multiples difficultés matérielles expliquent** en grande partie ces dysfonctionnements: absence de pipettes adaptées pour prélever la bonne quantité de sérum/plasma, ruptures de stocks itératives en tubes capillaires (indispensable pour réaliser le TDR-VIH Determine® sur sang total au bout du doigt) et en minuteurs sonore pour chronométrer le temps de lecture, etc.

● La **formation initiale des acteurs** de soin paraît également défailante, et la supervision ultérieure ne permet pas de corriger les mauvaises pratiques.

● Les difficultés logistiques inhérentes aux pays empêchent souvent le respect des **conditions de température.**

En conclusion, l'amélioration de la qualité du dépistage requiert une mobilisation importante, tant au niveau de la formation, que de la supervision des centres de santé, et de l'appui matériel. Reste à convaincre les décideurs de l'importance de cet enjeu, dans un contexte où les objectifs programmatiques sont plus souvent quantitatifs que qualitatifs. ■

Des travaux en sous groupe ont permis d'aborder des questions soulevées par les expériences du terrain.

1. Faut-il promouvoir ou bannir le dépistage capillaire ?

Inconvénients. Le dépistage capillaire (sur sang total en ponctionnant le bout du doigt) est moins performant que le dépistage sur sérum/plasma (moindre sensibilité, moindre spécificité) et pose le problème du respect des procédures.

Avantages. Il présente un intérêt opérationnel: il permet d'étendre le dépistage «hors des murs» vers les populations vulnérables, accélère les délais d'obtention des résultats (ce qui évite des déplacements itératifs), et accroît l'offre de dépistage dans certains services tels que la PTME. Par ailleurs, ce mode de dépistage prévient les erreurs d'étiquetage, et limite le risque d'accidents d'exposition au sang.

2. Quelle stratégie de dépistage du VIH pour la PTME ?

Le dépistage en PTME présente des caractéristiques particulières: les femmes enceintes sont une population à risque de fausse positivité. Le dépistage se fait souvent sur sang total, avec une procédure déléguée aux sages-femmes ou matrones. Or, les performances des TDR sont moindres sur sang total, en comparaison avec le sérum, et le personnel en charge n'est pas spécialisé en biologie médicale (moins sensibilisé au respect des procédures). Pour autant, les avantages opérationnels du dépistage capillaire sur sang total (cf. question 1) justifient de maintenir ce procédé. Les experts recommandent cependant:

- d'insister sur la formation initiale, et d'offrir une formation continue afin de corriger les erreurs de procédures: attention aux résultats faux positifs par temps de lecture trop long,
- de mettre en place des procédures d'audit et de contrôle-qualité sur les sites PTME,
- de contrôler les lots des tests envoyés sur les sites,
- de confirmer les résultats de patientes testées positives, par un second prélèvement en post-partum, effectué sur sérum/plasma.

3. Quelles sont les personnes à risque de fausse positivité ?

- vivant dans des régions, associées à des stimulations antigéniques: forêt, Sahel. Ex. trypanosomiase africaine
- mouvements de population
- porteuses de maladies auto-immunes
- femmes enceintes
- vaccinées: Ac persistants ou transitoires

4. Quels sont les patients à risque de fausse négativité ?

- en primo-infection
- présentant certains variants: HIV-1 groupe O, non-B
- en très grande immuno-déficience
- sous traitement ART ultra-précoce

5. Quelle stratégie pour la discrimination VIH1/VIH2 en l'absence du test ELISA/WB ?

Il n'y a pas de test parfait dans cette indication (manque de sensibilité). Il faut éviter autant que possible le TDR-VIH SD Bioline®, en lui préférant l'ImmunoFlow HIV 1- HIV 2® ou l'ImmunoComb HIV-1&2 Bispot®. Le test Genie III® reste à évaluer.

1. Lejon V et al. Journal of Clinical Microbiology, 2010, 48(8): 2836-2839
2. Akhokeng A et al. Plos One 2009;4:e7702

3. Gautheret A et al. Clin Infect Dis 2008;46:1936-7
4. Chaillat P et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010;104:571-6
5. Simon F et al. Lancet 1993;342:379-80

6. Pavie J et al. PLoS One 2010;5:e11581.
7. Klarkowski DB et al. PLoS One 2009;4:e4351

Les indicateurs d'alerte précoce

Le développement de virus résistants aux ARV est l'un des risques principaux qui pèsent sur l'accès aux ARV dans les pays à ressources limitées. De plus, le coût qu'implique la surveillance de ce risque est difficilement supportable dans ces pays. L'OMS a donc proposé une stratégie de surveillance basée sur des indicateurs simples, supposés alerter sur le risque d'apparition de résistances¹. Solthis présente cette nouvelle stratégie et l'appui fourni aux partenaires dans sa mise en place et dans le suivi de ces indicateurs.

Dans les pays à ressources limitées, les stratégies d'extension de l'accès aux ARV mises en place sont en général basées sur des stratégies de santé publique, qui reposent sur l'utilisation de protocoles thérapeutiques standardisés. Cette stratégie permet à la fois de limiter les coûts des traitements, de simplifier les circuits d'approvisionnement en réduisant le nombre de molécules utilisées, de faciliter la formation de la ressource humaine en fournissant des consignes claires, et d'alléger les difficultés liées à la prise du traitement par le patient en privilégiant l'utilisation de traitements en forme combinée. Les résultats de cette approche sont extrêmement positifs, puisqu'il a été prouvé que les résultats des programmes ARV des pays du sud sont tout à fait comparables avec ceux de pays riches utilisant les mêmes molécules.

Toutefois, l'utilisation sur le long terme des traitements devient un enjeu de premier ordre. Le risque d'apparition de résistances aux traitements est étroitement lié à la gestion de la prescription et à la prise de traitement. Un traitement mal adapté, ou mal pris par le patient, est propice à l'apparition de résistances. Une observance inférieure à 80% est associée à un risque accru d'échec virologique avec apparition de résistances pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) et pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), et ce quelque soit la stratégie de traitement utilisée².

Or, ces médicaments sont à la base des traitements de première ligne utilisés dans les pays à ressources limitées. Pour garantir que ces traitements restent utiles sur le long terme, il est donc essentiel de surveiller très en amont les facteurs pouvant mener à l'apparition de résistances parmi les patients.

Ces facteurs de risque sont d'ordre divers. En premier chef, l'utilisation de régimes de traitements cohérents et appropriés par les prescripteurs est essentielle. Il ne s'agit pas uniquement des compétences des personnels en charge de la prescription. Les problèmes d'approvisionnement peuvent également être source d'inadéquation des prescriptions.

La régularité de la prise de traitement par les patients est le deuxième enjeu majeur. Là encore, il ne doit pas être réduit à la question de l'éducation thérapeutique, et à la lutte contre la perte de vue des patients. Si ces deux en-

jeux sont importants³, la disponibilité dans les centres de santé de traitements faciles à prendre l'est tout autant.

Les enjeux soulevés par la prévention des résistances touchent donc à plusieurs dimensions des systèmes de soin (politique nationale, prescription, approvisionnement). La surveillance de l'apparition de ces résistances met en jeu d'autres dimensions de ces systèmes.

Surveillance des résistances – la stratégie de l'OMS

Pour surveiller le mieux possible l'apparition de résistances dans les files actives, il est nécessaire d'en assurer un suivi biologique rapproché. En particulier, un suivi virologique régulier est le meilleur outil permettant de déceler précocement un risque de résistance chez les

patients. Dans les pays à ressources limitées toutefois, l'accès à ce suivi virologique est très rarement disponible à un niveau permettant une surveillance adéquate de l'ensemble de la file active.

L'OMS a donc élaboré une stratégie de surveillance avancée de la file active assez sensible pour attirer l'attention sur un risque de développement de résistances parmi les patients sous ARV (**Encadré**). Une fois cette alerte donnée, l'utilisation de la charge virale et le cas échéant du génotypage viral permettent de constituer une base de connaissances utile, pour définir les priorités d'amélioration du système de prise en charge, ou pour infléchir les recommandations thérapeutiques nationales en fonctions des résistances observées.

Éléments de la stratégie de prévention et de surveillance de la résistance aux traitements ARV de l'OMS

- Mise en place de groupes de travail sur la pharmacorésistance du VIH au niveau national** – réunissant décideurs des programmes sida, cliniciens, épidémiologistes, biologistes des laboratoires, spécialistes du suivi et de l'évaluation, membres des communautés, organisations partenaires.
- Suivi des IAP** – Suivi continu d'une batterie d'indicateurs permettant de surveiller les principaux facteurs de risque d'apparition des résistances.
- Enquêtes sentinelles sur la résistance** – Suivi de cohorte dans certains sites sentinelles, et évaluation de la suppression virale à 12 mois. Les résultats viraux sont par la suite comparés au profil du site et de la file active, définis par les résultats des IAP.
- Surveillance de la résistance transmise lors des nouvelles infections** – Enquêtes ponctuelles pour évaluer la prévalence des résistances transmises dans les zones les plus à risque des pays. L'OMS propose l'utilisation d'une méthodologie d'échantillonnage séquentiel, permettant à moindre coût, de situer le niveau de prévalence⁴.
- Création d'une base nationale de résistance** – Permettant de stocker les séquences mutées identifiées à travers les différentes enquêtes et études effectuées dans le pays.
- Identification de laboratoires de génotypage de référence pour la surveillance des résistances national ou régional** – Pour obtenir des résultats de qualité garantie pour les enquêtes.
- Analyse des activités de prévention des résistances** – Directives nationales existantes, formation des ressources humaines, approvisionnement.
- Production annuelle de rapports et de recommandations** – Ces rapports sont l'occasion de souligner les points faibles des systèmes de prise en charge qui sont source de risque d'apparition de résistances.

Les Indicateurs d'Alerte Précoce - IAP

Dans cette stratégie, un des premiers éléments de surveillance de l'apparition de résistance est un ensemble d'indicateurs qui cherchent à mesurer le niveau du risque d'apparition de résistances dans les files actives. Ces indicateurs sont conçus pour pouvoir être évalués régulièrement, à partir des données recueillies en routine dans le cadre de la prise en charge des patients. Ils permettent de mesurer les éléments identifiés comme des facteurs de risque, afin d'attirer l'attention des décideurs en amont de l'apparition des problèmes. Ces indicateurs d'alerte précoce sont au nombre de 8. La définition exacte des indicateurs est à adapter, dans les pays, en fonction des données disponibles.

Liste des IAP

- IAP 1** – Pratiques de prescription du traitement ARV – Évaluation de l'adéquation avec le protocole national
- IAP 2** – Patients perdus de vue au cours des 12 premiers mois du traitement ARV
- IAP 3** – Patients sous schéma thérapeutique de traitement ARV de première intention approprié à 12 mois
- IAP 4** – Retrait des ARV dans les délais – Évaluation des ruptures de traitements dues au retard des patients en consultation
- IAP 5** – Respect des rendez-vous de consultation dans le cadre des ARV
- IAP 6** – Constance de la délivrance des ARV – Évaluation de la régularité de l'approvisionnement au niveau des sites
- IAP 7** – Observance au traitement par le patient
- IAP 8** – Suppression de la charge virale 12 mois après avoir initié le traitement ARV

On retrouve dans ces indicateurs les éléments liés à l'offre de soin fournie par le système de prise en charge (IAP1, IAP6) et à l'observance du patient (IAP2, IAP4, IAP5, IAP7). Les IAP 3 et 8 peuvent être considérés moins précoces que les autres, car ils ne mesurent pas à proprement une cause du développement de résistance, mais sont une évaluation indirecte de l'existence de résistances.

Les indicateurs 7 et 8 sont facultatifs. L'IAP 7, en effet, n'est que très rarement estimé en routine dans les centres de prise en charge. L'IAP 8, quant à lui, ne peut être considéré comme utile qu'à partir d'un certain niveau d'accès à la charge virale pour les patients sous ARV. L'OMS ne conseille l'utilisation de ces indicateurs (7 et 8) que pour les pays dans lesquels la charge virale est systématiquement faite 12 mois après la mise sous ARV dans au moins 75% des sites. Tous ces indicateurs peuvent être mesurés à partir de données récoltées en routine dans les systèmes d'informations sanitaires de la prise en charge. En effet, les IAP 1, 2, 3, 4 et 5 ne nécessitent que l'enregistrement des dates de visite des patients sous ARV, et des prescriptions

d'ARV. Ces informations sont en général disponibles au moins au niveau des pharmacies. L'indicateur 6, pour sa part, se rapproche d'un indicateur de gestion, qui est facile à évaluer.

Le calcul le plus précis possible de ces indicateurs est un enjeu important, et peut demander un investissement important de la part des programmes nationaux. L'OMS propose un outil spécifique pour collecter et compiler ces données sur les sites, sous la forme d'un tableur qui guide la récolte secondaire des données en explicitant, en particulier, les périodes et les critères d'inclusion des patients. Cette collecte secondaire de données est aussi une manière de vérifier la qualité des données disponibles.

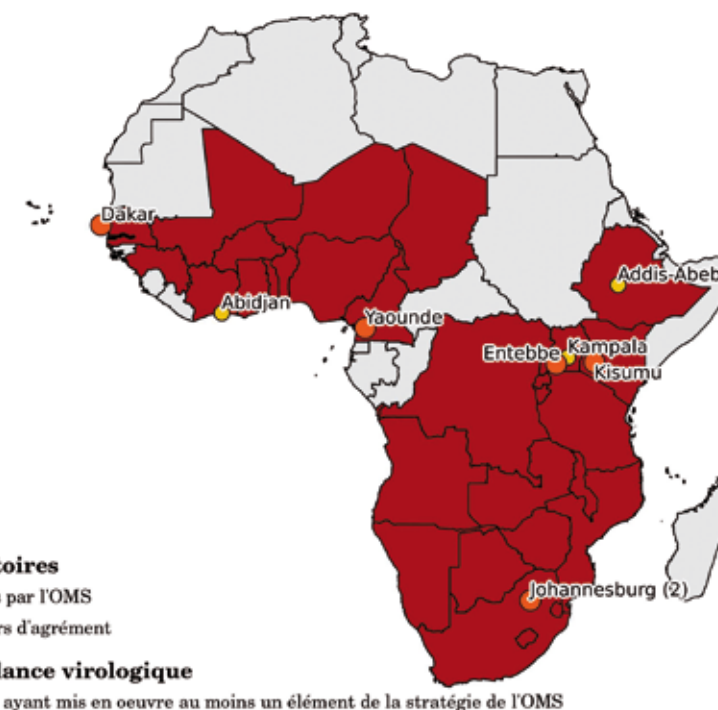
Sur le terrain

Au Niger, où la quasi intégralité de la file active est informatisée, la production des IAP s'est déroulée en trois étapes. Dans un premier temps, les informations de la base de données nationales ont été analysées pour identifier les patients qui devaient être pris en compte pour les IAP. Dans un second temps, la complétude et la cohérence des données informatisées pour ces patients ont été évaluées. Enfin, les données de base ont été compulsées sur les sites, mais uniquement pour compléter les données des patients dont l'information paraît imparfaite. Le Niger a fourni des IAP pour les années 2009 et

2010. Ces premiers exercices ont été l'occasion de remarquer l'importance de la préparation et de l'organisation de cet exercice, pour en assurer une qualité acceptable.

Au Mali, l'unité épidémiologique de la Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida a pu évaluer de manière pilote quatre IAP en 2010 sur deux grands sites de Bamako. A la suite de ce premier exercice, il a été décidé d'élargir la mesure de ces indicateurs à d'autres régions du Mali. Une équipe de pilotage incluant Solthis a été mise en place. Elle devra écrire un protocole opérationnel de mesure des IAP choisis et le passage par une phase test du protocole afin de valider son applicabilité sur les sites choisis.

Ces indicateurs ont été évalués dans de nombreux pays d'Afrique, le Malawi⁵ et la Namibie⁶ ont publié leurs résultats. Néanmoins, au fur et à mesure que de nouveaux pays pourront implémenter simultanément la mesure des indicateurs et les étapes ultérieures de la stratégie de surveillance des résistances de l'OMS, il faudra évaluer la pertinence de ces indicateurs précoces pour prédire l'apparition de résistances au niveau d'une population. Un autre enjeu sera de traduire la mesure de ces IAP comme instrument d'autoévaluation avec une appropriation des acteurs permettant d'améliorer leur pratique. ■



1. Bennet et al. (2008), The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance, *Antiviral Therapy*, 13 Suppl 2 :1-13
 2. Gardner et al. (2010), Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial, *AIDS*, 24(3):395-403
 3. Lurton G. et al (2010), Regards croisés sur les perdus de vue. La lettre de Solthis n°9
 4. Myatt & Bennett (2008), A novel sequential sampling

technique for the surveillance of transmitted HIV drug resistance by cross-sectional survey for use in low resource settings, *Antiviral Therapy*, 13 Suppl 2 :37-48
 5. Herdt et Al. (2008), Early Warning Indicators for HIV drug resistance in Malawi, *Antiviral Therapy*, 13 Suppl 2 :69-75
 6. Hong et Al. (2010), Population-based Monitoring of HIV Drug Resistance with Early Warning Indicators, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 55(4) :27-31

Charge virale à Ségou

Interview de Issiaka Sogodogo, biologiste à l'Hôpital régional (HR) de Ségou

Depuis le mois de février, un appareil de charge virale (CV) est opérationnel au laboratoire de l'Hôpital de Ségou. Les patients de la région de Ségou, plus de 2000 en tout, ont désormais un accès plus facile à cet examen auparavant réalisé à Bamako.

Comment le projet a-t-il été mis en place à Ségou ?

Ce projet s'inscrit tout d'abord dans la stratégie nationale de décentralisation de l'offre de soins. Un état des lieux a été réalisé permettant de choisir la région de Ségou. Ce choix peut s'expliquer par le nombre croissant des patients sous traitement ARV, la performance de notre laboratoire et le fonctionnement d'un appareil de CD4, et par les bons résultats. Une étude de faisabilité du projet a ensuite été menée et validée par les partenaires avec l'appui de Solthis : réhabilitation, achat de matériel, formation.

Les nouveaux locaux du laboratoire, où l'appareil a été installé, ont été inaugurés en 2011. Le laboratoire comporte plusieurs sections : bactériologie, immunologie, hématologie, transfusion, tuberculose, CD4 et biologie moléculaire. L'appareil de charge virale est implanté dans cette dernière section composée de 2 salles :

une pour l'extraction et une pour l'amplification. L'appareil a été financé par l'état malien : il s'agit d'un appareil MRT 2000 Abbott. Solthis a aidé par l'achat de petit matériel et par un appui important en termes d'accompagnement. Par ailleurs, j'ai été formé à l'Institut National pour la Recherche en Santé Publique (INRS).

Quelles étaient les difficultés auparavant ?

Avant les prélèvements des patients suivis à Ségou étaient compilés, centrifugés et stockés dans la plasmathèque de l'Hôpital selon une procédure d'acheminement des prélèvements des sites des cercles vers la ville de Ségou. Ceci se faisait par transport en commun selon une convention entre la compagnie de transport, la Direction Régionale de la Santé et Solthis. Cependant nous étions confrontés à de nombreux problèmes : les prélèvements arrivaient en retard sans respecter la chaîne de froid; le bus ne venait pas toujours. En outre, les prélèvements étaient en quantité insuffisante, coagulés ou hémolysés. Cela n'était pas facile ni pour les prescripteurs ni pour nous-mêmes, les biologistes. Une fois par mois, cependant, Solthis se chargeait d'acheminer les prélèvements à Bamako lors de ses missions. Les résultats étaient rendus 2 à 3 semaines voire un mois plus tard. Au final, les patients étaient découragés à force d'être prélevés sans jamais

avoir les résultats.

Avec la nouvelle stratégie, beaucoup de patients de la région vont pouvoir avoir un suivi biologique de qualité.

Quels sont les premiers résultats et vos attentes ?

Nous avons démarré en février la charge virale : 69 prélèvements sont parvenus au laboratoire (Ségou ville, Centres de santé de référence Famory D, Walé, Aprofem Ségou, Barouéli et Markala) et 39 ont été analysés sans difficultés majeures. Il reste encore à former au moins 2 personnes du laboratoire, acheter du matériel comme un extracteur automatique et une centrifugeuse à cryotube, à échanger avec les médecins prescripteurs des difficultés de mise en place et enfin à documenter ce que nous faisons. Nous espérons répondre efficacement et pleinement aux demandes des prescripteurs (en espérant qu'elles soient de plus en plus nombreuses) et ainsi, contribuer à la qualité de la prise en charge biologique des patients. J'espère aussi que nous n'aurons pas à souffrir de ruptures en réactifs et en consommables. ■

Propos recueillis par **Alain Akondé** (Solthis)



Les actualités sur les Résistances Primaires :

le meilleur de la CROI

Les résultats de 41 études sur les résistances primaires effectuées dans 20 pays essentiellement africains (surtout entre 2005 et 2007) ont été présentés¹. Les données sont globalement rassurantes en Afrique où le taux de résistance primaire est de 3,7% (on considère qu'il s'agit d'un « **bas niveau** » si ce taux est inférieur à 5%, pour 83% des études). Cela concorde avec les données qui trouvaient 3,6% de résistance primaire². En comparaison, le taux de résistance est de 10 à 20% dans les pays développés. A noter que les patients étaient plus souvent résistants aux INNTI qu'aux autres molécules.

Des taux de **résistances intermédiaires** (5-15%) ont été trouvés à Yaoundé, Lilongwe, Maputo, Ouagadougou, Ho Chi Min pour les INNTI, et Ouagadougou, Mexico City, et Douala pour les INTI.

● Dans les sites financés par le PEPFAR, on note :

- un bas niveau de résistance au Botswana, Kenya, Malawi, Tanzanie, Chine,
- un niveau intermédiaire au Vietnam.
- Deux auteurs ont également rapportés des taux intermédiaires en Ouganda (8,6% et 12% sur un total de 5 sites évalués).
- Les résultats sont plus péjoratifs en **Amérique du Sud**, où des taux intermédiaires ont été trouvés au Brésil et au Mexique avec, contrairement au continent africain, des résistances prédominantes pour les INTI.

Les facteurs influençant les résultats sont l'ancienneté du programme ARV (les programmes anciens comme au Cameroun et en Ouganda rencontrent des taux plus élevés) **et les infections tardives**. Pour cette raison, l'OMS recommande de sélectionner les patients susceptibles d'avoir été infectés récemment, selon des critères comme l'âge et le taux de CD4.

Résistances acquises après 1 an de traitement L'OMS a supervisé 15 études dans 5 pays. Les données ont été compilées pour évaluer le pronostic après 1 an de suivi. La rétention à 1 an était de 67% :

- 6% des patients avaient déjà des résistances primaires, dont 5% pour les INNTI
- 90% des patients avaient une charge virale <1000 copie/ml (ce qui équivalait aux données des pays développés).

Chez les patients en échec à 1 an, 67% étaient porteurs de mutations de résistance, dont 65% aux INNTI, 52% avaient la mutation 184V, 5% de mutation K65R. Les mutations TAMs étaient relativement peu fréquentes, suggérant qu'un switch immédiat vers les 2^{des} lignes disponibles serait le plus souvent efficace. ■

Florence Huber (Solthis)

1. S. Bertagnolio (OMS)
2. Blanco et al
En savoir plus :
HIV: Innovative Therapeutic Approaches, ART, and Drug Re-

sistance, CROI 2011 (http://www.retroconference.org/2011/data/files/webcast_2011.htm)
Is HIV Drug Resistance Spreading, CROI 2011 (http://www.retroconference.org/2011/data/files/webcast_2011.htm)

HIV-1 Drug Resistance among Antiretroviral-naïve Individuals in sub-Saharan Africa is Associated with Time since Scale-up of Antiretroviral Therapy, R. Hamers, CROI 2011 (<http://www.retroconference.org/2011/PDFs/622.pdf>)

Les ruptures de stocks d'ARV

En 2011, au Sud comme au Nord, les ruptures d'approvisionnement en ARV sont encore trop fréquentes. Face à ces situations dramatiques, Solthis cherche à comprendre pourquoi elles se produisent encore et comment faire pour les éviter ?

La disponibilité continue des produits pharmaceutiques est un des enjeux majeurs de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, en priorité celle des médicaments antirétroviraux (ARV), mais également celle des médicaments contre les infections opportunistes, des réactifs et des consommables. Lorsqu'une rupture d'un de ces intrants survient, ce sont les patients qui au final sont pris en otage. Ils sont alors contraints soit d'aller chercher leur traitement dans un autre centre de santé, soit de changer de traitement sans argumentaire médical. Et au pire, ils doivent interrompre leurs traitements, avec les conséquences dramatiques connues en termes d'acquisition de résistances, de perte d'efficacité des traitements disponibles et de mise en jeu du pronostic vital de ces patients.

Pourtant, les pays africains sont encore nombreux à être confrontés à des ruptures de stocks (**Encadré**). Ainsi, la Guinée a traversé pendant plusieurs mois une situation critique en matière d'approvisionnement. A plusieurs reprises, Solthis a alerté les institutions nationales et le Fonds mondial de l'épuisement des stocks qui se profilait. Malgré cela, entre mars et mai 2011, la rupture totale en ARV de premières lignes a menacé les 12 000 patients guinéens sous ARV. Elle a été évitée de justesse grâce à un achat exceptionnel de médicaments à hauteur de 50 000€ par Solthis, complété par une enveloppe de 20 000€ octroyée par la Fondation de France. Ce déblocage d'urgence a permis d'assurer la jonction avec les commandes gérées par les institutions nationales. Solthis a néanmoins dû maintenir une pression forte pour que les livraisons soient accélérées et la rupture évitée.

Toutefois, est-ce à une modeste ONG comme Solthis de financer de tels achats ?

Les moyens financiers de Solthis sont en effet dérisoires face aux besoins et aux montants en jeu. Dans un contexte international dans lequel des financements existent, la valeur ajoutée de Solthis est avant tout de fournir une assistance technique aux pays, sans se substituer aux responsables nationaux qui doivent rester maîtres des processus.

De manière générale, les ruptures sont dues à un ensemble de causes interdépendantes

- Faiblesse de la coordination et de la diffusion d'information entre institutions et acteurs en charge de l'approvisionnement
- Visibilité réduite sur l'ensemble des besoins et des stocks, liée notamment à des faiblesses du système d'information et ne permettant pas d'anticiper les situations critiques
- Difficultés à maîtriser les processus de financement et d'approvisionnement, absence de calendriers de commandes précis et manque de rigueur et de pro-activité dans le suivi
- Rigidité des systèmes, lourdeurs administratives
- Absence de système d'approvisionnement d'urgence

Extrait de l'article « Antirétroviraux : approvisionnement, gestion et rupture », la Lettre de Solthis n°7.

Quelles pistes pour éviter que de telles situations ne se reproduisent ?

- Améliorer la communication et la coordination entre les institutions impliquées dans les questions d'approvisionnement et mieux répartir les responsabilités entre elles.

Dans l'ensemble des pays dans lesquels Sol-

this intervient, la mise en place d'un cadre d'échange entre les institutions (Programmes Sida des Ministères de la Santé, Conseils nationaux de lutte contre le sida, Centrales d'achat, Direction de la pharmacie et des médicaments) dans un but opérationnel a été un axe de travail important. Ainsi au Niger, un « Groupe approvisionnement VIH » se réunit chaque mois depuis 2009, avec la particularité de se transmettre les informations à partir d'une « Mailing list » par Google group, avec pour résultat une amélioration significative de la circulation de l'information.

Cependant, de tels groupes ne résolvent pas les difficultés de fonctionnement entre institutions et un renforcement organisationnel peut aussi être nécessaire. Cela passe notamment par des ateliers de diagnostic participatif permettant l'identification des goulots d'étranglement, de pistes d'amélioration substantielle et une meilleure définition des responsabilités de chaque acteur. L'organisation d'un tel atelier est prévue en Guinée prochainement.

● **Savoir mieux anticiper et mieux alerter**
Une rupture n'est jamais une surprise et il est toujours possible de la voir venir. Des mécanismes existent pour l'anticiper et surtout pour l'éviter. A cet effet, Solthis a développé un outil qui permet de visualiser rapidement la disponibilité des ARV dans le temps et les conséquences en termes de dates de ruptures attendues et de nombres de patients concernés¹. Cet outil est aujourd'hui utilisé par les acteurs nationaux au Niger et en Guinée. Il est

cependant limité par le manque de disponibilité d'information de qualité sur les stocks et les besoins. Par ailleurs, il faut aussi que les résultats affichés par cet outil donnent lieu à des actions concrètes des responsables des différents niveaux afin d'accélérer les processus d'acquisition. Pour aller plus loin dans le rôle d'alerte et d'anticipation, le département AMDS de



1. Cet outil a fait l'objet d'un poster à la Conférence Francophone de Casablanca et d'un article dans la Lettre de Solthis mars 2010 <http://www.solthis.org/pharmacie-r171.html>

2. AMDS, AIDS Medicines & Diagnostics Services <http://www.who.int/hiv/amds/en/>
3. <http://www.camerounaids.org/treatment-access-watch.html>

4. <http://stopstockouts.org/>
5. <http://www.trt-5.org/>

Ruptures de Stocks (suite)

L'OMS a défini des indicateurs d'alerte précoce pour la gestion des achats et des stocks². Si ces indicateurs sont pertinents pour renseigner sur la fragilité d'un système d'approvisionnement, dès lors plus enclin aux ruptures, ils ne permettent pas de donner l'alerte sur une situation de rupture spécifique. Ainsi, Solthis travaille actuellement sur la définition d'indicateurs qui joueraient ce rôle d'alarme en prenant en compte les niveaux de disponibilité des stocks dans le temps, l'avancée effective des processus d'acquisition en cours et la gravité en termes de nombre de patients concernés par la rupture.

- **Respecter les prévisions : le couplage des prévisions avec la réalité**

Une étape des plus critiques dans la gestion des approvisionnements est l'estimation des besoins, d'autant que la disponibilité effective des produits a souvent lieu plusieurs mois après les travaux de prévisions. Cela implique d'être attentifs sur plusieurs points :

- La précision des données utilisées, des hypo-

thèses faites pour les prévisions et des méthodes de projection et la nécessité d'anticiper les recommandations thérapeutiques à venir

- La définition claire et le respect des calendriers établissant les différentes étapes de l'approvisionnement. Une estimation des besoins se fait pour une période précise avec des cibles clairement définies. Il est indispensable que chaque partie prenante (responsables nationaux et internationaux), à toutes les étapes du circuit d'approvisionnement, fasse preuve de rigueur dans le suivi afin de respecter les délais et permettre que les périodes réelles et les cibles soient celles qui étaient prévues.
- Le couplage de l'utilisation réelle avec les prévisions préalablement faites. Une fois les produits disponibles, il est nécessaire que l'utilisation réelle soit en adéquation avec les prévisions qui avaient été faites. Par conséquent, cela implique de suivre et de cadrer les inclusions et les prescriptions, et oblige à tenir compte de délais de transition dans l'application de nouvelles recommandations

thérapeutiques. Sans cela, des ruptures ou des surstocks auront toujours lieu.

- **Développer le rôle des patients et de la société civile comme contre pouvoir**

Plusieurs initiatives menées par des associations ont permis d'exercer une veille et une pression sur les systèmes d'approvisionnement : l'Observatoire de l'accès aux traitements au Cameroun³, Stop stock-outs en Afrique de l'Est⁴ ou l'Observatoire des ruptures par le TRT-5 en France⁵.

Cette mobilisation des acteurs de la société civile est indispensable et doit être renforcée. Toutefois, elle arrive souvent tardivement dans les processus d'approvisionnement, une fois que les ruptures sont déjà ressenties par les patients. Il apparaît donc nécessaire d'identifier des mécanismes pour que les activistes soient informés et associés en amont. ■

Etienne Guillard
(Solthis)

Save the date : Mercredi 6 juillet 2011 Assemblée générale & Journée Scientifique de Solthis

Présidente de Solthis :

Pr Christine Katlama

Directrices de publication :

Sophie Calmettes & Dr Florence Huber

Coordination :

Pénélope Autret

Conception, réalisation & impression :

Agence Graphique & Co

Merci à tous ceux qui ont aussi contribué à ce numéro :

Alain Akondé, Alexandra Ascorra, Martina Casenghi, Sanata Diallo, Etienne Guillard, Antony Harries, Grégoire Lurton, Joanna Orne-Gliemann, Teri Roberts, Issa Sadou, Stéphanie Tchiombiano, Roland Tubiana

Numéro ISSN : 2107-0109

L'intégration des photos des personnes ne doit en aucun cas être interprétée comme une indication de leur état de santé. Tous droits réservés, l'utilisation de tout ou partie du document n'est possible qu'à condition d'en citer la source.

Crédits photos / images :

OMS, Catalina Le Bert, Florence Huber

Les équipes de terrain

Amina Abdoulaye, Alain Akondé, Alexandra Ascorra, Hadiza Baoua, Moussa Ado Bagida, Kambanya Bah, Nana Aichatou Barke, Christophe Chambonnet, Ousmane Cissé, Nathalie Daries, Ambroise Dembele, Julien Deschamps, Charlotte Dézé, Alamako Doumbia, Ibrahim Diallo, Mousilhou Diallo, Sanata Diallo, Mamane Harouna, Hadizatou Ibrahim, Mariame Kante, Aboubacar Keita, Dramane Keita, Aimé Kourouma, Hélène Labrousse, Franck Lamontagne, Grégoire Lurton, Roubanatou Maiga, Emmanuel Ouedraogo, Souleymanou Mohamadou, Sophie Ouvrard, Oumarou Seybou, Mary Sissoko, Stéphanie Tchiombiano, Rosalie Vilain, Alama Yeo

Le siège

Pénélope Autret, Pauline Boureau, Georges Brochier, Sophie Calmettes, Cécile Carrère, Aurélie Eloy, Caroline Gallais, Etienne Guillard, Florence Huber, Vanessa Montroussier, Hannah Youssouf

Merci à tous ceux qui ont bien voulu répondre à l'enquête de lectorat sur la Lettre de Solthis. Vos réponses nous ont permis de mieux identifier vos attentes. Nous nous efforcerons d'adapter cette Lettre de Solthis en conséquence.

Le groupe de travail

Dr Eric Akehossi, Françoise Aeberhard, Pr Brigitte Autran, Dr Elie Azria, Pr Olivier Bouchaud, Pr Elisabeth Bouvet, Dr Guillaume Breton, Pr Gilles Brückner, Pr Vincent Calvez, Dr Ana Canestri, Dr Guislaine Carcelain, Pr Mohammed Cissé, Pr Dominique Costagliola, Pr Christian Courpotin, Pr Patrice Debré, Pr Diane Descamps, Pr Marc Dommergues, Pr Serge Eholié, Dr Arnaud Fontanet, Pr Véronique Fournier, Dr David Germainaud, Pr Pierre-Marie Girard, Pr Jean-Marie Huriaux, Pr Vincent Jarlier, Dr Bernard Jarrousse, Pr Christine Katlama, Dr Delphine Le Mercier, Yoann Madec, Dr Almoustapha Maïga, Dr Anne Geneviève Marcellin, Dr Bernard Masquelier, Dr Vanina Meyssonier, Dr Robert Murphy, Dr Gilles Peytavin, Dr Gilles Raguin, Pr Christine Rouzioux, Dr Aliou Sylla, Dr Tuan Tran-Minh, Dr Mariam Traoré, Dr Roland Tubiana, Dr Marc-Antoine Valantin, Charlotte Verger, Dr Jean-Paul Viard.

Abonnez-vous

à l'e-news de Solthis et recevez la Lettre de Solthis par e-mail.

Notre partenaire

La Fondation Bettencourt Schueller a participé à la création de Solthis en 2003. Depuis, ce soutien n'a jamais cessé et est amené à se poursuivre jusqu'en 2016.
www.fondationbs.org



Nous contacter

58 A rue du Dessous des Berges
75 013 Paris, France
Tel. : +33(0)1 53 61 07 84
Fax : +33(0)1 53 61 07 48
contact@solthis.org – www.solthis.org

