



**Prise en charge précoce de l'infection par le VIH du
nourrisson de moins de deux ans en Afrique de l'Ouest :
accessibilité, acceptabilité, observance et efficacité du
traitement antirétroviral de première ligne basé sur le
lopinavir et ses déterminants dans la cohorte initiale
MONOD ANRS 12206**

Malik Coulibaly

► **To cite this version:**

Malik Coulibaly. Prise en charge précoce de l'infection par le VIH du nourrisson de moins de deux ans en Afrique de l'Ouest : accessibilité, acceptabilité, observance et efficacité du traitement antirétroviral de première ligne basé sur le lopinavir et ses déterminants dans la cohorte initiale MONOD ANRS 12206. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2015. Français. <NNT : 2015BORD0318>. <tel-01317972>

HAL Id: tel-01317972

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01317972>

Submitted on 19 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise en charge précoce de l'infection par le VIH du nourrisson de moins de deux ans en Afrique de l'Ouest : Accessibilité, acceptabilité, observance et efficacité du traitement antirétroviral de première ligne basé sur le lopinavir et ses déterminants dans la cohorte initiale MONOD ANRS 12206

**Thèse pour le Doctorat de l'Université de
Bordeaux mention Santé Publique
Option Epidémiologie**

Présentée et soutenue le 27/11/2015

Par Malik COULIBALY

Né le 30 Mars 1972

Membres du Jury

Monsieur Ahmadou ALIOUM Professeur, Université de Bordeaux, France
Madame Valériane LEROY Directrice de Recherche, Université de Bordeaux, France
Monsieur Nicolas MEDA Professeur, Université de Ouagadougou, Burkina Faso
Monsieur Boubacar NACRO Professeur, Université de Ouagadougou, Burkina Faso
Monsieur Phillipe MSELIATI Directeur de Recherche, IRD, Université Montpellier 1, France
Monsieur Xavier ANGLARET Directeur de Recherche, Inserm, Université de Bordeaux, France

Résumé

Nous avons évalué l'accessibilité, l'acceptabilité et l'efficacité à 12 mois du traitement antirétroviral précoce (TAP) initié avant 2 ans chez l'enfant infecté par le VIH en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso.

Nous avons mené deux enquêtes de base, puis analysé le recrutement et la réponse dans la cohorte thérapeutique recrutée en amont de l'essai MONOD ANRS 12206.

En dépit d'une couverture prénatale du dépistage VIH élevée de 88%, seulement 29% [IC à 95% : 27-32] des enfants exposés avaient eu accès au diagnostic virologique précoce en 2011 à Ouagadougou.

En termes de connaissances, 97% des parents/tuteurs d'enfants connaissaient la principale voie de transmission du VIH chez les nourrissons. Tous les parents pensaient que le TAP de l'enfant était nécessaire, sans savoir en quoi il consistait.

Parmi les 217 enfants référés pour inclusion, 161 (74%) ont initié un TAP à un âge médian de 13,5 mois ; 70% avaient atteint le stade 3/4 de l'OMS, et 57% un déficit immunitaire sévère. Les raisons de non-inclusion étaient : peur ou refus du père (48%), mortalité (24%), faux-positifs (16%), autres (12%). Avoir déjà partagé le statut VIH de l'enfant ou de la mère avec le père et avoir un âge ≥ 12 mois étaient les deux facteurs associés à l'initiation du TAP.

Parmi les 156 enfants ayant reçu un TAP à base de LPV/r, 11 enfants sont décédés (7%), 5 perdus de vue (3%), 140 ont été suivis à 12 mois (90%), avec 70% de succès virologique (charge virale < 500 cp/mL).

En 2011-2013, les défis pour améliorer l'accès au TAP chez les enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest demeurent. L'accès tardif est associé à une forte mortalité précoce. Néanmoins, le taux de succès au TAP est élevé.

Mots clés

Accessibilité, acceptabilité, observance, efficacité, traitement antirétroviral, nourrissons, Afrique

Early treatment of HIV infection in infants under two years in West Africa: Accessibility, acceptability, adherence and efficacy of first-line antiretroviral treatment based on lopinavir and its determinants in the ANRS MONOD 12206 initial cohort

Abstract

We assessed the accessibility, acceptability and efficacy at 12 months of early antiretroviral therapy (EAT) initiated before two years of age in children HIV-infected in Côte d'Ivoire and Burkina Faso.

We conducted two baseline surveys and analyzed the enrolment and therapeutic response in the cohort recruited ahead of the MONOD ANRS 12206 trial.

Despite a high prenatal HIV screening coverage of 88%, only 29% [95% CI: 27-32] exposed children had access to early HIV diagnosis in 2011 in Ouagadougou.

In terms of knowledge, 97% of parents/caregivers of children were aware of the main route of HIV transmission in infants. All the parents thought the child EAT was necessary, without really know in what it consists.

Among the 217 children referred for inclusion, 161 (74%) have initiated EAT with a median age of 13.5 months; 70% had reached the 3/4 WHO stage, and 57% had a severe immune deficiency. The reasons for non-inclusion were: fear or the father's refusal (48%), mortality (24%), false positives (16%), others (12%). Having already shared the child or the mother HIV status with the father and having an age \geq 12 months were the factors associated with the initiation of EAT.

Among the 156 children who received an EAT-based lopinavir/ritonavir, 11 children died (7%), 5 were lost to follow-up (3%), 140 were followed for 12 months (90%), with 70% virological success (viral load $<$ 500 cp / mL).

In 2011-2013, the challenges for improving access to EAT in HIV-infected children in West Africa remain. Late access is associated with a high early mortality. Nevertheless, the success rate of EAT is high.

Keywords

Accessibility, acceptability, adherence, efficacy, antiretroviral therapy, infants, Africa

**Centre de recherche Inserm U897, Equipe VIH, cancer et santé
globale dans les pays à ressources limitées**

Université de Bordeaux – ISPED

146 rue Léo-Saignat

33076 BORDEAUX cedex

FRANCE

Remerciements

Aux membres du jury

Permettez-moi, chers Maîtres, d'exprimer toute ma reconnaissance pour avoir accepté de dédier de votre temps à l'appréciation de notre travail et de prendre part à notre jury de thèse. J'en suis très honoré.

- **Monsieur le Professeur Nicolas MEDA**

Vous m'avez accepté dans votre équipe depuis mon stage de Master en Santé Publique et j'ai pu bénéficier de votre encadrement et de votre expérience. Vous avez été toujours disponible en dépit de vos sollicitudes, pour codiriger notre travail de thèse. Recevez tous mes sentiments de gratitude.

- **Madame le Docteur Valériane LEROY**

Vous m'avez accepté comme chef de projet MONOD ANRS 12206 et vous avez également accepté d'encadrer notre travail de thèse. Pendant ces quatre dernières années, votre encadrement, vos conseils et vos encouragements m'ont permis d'atteindre avec succès mes objectifs. Recevez mes sincères remerciements.

- **Monsieur le Professeur Ahmadou ALIOUM**

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider notre jury de thèse. J'ai pu bénéficier de votre enseignement lors des cours entrepris dans le cadre de cette thèse. Votre disponibilité et votre rigueur scientifique nous ont été d'un grand apport. Recevez cher professeur, l'expression de ma profonde gratitude.

- **Monsieur le Professeur Boubacar NACRO**

Vous avez accepté spontanément de siéger dans notre jury de thèse en tant que rapporteur. Vos commentaires et remarques permettront d'alimenter la discussion lors de la soutenance et d'améliorer notre travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

- **Monsieur le Docteur Phillipe MSELLATI**

J'ai pu apprécier vos commentaires constructifs lors de nos différentes journées ANRS au Burkina Faso. Vous me faites l'honneur d'accepter spontanément de juger notre travail de thèse en tant que rapporteur. Recevez tous mes sentiments de gratitude.

- **Monsieur le Docteur Xavier ANGLARET**

J'ai grandement bénéficié de vos remarques pertinentes lors des réunions trimestrielles de l'équipe VIH-Afrique. Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Monsieur Eric KERROUCH

Vous avez été présent en tant que tuteur pour m'accompagner dans mes travaux de thèse durant ces trois dernières années. Merci beaucoup pour vos conseils et vos critiques qui ont sans doute contribué à améliorer nos travaux.

Equipe MONOD

Merci à tous pour l'esprit d'équipe qui a prévalu tout au long de notre collaboration, nous permettant d'atteindre avec succès les objectifs escomptés.

Equipe VIH/AFRIQUE

Malgré la distance qui nous séparait, vous m'avez permis de prendre part à vos réunions trimestrielles très enrichissantes. En effet, j'ai beaucoup appris de votre rigueur méthodologique et de votre esprit scientifique. Je vous prie de bien vouloir recevoir mes sincères remerciements.

Pr Mamadou SAWADOGO

Vous m'avez accepté dans votre centre de recherche et votre soutien a été déterminant dans la mise en place du projet MONOD et dans mes travaux de recherche. Votre sens de l'écoute, vos précieux conseils et vos encouragements tout au long de ce parcours ont été très utiles. Trouvez en cette thèse le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A tous le personnel du Centre de Recherche Internationale pour la Santé / Université de Ouagadougou

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

Consortium MONOD

Vous avez grandement contribué à la réalisation de nos travaux de thèse en finançant toutes nos activités académiques et de terrain. Nous mentionnons particulièrement l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (Inserm-ANRS), European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP) et l'Institut de Santé du Luxembourg (anciennement dénommé FNR-CRP-Santé). Veuillez accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

Ma famille

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

Sommaire

Résumé.....	2
Mots clés	2
Abstract	3
Keywords.....	3
Remerciements	5
Sommaire	7
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des abréviations.....	14
Définitions opérationnelles.....	16
Introduction générale.....	17
Chapitre I : problématique de la prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique	18
I.1. Situation de l'épidémie du VIH dans le monde, et en Afrique	18
I.2. Situation de l'épidémie du VIH pédiatrique dans le monde et en Afrique	18
I.3. Une mortalité et une morbidité élevées en l'absence de traitement antirétroviral	18
I.4. L'évolution des recommandations de l'OMS sur la prise en charge antirétrovirale précoce	19
I.5. Le diagnostic pédiatrique précoce du VIH.....	20
I.5.1 Description des méthodes diagnostiques	20
I.5.2. Qualité et performances des tests	22
I.5.3. L'accès au diagnostic pédiatrique précoce en Afrique sub-saharienne	24
I.5.4. L'accès au traitement antirétroviral précoce avant l'âge de deux ans	25
I.6. Efficacité du traitement antirétroviral précoce.....	25
I.6.1. Logistique : conditions de stockage et de distribution des antirétroviraux.....	25
I.6.2. Rôle de l'observance	26
I.7. L'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique en Afrique sub-saharienne	27
I.7.1. La mesure de l'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique	27

I.7.2. Les déterminants de l'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique.....	30
Chapitre 2. Cadre conceptuel de la thèse et objectifs de la thèse.....	32
II.1. Quelles questions de santé publique se posent dans le contexte de l'accès au diagnostic et au traitement antirétroviral précoce avant l'âge de deux ans des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ?.....	32
II.2. Cadre conceptuel de l'accès au dépistage pédiatrique précoce du VIH.....	32
II.3. Cadre conceptuel de l'accès au traitement précoce du VIH.....	35
II.4. Un manque de données sur l'efficacité du TAP basé sur le lopinavir en Afrique de l'Ouest.....	37
Chapitre 3. Cadre de réalisation de mon doctorat.....	39
III.1. Contribution personnelle.....	39
III.2. Le Centre de Recherche Internationale pour la Santé (CRIS) à Ouagadougou.....	39
III.3. Le Centre de Recherche Inserm U897.....	40
III. 4. Le site de Ouagadougou au Burkina Faso.....	41
III. 5. Le site d'Abidjan en Côte d'Ivoire.....	45
III. 6. Le Projet MONOD ANRS 12206.....	46
III. 7. Production scientifique au cours de la période universitaire 2011-2015.....	47
Chapitre 4 : Accessibilité et faisabilité du traitement antirétroviral précoce à Ouagadougou, Burkina Faso.....	50
IV.1. Objectif.....	50
IV.2. Méthodes.....	50
IV.2.1. Schéma de l'étude.....	50
IV.2.2. Site et population d'étude.....	50
IV.2.3. Recueil de données.....	50
IV.2.4. Normes requises pour les centres de santé.....	51
IV.2.5. Analyse statistique.....	52
IV.2.6. Considérations éthiques.....	52
IV.3. Résultats.....	52
IV.3.1. Offre de soins.....	52
IV.3.2. Enquête auprès du personnel de santé.....	54
IV.4. Conclusion.....	61

Chapitre 5 : Acceptabilité au traitement antirétroviral précoce en Afrique de l’Ouest	62
V.1. Connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs des enfants infectés par le VIH à Ouagadougou, Burkina Faso	62
V.1. 1. Contexte	62
V.1. 2. Objectif.....	62
V.1. 3. Méthodes	62
V.1.4. Résultats.....	63
V.1.5. Conclusion.....	69
V.2. Acceptabilité de l’inclusion dans la cohorte thérapeutique ANRS 12206 MONOD avec initiation du traitement antirétroviral précoce de l’enfant à Abidjan, Côte d’Ivoire et Ouagadougou, Burkina Faso, 2011-13.	69
V.2.1. Objectif.....	69
V.2.2. Méthodes	69
V.2.3. Processus d’inclusion dans la cohorte MONOD	74
V.2.4. Description à l’inclusion dans la cohorte MONOD.....	76
V.2.5. Conclusion	77
Chapitre 6 : Observance et efficacité du traitement antirétroviral précoce dans la cohorte thérapeutique en Afrique de l’Ouest	78
VI.1. Objectif.....	78
VI.2. Méthodes	78
V.2.1. Population d’étude : la cohorte MONOD décrite précédemment	78
VI.2.2. Critère de jugement principal: proportion d’enfants vivants et en succès virologique	78
VI.2.3. Critères secondaires.....	78
VI.2.4. Observance	78
VI.2.5. Taille d’échantillon	79
VI.2.6. Analyse	79
VI.3. Résultats.....	80
VI.3.2. Observance du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants traités avant l’âge de deux ans et en suppression virologique dans l’essai MONOD ANRS 12206, en Afrique de l’Ouest.	85
Chapitre 7: Discussion générale	96
VII.1. Synthèse des principaux résultats.....	96

VII.2. Validité et généralisation des résultats.....	97
VII.3. Mise en perspectives des résultats.....	99
VII.4. Conclusion générale.....	104
VII.5. Recommandations.....	105
VII.5.1. Pour la recherche.....	105
VII.5.2. Pour la prise en charge pédiatrique.....	105
Références.....	106
Annexes.....	118
I. Article 1: Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso.....	118
II. Article 2: Prevention and Care of paediatric HIV infection in Ouagadougou, Burkina Faso: knowledge, attitudes and practices of the caregivers.....	128
III. Article 3: Caregiver’s knowledge, attitudes, perceptions and self-reported adherence to antiretroviral treatment in children less than five years in West Africa (Burkina Faso, and Côte d’Ivoire).....	141
IV. Article 4 : Missed opportunities of inclusion in a cohort of HIV-infected children initiated on antiretroviral treatment before the age of two in West-Africa, 2011-2013.....	157

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères d'initiation du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2008.	19
Tableau 2: Critères d'initiation du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2010.	20
Tableau 3: Evaluation de la performance d'un test diagnostique	23
Tableau 4: Synthèse des résultats de l'efficacité virologique des cohortes thérapeutiques en Afrique. 29	
Tableau 5: Caractéristiques des Hôpitaux sites d'études à Ouagadougou (Burkina Faso) en 2011 (88)	54
Tableau 6: Personnel de santé directement impliqué dans la prise en charge pédiatrique par district sanitaire et Centre Hospitalier Universitaire à Ouagadougou, en 2010.	55
Tableau 7: Description de la cascade de la Prévention de la Transmission Mère-Enfant jusqu'à la prise en charge pédiatrique à Ouagadougou, en 2011.....	57
Tableau 8: Conformité des Hôpitaux de Ouagadougou selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2010.	59
Tableau 9: Causes de non-conformité des laboratoires des Hôpitaux de Ouagadougou en 2010.....	60
Tableau 10: Caractéristiques sociodémographiques des parents/tuteurs selon le statut VIH de leurs enfants, à Ouagadougou, Burkina Faso, en 2011.	65
Tableau 11: Connaissances, attitudes et perception des parents/tuteurs, à Ouagadougou, en 2011.....	68
Tableau 12: Caractéristiques à l'initiation du traitement antirétroviral selon le site des 156 enfants de la cohorte initiale du projet MONOD ANRS 12206 (Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013)	77
Tableau 13: Caractéristiques sociodémographiques des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai Monod ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013 (N=147).....	81
Tableau 14: Statut familial vis-à-vis de l'infection par le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) à l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013 (N=147)	82
Tableau 15: Caractéristiques cliniques, anthropométriques, immunologiques et virologiques des enfants à l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013.....	84
Tableau 16: Evaluation de l'observance en fonction de trois seuils, à chacune des visites mensuelles des 12 premiers mois des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014 (N=147).....	86

Tableau 17: Profil de l'observance au cours des 12 premiers mois de suivi au seuil de 95% des enfants inclus, par site, dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014.	87
Tableau 18: Caractéristiques à la visite M12 des enfants dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011 - Février 2014.	88
Tableau 19: Observance et succès virologique à la visite M12 suivant le seuil de bonne observance cumulée des enfants inclus dans la phase de cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014.	90
Tableau 20: Caractéristiques sociodémographiques et succès virologique après 12 mois de traitement des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique	92
Tableau 21: Caractéristiques cliniques, anthropométriques, biologiques à l'inclusion et succès virologique après 12 mois de traitement des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique.	93
Tableau 22 : Facteurs prédictifs du succès virologique des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique multivariée (N=136).	95

Liste des figures

Figure 1: Accès au diagnostic antirétroviral précoce	34
Figure 2: Accès au traitement antirétroviral précoce des enfants infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine	36
Figure 3: Carte de l'Afrique de l'ouest.....	42
Figure 4: Les 13 Régions du Burkina Faso en 2013	43
Figure 5: Carte administrative de la Côte d'Ivoire.....	45
Figure 6: Profil de l'étude sur l'accessibilité du diagnostic et du traitement antirétroviral précoce dans la région de Ouagadougou, Burkina Faso, en 2011.....	53
Figure 7: Profil de l'étude connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et âgés de 0-5ans, dans la ville de Ouagadougou, en 2011.	64
Figure 8: Profil du recrutement des enfants infectés par le VIH dans la cohorte MONOD ANRS 12206, et d'inclusion dans notre étude, à Abidjan et à Ouagadougou, de Mai 2011-Février 2013.	75
Figure 9: Profil de l'observance au seuil de 95% au cours des 12 mois de suivi et succès virologique à M12 des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011- Février 2014.	91

Liste des abréviations

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADN-B : ADN ramifiée

ARN : Acide Ribonucléique

AZT : Azidothymidine ou zidovudine (aussi appelée ZDV)

CD4 : Lymphocyte T porteur de récepteurs CD4

CHER : Children with HIV Early antiretroviral therapy

DBS : Dried Blood Spot (gouttes de sang séché)

EFV : Efavirenz

EIQ : Etendue Interquartile

EIA : Enzyme Immunoassay

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IC : Intervalle de Confiance

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de la Protéase

LPV/r : Lopinavir/ritonavir

NASBA : Nucleic acid sequence-based amplification (amplification basée sur une séquence d'acide nucléique)

NVP : Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell (cellules mononucléaires de sang périphérique)

PCR : Polymerase Chain Reaction

PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant (du VIH)

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

RT-PCR : Real Time PCR (PCR en temps réel)

TAP : Traitement Antirétroviral Précoce

TAR : Traitement Antirétroviral

TMA : Transcription-Mediated Amplification

UNICEF : United Nations Children's Fund (Fonds des Nations Unies pour l'enfance)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Définitions opérationnelles

Acceptabilité : Acceptation libre et éclairée d'une intervention de santé publique proposée : dépistage, traitement, ou autre ; ici on s'intéresse à l'acceptabilité sociale des parents ou tuteurs des nourrissons infectés par le VIH.

Accessibilité aux services de santé : englobe l'accessibilité physique, financière, sociale et culturelle des services de santé par les populations. Cela signifie que les services de santé sont disponibles et suffisamment équipés que la population peut payer pour les services, et qu'il n'y a pas de barrières organisationnelles, culturelles ou sociales qui limitent l'utilisation des services de santé (1)

Dépister : proposer un test diagnostique à des sujets qui ne se plaignent de rien pour déceler la présence d'une maladie à un stade précoce (2)

Efficacité virologique d'un traitement antirétroviral : Obtention d'une charge virale indétectable (<500 cp/mL) après au moins 12 mois de traitement antirétroviral précoce

Faisabilité du traitement pédiatrique antirétroviral précoce: Présence de toutes les conditions nécessaires sur le terrain pour traiter effectivement et précocement les enfants infectés par le VIH incluant accessibilité, et acceptabilité.

Nourrisson (ou première enfance): enfant âgé de 29 jours à 2 ans (3)

Observance d'un traitement : L'OMS définit l'observance d'un traitement comme « la mesure avec laquelle le comportement d'une personne – qui prend des médicaments, suit un régime alimentaire et/ou change de style de vie – correspond aux recommandations établies d'un commun accord avec un prestataire de soins » (4)

Sensibilité d'un test : capacité du test à identifier correctement les malades dans une population (5)

Spécificité d'un test : capacité du test à identifier correctement les individus non malades dans une population (5)

Valeur prédictive positive d'un test : c'est la probabilité d'être malade lorsque le résultat du test est positif (5)

Valeur prédictive négative d'un test : c'est la probabilité de ne pas être malade lorsque le résultat du test est négatif (5)

Introduction générale

Notre travail de thèse, réalisé en Afrique de l'Ouest, a évalué les questions opérationnelles de la faisabilité de la prise en charge antirétrovirale précoce des enfants infectés par le VIH. Il s'est articulé autour de trois questions de la faisabilité du traitement et de leurs déterminants incluant l'accessibilité, l'acceptabilité, et l'efficacité à 12 mois du traitement antirétroviral précoce (TAP) initié avant deux ans chez l'enfant infecté par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso.

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé les données issues de deux enquêtes de base, puis analysé le recrutement et la réponse après 12 mois de traitement dans la cohorte thérapeutique recrutée en amont de l'essai MONOD ANRS 12206, qui sera présenté ultérieurement. Cette thèse s'organise en sept chapitres comme suit :

Le chapitre 1 décrit la problématique de la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH en général, notamment l'épidémiologie du VIH chez l'enfant, les recommandations internationales de l'OMS sur la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH préconisées en 2010 et les enjeux opérationnels de cette prise en charge.

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

Le chapitre 3 présente le cadre de réalisation de ce travail de thèse, notamment le Centre de Recherche Inserm U897, l'Equipe VIH, Cancer et Santé Globale dans les pays à ressources limitées, le cadre du projet MONOD ANRS 12206 et les sites de collaboration internationale à Abidjan et à Ouagadougou qui ont permis sa réalisation.

Dans le chapitre 4, nous explorerons la problématique de l'accès au dépistage et au TAP de l'enfant infecté par le VIH du point de vue des infrastructures de soins disponibles, plus spécifiquement à Ouagadougou, au Burkina Faso.

Dans le chapitre 5, nous présenterons des éléments de l'acceptabilité familiale de la prise en charge précoce des enfants en étudiant tout d'abord les connaissances, attitudes et pratiques des familles en charge des soins de l'enfant à Ouagadougou. Puis, dans une deuxième partie, nous analyserons le processus de recrutement dans la cohorte MONOD pour les deux sites, Abidjan et Ouagadougou.

Enfin, le chapitre 6 présente la réponse après 12 mois de TAP chez les enfants inclus dans la cohorte MONOD et traités par lopinavir/ritonavir, dans les conditions réelles de prise en charge opérationnelle en Afrique de l'Ouest.

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

Chapitre I : problématique de la prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique

I.1. Situation de l'épidémie du VIH dans le monde, et en Afrique

Depuis la découverte du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) et de son agent causal le VIH en 1983 (6) (7), des progrès spectaculaires ont été opérés, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité causées par ce virus. Cependant, en dépit des progrès réalisés, l'épidémie du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) continue d'affecter le monde.

Ainsi, en 2013, on estimait le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde à 35 million [33,2 – 37,2], parmi lesquels 1,5 million [1,4 million – 1,7 million] de décès liés au virus. Le nombre de nouvelles infections s'élevait à 2,1 million [1,9 – 2,4] au cours de la même année. L'Afrique Sub-saharienne restait grandement affectée avec 24,7 million [23,5 – 26,1] de personnes vivant avec le VIH dont 1,5 million [1,3 – 1,6] nouvelles infections (8).

Au cours de l'année 2014, on dénombrait 36,9 million [34,3 - 41,4] de personnes vivant avec le VIH, parmi lesquels 1,2 million [980 000 – 1,6] de décès liés au virus. Au cours de la même année, on a enregistré un nombre global de nouvelles infections de l'ordre de 2 million [1,9 – 2,2]. En Afrique sub-saharienne le nombre de personnes vivant avec le VIH était de 25,8 million [24,0 - 28,7] dont 1,4 million [1,2 - 1,5] nouvelles infections (9).

I.2. Situation de l'épidémie du VIH pédiatrique dans le monde et en Afrique

En dépit de l'amélioration de la couverture et de l'efficacité des interventions de Prévention de la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant (PTME) réalisées dans le monde, l'épidémie pédiatrique de l'infection par le VIH persiste également avec 3,2 million [2,9 - 3,5] d'enfants vivant avec le virus en 2013, parmi lesquels on dénombrait 2,9 million [2,6 – 3,2] en Afrique Sub-saharienne. On estimait à 210 000 [180 000 - 250 000] le nombre de nouvelles infections dans le monde au cours de la même année (8).

En 2014, le nombre total d'enfants vivant avec le VIH était estimé à 2,6 million [2,4 – 2,8] dont 2,3 million [2,2 - 2,5] vivaient en Afrique. On a enregistré 190 000 [170 000 - 230 000] nouvelles infections en Afrique sub-saharienne au cours de la même année (9).

I.3. Une mortalité et une morbidité élevées en l'absence de traitement antirétroviral

En absence de toute intervention, un nombre important de ces enfants infectés par le VIH mourront précocement. En effet, en 2004 Newell et *al.* ont démontré dans une étude menée en Afrique du Sud, de l'Ouest et de l'Est, que la mortalité était de 35% à l'âge d'un an pour les enfants infectés, contre 4,9% pour les enfants non infectés par le VIH. A l'âge de deux ans cette mortalité précoce s'élevait à 52% pour les enfants infectés versus 7,9% pour les non infectés (10).

Cette surmortalité des enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées est souvent liée aux infections récurrentes sévères (en particulier les infections respiratoires), aux diarrhées, à la malnutrition, à une immunité faible, au sous type de VIH-1, à une charge virale élevée, aux comorbidités VIH/tuberculose et VIH/Paludisme, à la pauvreté et à l'accès limité aux soins de qualité (11-17).

Au vu de ces résultats, il convient de mener des stratégies de prise en charge précoce nécessitant un dépistage et un traitement antirétroviral pour améliorer la survie des enfants infectés par le VIH.

I.4. L'évolution des recommandations de l'OMS sur la prise en charge antirétrovirale précoce

En 2008, Violari et *al.* ont publié dans le *New England Journal of Medicine*, les résultats de l'essai *Children with HIV Early antiretroviral therapy (CHER)* conduit en Afrique du Sud, où ils ont comparé un groupe de 252 enfants infectés par le VIH et traités précocement, à un autre groupe de 125 enfants infectés dont le traitement a été différé en fonction des critères immunologiques ou cliniques d'indication thérapeutique. L'âge médian était de 7,4 semaines [6,6 – 8,9] et la médiane des CD4 35,2% [29,1% – 41,2%] pour les enfants traités dans le bras précoce. Il en a résulté une réduction très significative de la mortalité infantile de 76%, 4% versus 16%, et de la progression de l'infection à VIH de 75%, en faveur du diagnostic et du TAP (18).

Suite aux résultats de l'essai *CHER*, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé en 2008 que tous les enfants âgés de moins de 12 mois ayant bénéficié d'un diagnostic d'infection par le VIH positif, devaient initier un traitement antirétroviral quel que soit leur stade clinique ou immunologique. Pour les enfants âgés de 12 mois et plus, les seuils cliniques et immunologiques suivants (tableau 1), devaient être utilisés pour identifier ceux devant débiter le traitement antirétroviral.

Tableau 1: Critères d'initiation du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2008.

Age	Enfants de moins de 12 mois	Enfants de 12 à 35 mois	Enfants de 36 à 59 mois	Enfants de 5 ans et plus
Pourcentage CD4	Tous	< 20	< 20	< 15
Valeur absolue CD4 #	Tous	< 750 cellules/mm ³	< 350 cellules/mm ³	< 200 cellules/mm ³ (comme pour les adultes)

La valeur absolue des CD4 est naturellement moins constante et plus dépendante de l'âge jusqu'à l'âge de cinq ans. Par conséquent il n'est pas approprié de définir un seuil unique (19) et on utilise le pourcentage.

En 2010, l'OMS a révisé ses recommandations pour suggérer le traitement antirétroviral systématique de tous les enfants de moins de 24 mois infectés par le VIH, en raison de la progression rapide de la maladie. Les recommandations de 2010 sont résumées dans le tableau 2 (20).

Tableau 2: Critères d'initiation du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2010.

Age	Enfants âgés de moins de 24 mois	Enfants âgés de 25 à 59 mois	Enfants âgés de 5 ans et plus
Pourcentage de CD4	Tous	≤ 25%	Non applicable
Valeur absolue de CD4	Tous	≤ 750 cellules/mm ³	≤ 350 cellules/mm ³

En 2013, suite aux résultats de la méta-analyse de Penazzato et *al.* (21) incluant huit essais cliniques randomisés, l'OMS a étendu l'initiation systématique du traitement antirétroviral à tous les enfants infectés par le VIH et âgés de moins de cinq ans, quel que soit leur état clinique ou immunologique. Pour les enfants de cinq ans et plus, il était recommandé d'initier le traitement, quand la valeur absolue des CD4 passait sous le seuil ≤ 500 cellules/mm³ (22).

En Septembre 2015, l'OMS a recommandé de traiter tous les patients adultes, adolescents et enfants infectés par le VIH dès leur diagnostic établi, de façon universelle (23). Avec l'évolution de ces recommandations au cours du temps, la priorité de traiter les enfants les plus jeunes s'est diluée et doit aujourd'hui être renforcée, question qui est au centre de nos préoccupations (24).

I.5. Le diagnostic pédiatrique précoce du VIH.

I.5.1 Description des méthodes diagnostiques

a. Avant l'âge de 18 mois

Les anticorps maternels (immunoglobulines G) anti-VIH d'une mère infectée par le VIH, passent chez l'enfant à travers le placenta et persistent jusqu'à l'âge de 12 mois dans la majorité des cas. Ils peuvent être toujours retrouvés à 18 mois dans quelques cas (25) (26), et au-delà de façon exceptionnelle (27). Par conséquent le diagnostic de l'infection par le VIH ne peut être établi que par les tests virologiques tels que ceux détectant la présence d'Acide Ribonucléique (ARN) viral, d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) viral, ou de protéines virales telles que l'antigène P24.

La plupart des techniques utilisées pour diagnostiquer le VIH sont basées sur l'amplification exponentielle du matériel génétique (PCR) et peuvent être classées en deux groupes :

- Les tests qualitatifs détectent la présence de matériels génétiques : oui ou non
- Les tests quantitatifs donnent une appréciation de la quantité d'acides nucléiques.

Les techniques PCR sont sériées en « End-point assay » et « Real time assay » selon que la détection soit effectuée après l'amplification génique complète, ou pendant l'amplification génique, respectivement.

D'autres techniques d'amplification moins utilisées sont :

- Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) : amplification basée sur une séquence d'acide nucléique. Elle amplifie de façon sélective l'ARN cible à travers une production iso thermal d'un ADN intermédiaire par une transcriptase inverse.
- Branched-chain DNA (b-DNA) : ADN ramifié. Elle est basée sur l'amplification du signal plutôt que celle de l'ARN cible.
- Transcription-mediated amplification (TMA) : c'est une méthode qualitative qui permet de détecter soit l'ADN ou l'ARN. Elle utilise les mêmes méthodes que NASBA

Le test qualitatif ADN VIH par PCR est actuellement largement utilisé comme méthode standard pour le diagnostic de l'infection par le VIH chez les nourrissons. Il est le test de référence avec lequel d'autres tests sont comparés dans le cadre de la recherche (28) (29) (30). Les tests ADN VIH sont fiables en présence de l'exposition aux antirétroviraux utilisés dans le cadre de la Prévention de Transmission Mère-Enfant (PTME) du VIH, ou du traitement antirétroviral de la mère. En effet, les antirétroviraux ne guérissent pas l'infection par le VIH et l'ADN du VIH-1 reste détectable dans les cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC) et dans le tissu lymphoïde de l'enfant infecté même traité pendant plusieurs années par les antirétroviraux et qui aurait une réplication virale indétectable mesurée par les tests ARN VIH (31) (32). Le test ADN VIH par PCR peut être réalisé sur des échantillons de sang total prélevé sur un papier filtre comme DBS (Dried Blood Spot) sans perte significative de sensibilité ou de spécificité (33).

Le test ARN VIH détecte l'ARN viral du VIH dans le sang veineux total ou capillaire séché sur du papier filtre (DBS) et dans le plasma, en utilisant une variété de méthodes, telles que RT-PCR, l'ADN-B, TMA et NASBA. La plupart de ces méthodes sont utilisées pour quantifier l'ARN VIH et surveiller la progression de la maladie ou la réponse au traitement antirétroviral. La méthode TMA est utilisée qualitativement (34) et la plupart de ces tests ARN VIH peuvent être utilisés comme alternatives pour le diagnostic précoce du VIH chez le nourrisson. La détection de l'ARN dans le plasma apparaît aussi sensible, voir plus sensible que les méthodes de détection de l'ADN au cours des premières semaines de la vie (35). L'administration d'antirétroviraux maternels et infantiles (zidovudine [AZT] ou névirapine [NVP]) dans le cadre de la PTME est associée à une réplication réduite du VIH. Cependant, les études en général n'ont montré aucune perte de sensibilité indépendamment du nourrisson ou la prophylaxie antirétrovirale maternelle (36) (37). La détection de l'ARN peut être effectuée sur des échantillons de plasma, de sang veineux / capillaires, ou de sang total prélevé sur un papier filtre (38). La détection de l'ARN à partir d'échantillons de sang total recueillis sur un papier filtre est moins sensible que ceux provenant d'échantillons de plasma, en raison du volume de l'échantillon réduit collecté sur le filtre.

Le test ultrasensible basé sur l'antigène P24 mesure la protéine centrale p24 du VIH présent dans le sang total, le sérum ou le plasma, soit sous forme libre ou liée par l'anticorps anti-p24 (39-41). Lorsque les anticorps du VIH deviennent détectables, la présence de l'antigène p24 n'est souvent plus démontrable, probablement en raison du développement de complexes antigène-anticorps dans la circulation sanguine. Les tests qui utilisent des méthodes ultrasensibles, y compris une procédure de dissociation anticorps-antigène et l'amplification du signal de l'Antigène p24, permettent de détecter de petites quantités d'Ag p24, améliorant ainsi la sensibilité des tests à Antigène p24. Le test peut être effectué sur du sang total, du plasma, ou du sérum. Il n'est pas nécessaire de procéder à une extraction d'acide nucléique.

Une exigence minimale pour les laboratoires est de maîtriser la technique immuno-enzymatique (EIA) qui est une technique immunologique commune adaptée pour la détection des anticorps anti-VIH. Le test à Antigène p24 pourrait être également effectué en utilisant des échantillons de sang capillaire, veineux, ou total recueilli grâce à la technique du DBS (42). Il y a des préoccupations sur l'utilisation du test de détection de l'Antigène p24 lorsque la mère ou l'enfant est sous traitement antirétroviral ou traité pour réduire la Transmission Mère-Enfant (TME). Il est conseillé d'utiliser dans ces cas, les tests alternatifs (43) (44).

b. Après l'âge de 18 mois

Les tests sérologiques peuvent être utilisés à partir de 18 mois pour poser un premier diagnostic de l'infection par le VIH. Les tests sérologiques identifient l'antigène et / ou les anticorps du VIH générés dans le cadre de la réponse immunitaire de l'infection par le VIH. (45).

Les anticorps anti-VIH peuvent être mesurés par plusieurs techniques. Les anticorps anti-VIH1 et VIH2 peuvent être détectés grâce à la technique Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), ou Western Blot (WB).

Le test immuno-enzymatique ELISA, ou Enzyme Immunoassay (EIA), a été le premier test de dépistage couramment utilisé pour le VIH. Il a une grande sensibilité. Dans un test ELISA, le sérum d'un individu est dilué 400 fois et appliqué à une plaque sur laquelle les antigènes du VIH ont été attachés. Si des anticorps dirigés contre le VIH sont présents dans le sérum, ils peuvent se lier à ces antigènes VIH.

Au niveau du test Western Blot, les protéines virales sont séparées en premier et immobilisées. Dans les étapes suivantes, la liaison des anticorps sériques aux protéines spécifiques au VIH est visualisée (43).

En plus des tests sérologiques, les tests virologiques qui détectent la présence d'acides nucléiques viraux (ARN et ADN) peuvent aussi être utilisés pour confirmer le diagnostic de l'infection par le VIH après l'âge de 18 mois (43) (44).

I.5.2. Qualité et performances des tests

La sensibilité d'un test est définie comme étant la capacité du test à correctement identifier les individus qui ont la maladie. C'est le rapport entre les individus qui ont un test positif et qui ont la maladie (vrai positif) sur le nombre total de patients qui ont la maladie (Tableau 3) (2).

Tableau 3: Evaluation de la performance d'un test diagnostique

Test évalué	Maladie présente		Total
	Oui	Non	
Positif	Vrai positif	Faux positif	Positifs
Négatif	Faux négatif	Vrai négatif	Négatifs
Total	Vrai positif + Faux négatif	Vrai négatif + Faux positif	Nombre total

La spécificité d'un test est la capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie. C'est le rapport du nombre de patients qui ont un test négatif et qui n'ont pas la maladie (les vrais négatifs) sur le nombre total de patients qui n'ont pas la maladie (tableau 3) (2).

Dans la pratique, on effectue un test de dépistage ou diagnostique pour identifier les patients qui ont réellement la maladie. On peut se demander après avoir appliqué une procédure diagnostique à une population d'individus, quelle proportion d'individus testés positifs correspond à de vrais malades ? Ou à l'inverse, quelle proportion d'individus testés négatifs correspond aux sujets réellement exempts de la maladie ? Il est possible de répondre à ces questions grâce à la valeur prédictive des résultats du test.

On appelle **valeur prédictive d'un test positif** ou valeur prédictive positive (VPP), la proportion des tests positifs qui correspond à de vrais malades. Autrement dit, c'est le rapport du nombre de vrais positifs sur le nombre total de tests positifs.

On appelle **valeur prédictive d'un test négatif**, ou valeur prédictive négative (VPN), la proportion de tests négatifs qui correspond à des non-malades. En d'autres termes, c'est le rapport entre le nombre de vrais négatifs sur le nombre total de tests négatifs (2) (5).

Les valeurs prédictives sont fortement dépendantes de la sensibilité (pour la VPN) et de la spécificité (pour la VPP). En outre, ces valeurs prédictives sont également fonction de la prévalence de la maladie dans la population dans laquelle le test de dépistage est appliqué. Ainsi, à sensibilité et spécificité constantes, la VPP augmente avec la prévalence de la maladie dans la population, alors que la VPN décroît lorsque cette prévalence augmente (2). Lorsqu'un test est appliqué en situation de dépistage (où la prévalence est basse), on obtiendra une faible VPP et une forte VPN (5).

En rappel, le dépistage consiste à proposer un test diagnostique à des sujets qui ne se plaignent de rien pour déceler la présence d'une maladie à un stade précoce (2). Dans le cas de l'infection par le VIH, le dépistage se justifie puisque le pronostic de la maladie est grandement influencé par l'initiation précoce du traitement antirétroviral. Cependant, la population de faux positifs serait amenée à entamer inutilement un traitement antirétroviral précoce présentant des effets secondaires. L'impact sur l'état général du sujet pourrait être très préjudiciable, surtout s'il s'agit d'un nourrisson dont l'organisme est encore immature et

par conséquent très fragile. D'où la nécessité pour les praticiens de manipuler les tests avec une grande conscience professionnelle, et de confirmer les tests.

Une étude a évalué les performances du test ADN-VIH et ARN-VIH sur DBS et le plasma chez les enfants en utilisant la technique Biocentric dans des conditions de terrain en Côte d'Ivoire (46). La sensibilité et la spécificité étaient de 100%. Bien qu'il existe des différences entre la charge virale mesurée sur DBS et le plasma, les deux dosages Biocentric ont de très bonnes performances pour le diagnostic précoce du VIH sur DBS. De plus, il est moins cher et réalisable.

1.5.3. L'accès au diagnostic pédiatrique précoce en Afrique sub-saharienne

Selon le rapport annuel 2013 du Fond des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), seulement 39% des enfants des pays à faibles et à revenus moyens avaient accès au dépistage précoce dans les deux mois suivant leur naissance, avec une grande hétérogénéité en fonction des régions. En Afrique orientale et australe ce pourcentage atteignait 51% alors qu'il était de 9% en Afrique de l'Ouest (47).

Dans une méta-analyse publiée en 2012, Wettstein et *al.*, à partir de 12 études menées en Afrique du Sud, en Côte d'Ivoire, au Malawi, au Mozambique, en Ethiopie, Ouganda et au Cameroun, ont obtenu un pourcentage moyen de 64% [Intervalle de Confiance (IC) : 48% - 81%] d'enfants testés par PCR autour de six semaines de vie. L'estimation combinée entre 12 mois et 18 mois postpartum, basée sur huit études, a donné un pourcentage d'accès au diagnostic précoce de 55% [IC : 36% - 74%] (48). Les études incluses dans cette méta-analyse concernaient pour la plupart l'Afrique australe, méridionale et centrale (48).

L'Afrique de l'ouest connaît une accessibilité nettement moins importante que celle de l'Afrique australe et méridionale. En effet, le rapport annuel de 2013 de l'UNICEF présentait un pourcentage global de moins de 10% d'accessibilité au diagnostic précoce, pour l'Afrique occidentale en 2012. Au Burkina Faso, on a testé par PCR 1 101 enfants dans les deux mois suivant leur naissance, ce qui représentait une proportion de 20% [17% - 25%] du nombre d'enfants exposés au VIH à dépister. En Côte d'Ivoire, 5 346 enfants âgés de deux mois au plus, ont été testés en 2012, ce qui représentait également une proportion de 27% [22% - 34%] (47).

En Côte d'Ivoire Ndongki et *al.* dans une étude transversale, ont analysé la cascade de prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH dans trois formations sanitaires, en 2008. Parmi les 81 femmes infectées par le VIH de l'étude 42 de leurs enfants ont bénéficié d'un diagnostic pédiatrique précoce, ce qui correspondait à 52% [IC : 48% - 58%] d'accessibilité (49).

Le dépistage pédiatrique pose une problématique bien différente de celle de l'adulte en ce sens qu'il est conditionné par son acceptation préalable par les parents ou tuteurs de l'enfant. Une faible acceptabilité du dépistage précoce par les parents entraîne également une diminution de la couverture du dépistage précoce. Leroy et *al.* ont étudié cette acceptabilité du dépistage par les parents, en Côte d'Ivoire en 2008. Il en ressort une acceptabilité maternelle de 58% contre 15% d'acceptabilité paternelle (50).

I.5.4. L'accès au traitement antirétroviral précoce avant l'âge de deux ans

a. Description des schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS

Depuis 2013, l'OMS recommande comme traitement de première ligne, une trithérapie à base de lopinavir/ritonavir (LPV/r) chez les enfants de moins de trois ans, qu'ils aient été ou non exposés à un Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INNTI). Ainsi, le schéma thérapeutique recommandé est :

Abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou

Azidothymidine (AZT) + lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Au cas où l'administration du LPV/r ne serait pas possible, il serait recommandé de le substituer par de la névirapine (NVP).

Dans la mesure où le monitoring de la charge virale du patient serait possible, il est conseillé de remplacer le LPV/r par un INNTI après avoir obtenu une charge virale indétectable.

Enfin le schéma thérapeutique ABC + 3TC +AZT est indiqué chez les enfants de moins de trois ans qui développent la tuberculose au cours d'un traitement antirétroviral à base de LPV/r ou de la NVP. En cas de guérison, le régime initial pourra être repris (22).

b. Accès précoce au traitement en Afrique Sub-saharienne

En termes de statistiques, le rapport de l'UNICEF indiquait que 34% des enfants de 0 - 14 ans avaient accès au traitement antirétroviral contre 64% pour les adultes, dans les pays à faibles et à revenus moyens, durant l'année 2012. Mais l'accessibilité de la tranche d'âge de moins de deux ans n'a pas été spécifiée (47). En 2014, l'ONUSIDA estimait à 32% [30%-34%] la proportion d'enfants vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral contre 41% [38%-46%] pour les adultes (9).

Dans la méta-analyse de Wettstein et *al.* (48), une seule étude du Malawi a été mentionnée pour avoir poursuivi la cascade PTME jusqu'à l'initiation du traitement antirétroviral pour les enfants dépistés positifs. L'accessibilité au traitement précoce serait de 29,5% (51).

I.6. Efficacité du traitement antirétroviral précoce

L'efficacité du traitement antirétroviral précoce est fortement dépendante de l'efficacité intrinsèque des médicaments antirétroviraux, du respect des conditions de stockage et de distribution, et d'une bonne observance au traitement prescrit.

I.6.1. Logistique : conditions de stockage et de distribution des antirétroviraux

Le stockage et la distribution des molécules antirétrovirales, comme tout produit pharmaceutique, doivent tenir compte des conditions recommandées par le fabricant pour garantir la stabilité des produits.

Par exemple le lopinavir/ritonavir (Kalétra®*) sirop pose des problèmes de thermo-stabilité et exige par conséquent les conditions suivantes :

- Une durée de conservation de deux ans maximum

- Une conservation du produit dans un réfrigérateur entre 2°C – 8°C.
- En cours d'utilisation, si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, il ne faudrait pas la conserver au-dessus de 25°C et ne plus l'utiliser après 42 jours (six semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le flacon (52).

L'abacavir (Ziagen®*) et l'Azydothymidine (Retrovir®*) pourront être conservés également pendant deux ans avant ouverture du flacon, à une température n'excédant pas 30°C (53) (54).

L'efavirenz (Sustiva®*) n'exige pas de conditions particulières de conservation, mais la forme sirop ne peut pas être conservée au-delà de trois ans (55).

La lamivudine (Epivir®*) a une durée de conservation de deux ans maximum avant ouverture du flacon. Une fois ouvert, le flacon ne devra être utilisé que pendant un mois. La température de conservation ne doit pas excéder 25°C (56).

I.6.2. Rôle de l'observance

a. Définition

L'observance thérapeutique peut être définie comme étant « le degré de concordance entre les recommandations du médecin et les comportements des malades » (57). L'observance est en fait perçue comme un degré d'écart à une norme injonctive ou prescriptive. L'adhésion thérapeutique désigne quant à elle, le degré d'acceptation et d'accord qui définit la position d'un sujet vis-à-vis de l'exécution d'une thérapeutique (58).

b. Mesure

Une des difficultés rencontrée dans l'étude de l'observance, c'est l'absence de méthode d'évaluation de référence et par conséquent, plusieurs méthodes sont utilisées pour apprécier l'observance chez les nourrissons. On peut énumérer du plus simple au plus compliqué à mesurer :

- l'utilisation de questionnaires (59) (60) (61-63)
- le retour des médicaments restants, et leur comparaison par rapport à ceux prescrits.
- l'échelle visuelle analogique où les parents ou tuteurs sont invités, après au moins un mois de suivi, à évaluer leur observance du mois précédent sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100%, à l'aide de bandes de 10%, marquées sur une ligne verticale (59).
- la surveillance électronique de la molécule (MEMS) : chaque participant est doté de flacons de sirop équipés de bouchons MEMS (Aardex Corp., Zug, Suisse) pour une période d'un mois. Le bouchon enregistre l'heure et la date de tous les événements de décapsulation comme étant des doses présumées prises par le patient; les données sont stockées dans une puce électronique jusqu'au moment où elle sera téléchargée sur un ordinateur (59).
- la mesure de la charge virale,
- les dosages pharmacologiques des antirétroviraux qui sont les plus fiables,

Ces méthodes sont parfois combinées ou utilisées individuellement. La charge virale, en l'absence de mesures de la concentration des antirétroviraux, est probablement le marqueur le plus fiable de l'observance (64) lorsqu'il n'y a pas de résistances pré établies.

c. Importance des formulations pédiatriques

Les formes liquides sont la référence des traitements antirétroviraux pédiatriques en particulier pour les enfants de moins de cinq ans, mais posent des problèmes de développement, de conservation, de palatabilité... L'absence ou la rareté des formes combinées à l'instar du Lopinavir/ritonavir (65), constituent une difficulté supplémentaire. Des formes oro-dispersibles comme l'avocomb Kid®* (lamivudine/zidovudine) ont été récemment développées pour pallier cette insuffisance et réduire ainsi le nombre de médicaments à prendre par jour.

Davies et *al.* dans une étude de cohorte prospective menée en Afrique du Sud en 2008, ont enregistré des difficultés liées à la mauvaise palatabilité du ritonavir. En effet 38,4% (33/87) [IC : 33% - 43%] des parents ou tuteurs ont souligné des difficultés d'administration des médicaments, difficultés liées à une mauvaise palatabilité pour 21,8%, parmi lesquels 68% de cette proportion indexaient spécifiquement le ritonavir (61).

d. Rôle de l'observance dans l'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique

Une bonne observance du traitement est essentielle pour prévenir les résistances et maintenir l'efficacité du schéma thérapeutique prescrit (66).

Vreeman et *al.* ont rapporté dans une revue systématique de la littérature, que la plupart des études sur l'observance conduites dans les pays à faibles et à revenus moyens révèlent une observance pédiatrique supérieure à 75%, tandis que celles menées dans les pays développés révèlent une observance pédiatrique inférieure à 75% (60). Ces études ont été menées sur des populations d'enfants âgés de cinq ans en médiane à l'initiation du traitement antirétroviral (67).

En Zambie, Haberer et *al.*, dans une cohorte de 96 enfants infectés par le VIH, et âgés de six ans en médiane, ont mesuré une bonne observance en médiane, utilisant diverses méthodes : 97,4% [EIQ (Ecart Interquartile) : (96,1% - 98,4%)] avec l'échelle visuelle analogique ; 94,8% (EIQ : 86% - 100%) avec le comptage des molécules restantes en clinique ; 96,9% (EIQ : 94,5% - 98,2%) avec la méthode du retour des médicaments restants ; 93,4% (EIQ : 90,2% - 96,7%) avec le comptage inopiné à domicile des molécules restantes ; et 94,8% (EIQ : 87,8% - 97,7%) avec la surveillance électronique de la molécule (MEMS) (63).

En Côte d'Ivoire une observance pédiatrique de 66% a été rapportée par Arrivée et *al.*, à partir d'une cohorte thérapeutique (68). Au Burkina Faso, Barro et *al.* ont enregistré une observance de 48% [EIQ : 41% - 55%] au seuil ≥ 95 , sur un an, dans une cohorte de 51 enfants et âgés de 30 mois à 15 ans (62).

I.7. L'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique en Afrique subsaharienne

I.7.1. La mesure de l'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique

Malgré une prise en charge tardive et une mortalité précoce, plusieurs études de cohorte en Afrique ont rapporté une bonne réponse clinique et immunologique du traitement antirétroviral (69-71).

A Abidjan, chez les enfants traités par les antirétroviraux, la mortalité était considérablement réduite après la mise en route du traitement par rapport à l'absence du traitement, mais dépendait aussi fortement du niveau de CD4 initial (69-71). Après 18 mois de traitement antirétroviral chez des enfants ayant débuté leur traitement à un âge médian de 6,5 ans, la probabilité de survie étaient de 72,8 % pour les CD4 < 5 % et de 97,8 % pour les CD4 ≥ 5 % ($p < 0,001$). Cette efficacité clinique est maintenue à long terme au-delà de 36 mois mais avec un succès virologique plus nuancé de l'ordre de 45 % de réponse après 36 mois, chez ces enfants qui ont un parcours thérapeutique difficile (72).

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression clinique de la maladie vers le stade SIDA en restaurant une immunité normale. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale (CV) plasmatique indétectable ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants.

Pour apprécier l'efficacité du traitement antirétroviral, plusieurs auteurs ont utilisé la mesure de la CV avec un seuil indétectable défini comme inférieur ou égale à 400 copies/millilitre (cp/mL) qui est utilisé en routine en Afrique.

Ainsi, au Kenya, Walmalwa *et al.*, dans une cohorte thérapeutique prospective d'enfants dont l'âge médian était de neuf mois à l'initiation du traitement basé sur la névirapine pour les enfants âgés de moins de trois ans, ou l'éfavirenz pour les enfants âgés de plus de trois ans, ont obtenu un succès virologique de 67% [IC : 60% -74%] (N=nombre de sujets=43) après six mois de traitement. Après neuf mois de traitement, le succès virologique était estimé à 68% [IC : 59% -77%] (N=28) (73).

En Afrique du Sud, Meyer *et al.* ont obtenu une efficacité virologique (CV < 400 cp/mL) de 84% et 96%, respectivement après 12 mois et 24 mois de traitement antirétroviral à base d'efavirenz pour les enfants de plus de trois ans, ou de lopinavir/ritonavir pour les enfants de moins de trois ans. L'âge moyen des enfants était de 4,3 ans à l'initiation du traitement. Le seuil de charge virale indétectable était également de 400 cp/mL (74).

Toujours en Afrique du Sud, Reddi *et al.* ont utilisé une cohorte rétrospective de 2003 à 2005, pour apprécier l'efficacité virologique définie par un seuil ≤ 50 cp/mL. Ils ont mesuré une efficacité de 80,3% [IC : 0,75 - 0,85] (N=61) à 12 mois de traitement basé soit sur un INNTI (NVP ou EFV), soit sur un Inhibiteur de Protéase (IP) tel que LPV/Ritonavir. L'âge médian des enfants était de 5,7 ans à l'initiation du traitement et ils ne sont pas intéressés spécifiquement aux enfants âgés de moins de deux ans également (75).

Dans un essai clinique randomisé en Ouganda, Ruel *et al.* ont évalué l'efficacité du traitement antirétroviral en comparant des schémas thérapeutiques à base d'un INNTI (EFV ou NVP) versus un IP (LPV/r). Ils ont obtenu comme résultats 80% (67/84) [IC : 76% - 84%] pour LPV versus 76% (59/78) [71% - 81%] pour INNTI après 48 semaines de traitement. L'âge des enfants était compris entre deux mois et six ans (76).

Jaspan *et al.* ont également comparé l'efficacité virologique des schémas thérapeutiques basés sur l'EFV versus LPV/r, en Afrique du Sud dans une cohorte rétrospective de 391 enfants dont l'âge médian était de 26,1 mois à l'initiation du traitement. Après 12 mois de traitement, ils ont obtenu une efficacité de 71% [60% - 80%] pour le traitement à base de LPV/r versus 41% [32% - 50%] pour EFV, et la différence obtenue était statistiquement significative ($p < 0,0001$) (70).

Ainsi, une méta-analyse poolant les estimations de réponse immunologique et virologique des études conduites dans les pays à ressources limitées a été réalisée (77). Après 12 mois de traitement antirétroviral chez l'enfant, l'estimation de la proportion d'enfants en suppression virologique était de 70% [67% -73%]; l'augmentation du pourcentage de CD4 était de 13,7% (IC 95%, 11,8% - 15,7%). Ces estimations montrent que les réponses virologique et immunologique après 12 mois de traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées sont comparables à celles observées chez les enfants dans les pays à ressources plus élevées.

Les résultats de l'efficacité virologique des cohortes thérapeutiques africaines sont synthétisés dans le tableau suivant :

Tableau 4: Synthèse des résultats de l'efficacité virologique des cohortes thérapeutiques en Afrique.

Auteurs	Lieu d'étude	Période d'étude	Durée du traitement	Age des sujets	TAR à base de	Efficacité virologique en %, IC à 95%
Rouet et al.	Côte d'Ivoire	2000-2004	18 mois	6,5 ans en médiane	Nelfinavir ou EFV	45
Walmalwa et al.	Kenya	2004-2005	9 mois	9 mois en médiane	INNTI	68 [59 – 77]
Meyer et al.	Afrique du Sud	2004-2008	12 mois	4,3 ans en moyenne	EFV ou LPV	84
Reddi et al.	Afrique du Sud	2003-2005	12 mois	5,7 ans	INNTI ou LPV/r	80 [75 - 85]
Ruel et al.	Ouganda	2009-2011	48 semaines	2mois à 6ans	LPV/r vs INNTI	80 [76-84] 76 [71-81]
Jaspan et al.	Afrique du Sud	2002-2006	12 mois	26,1 mois en médiane	LPV/r vs EFV	71 [60-80] 41 [32 - 50]

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

LVP/R : Lopinavir/ritonavir

EFV : Efavirenz

Vs : versus

IC : Intervalle de Confiance à 95%

TAR : Traitement antirétroviral

Toutes les études précédentes montrent donc l'efficience virologique potentielle des traitements antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH en Afrique. Mais pour optimiser cette réponse les déterminants de cette efficacité sont essentiels à comprendre : outre l'observance précédemment décrite, l'âge à l'initiation du traitement et le régime thérapeutique prescrit sont deux déterminants majeurs de l'efficacité thérapeutique.

I.7.2. Les déterminants de l'efficacité du traitement antirétroviral pédiatrique

a. L'âge à l'initiation du traitement

Aujourd'hui, il est démontré qu'un traitement antirétroviral débuté précocement dans la première année de vie réduit significativement de 76 % la mortalité chez les enfants traités tôt par les antirétroviraux par rapport aux enfants débutant plus tardivement leur traitement selon les critères de l'OMS de 2006 (mortalité de 4 % versus 16 % respectivement) (18). Une étude plus récente de l'essai CHER confirme le bénéfice clinique et immunologique plus important du traitement précoce suivie d'une interruption, sans progression excessive de la maladie, comparé au traitement différé (78).

Au-delà d'un an, des arguments indirects contribuent à montrer qu'un traitement plus précoce conduirait à une réponse clinique, immunologique, virologique optimale.

Les études de la mortalité après 18 mois de traitement antirétroviral dans la collaboration multirégionale IeDEA (International Database to Evaluate AIDS) dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires ont montré que le risque ajusté de décès était de 4,3% en Afrique de l'Est, 5,4% en Asie, 5,7% en Afrique du Sud, et de 7,4% en Afrique de l'Ouest ($P = 0,01$). Le stade clinique OMS SIDA, des $CD4 < 10\%$ étaient indépendamment associés à une moins bonne survie. Les résultats diffèrent considérablement entre les régions, mais soulèvent des préoccupations sur l'accès retardé au traitement, le faible accès aux services gratuits du VIH pour les enfants, et l'effet de la charge de travail accrue par la prise en charge pédiatrique croissante du VIH dans les pays à faibles revenus. L'accès universel et gratuit aux services de soins et des approches novatrices sont nécessaires pour améliorer les résultats de la prise en charge pédiatrique à l'échelle programmatique, en particulier en Afrique de l'Ouest (67).

L'étude de la malnutrition et l'effet de l'âge à l'initiation du traitement antirétroviral sur le rattrapage de la croissance à 24 mois chez les enfants infectés par le VIH ont été abordés dans la cohorte pédiatrique IeDEA d'Afrique de l'Ouest (pWADA) (79). Entre 2001 et 2012, 2004 enfants infectés par le VIH de moins de 10 ans ont été inclus. Au début du traitement, 51% avaient un poids insuffisant, 48% un retard de croissance et 33% avaient une malnutrition staturo-pondérale. Le rattrapage de la croissance après 24 mois de traitement était plus probable pour les enfants de moins de cinq ans à l'initiation du traitement par rapport aux enfants de plus de cinq ans pour le retard pondéral et staturo-pondéral.

De même, l'étude de la reconstitution immunitaire après 24 mois de traitement antirétroviral suggère que l'initiation du traitement antirétroviral à la fois à un enfant de moins de cinq ans et avant toute immunodéficience sévère est nécessaire pour améliorer la reconstitution immunitaire (80).

Depuis 2015, les nouvelles recommandations de l’OMS préconisent un traitement universel de tous les patients infectés par le VIH, enfants, adultes et femmes enceintes (23) quels que soient l’âge et le statut immunitaire des patients. La mise en œuvre opérationnelle de telles recommandations devra être étudiée.

b. Le choix du traitement de première ligne.

La question de savoir quel est le traitement initial optimal chez des enfants en population, exposés ou non à une intervention de PTME, se pose.

L’essai PACTG P1060 multicentrique conduit en Afrique du Sud, Inde, Malawi, Ouganda, Zambie, et Zimbabwe (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307151>) avait pour objectif d’évaluer la qualité de la réponse virologique à 48 semaines chez des enfants traités en première intention par une trithérapie basée sur la NVP versus un traitement basé sur le LPV/r dans deux essais différents selon que les enfants aient été exposés ou non à une prophylaxie de prévention de la Transmission mère-enfant basée sur la névirapine monodose. L’essai dans la cohorte des enfants infectés par le VIH et exposés à une prophylaxie périnatale par dose unique de névirapine a été arrêté en 2009 suite aux résultats du comité indépendant de surveillance de l’essai qui a rapporté la supériorité de la trithérapie première ligne basée sur le LVP/r versus NVP. Au total, 288 enfants âgés de 2 à 36 mois ont été inclus (81).

Le taux d’échec virologique (> 400 cp/mL) était presque le double dans le bras NVP par rapport au bras LPV, 40,8% (NVP) versus 19,3% (LPV/r). Le seuil utilisé > 400 cp/mL, et les enfants au nombre de 288, étaient âgés de 2 à 36 mois (81).

Les échecs étaient liés à l’existence de mutations de résistance à la NVP et étaient d’autant plus importants que les enfants avaient moins d’un an. Ces résultats confortent le besoin crucial de promouvoir des trithérapies basées sur le LPV/r en première ligne chez les jeunes enfants de moins de trois ans, tel que recommandé par l’OMS depuis 2013 (22).

Enfin, si l’accès au traitement antirétroviral et l’efficacité immuno-virologique du traitement antirétroviral pédiatrique sont essentielles, d’autres objectifs doivent être recherchés simultanément dans la conduite du traitement antirétroviral :

- la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- l’amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;

Toutes ces questions représentent un enjeu opérationnel important pour guider la prise en charge antirétrovirale des enfants infectés par le VIH dès leur diagnostic en particulier en Afrique de l’Ouest. Ces questions sont traitées dans le cadre de mon doctorat conduit de 2011 à 2015 en cotutelle dans le centre Inserm U897 de l’Université de Bordeaux et au Centre de Recherche Internationale en Santé de l’Université de Ouagadougou, au Burkina Faso.

Chapitre 2. Cadre conceptuel de la thèse et objectifs de la thèse

II.1. Quelles questions de santé publique se posent dans le contexte de l'accès au diagnostic et au traitement antirétroviral précoce avant l'âge de deux ans des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ?

La mise en œuvre du traitement antirétroviral précoce (TAP) avant l'âge de deux ans telle que recommandée en 2010 nécessite en amont un système de santé performant, capable de proposer une offre de soins cohérente, accessible et acceptable par la population. Cette recommandation du TAP avant l'âge de deux ans correspondant à un âge où la maladie à VIH évolue très rapidement chez l'enfant, soulève nombre de questions de mise en œuvre opérationnelle en Afrique, et en particulier dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest :

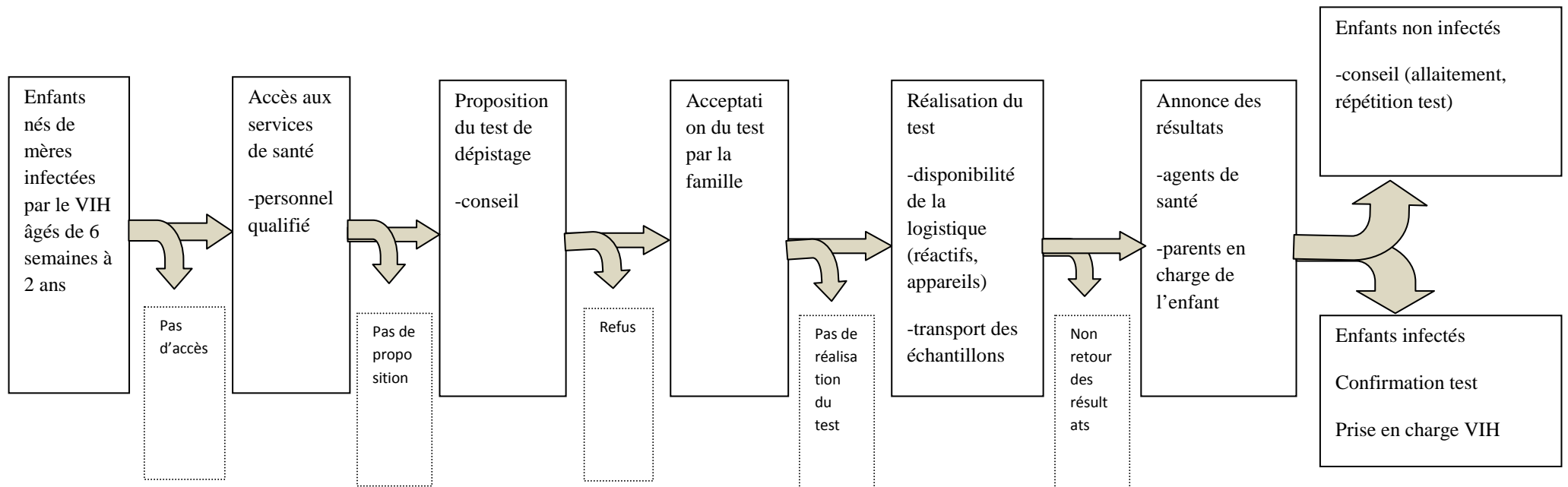
- Quelle est l'accessibilité au dépistage précoce du VIH ? Comment accéder précocement à la population cible des enfants infectés avant l'âge de deux ans, et comment effectuer leur diagnostic de façon fiable ?
- Quelle est l'acceptabilité sociale (personnel de santé et familiale) du TAP du VIH ?
- Quel traitement de première ligne proposer ? et selon quelles formulations pédiatriques ?
- Quelle est la tolérance, observance et la réponse au traitement antirétroviral de première ligne ?
- Quelles sont les spécificités de ces questions liées au contexte de prise en charge en Afrique qui va influencer l'efficacité réelle des stratégies de TAP sur le terrain ?

L'Afrique de l'Ouest est constituée de pays en développement, où les plateaux techniques et les ressources humaines qualifiées sont insuffisants dans les centres de santé, et où la prévalence du VIH va influencer les performances diagnostiques. Toute intervention efficace repose sur l'identification précoce des enfants infectés par le VIH. Cette identification requiert des compétences de laboratoire ayant un coût important. Le problème de rationalisation des ressources se pose dans un contexte général de crise économique, de façon plus exacerbée dans les pays en développement. Dans les pays comme le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire, les Produits Intérieurs Bruts (PIB) par habitant de 2013 étaient de 1560 \$ US (82) et 2900 \$ US (83) respectivement. La problématique de l'identification précoce des enfants infectés par le VIH devient plus complexe si l'on prend en compte la prévalence du VIH dans la population générale qui est relativement faible en Afrique de l'Ouest. En effet en 2013, la prévalence de l'infection par le VIH au Burkina, était de 0,9% [0,8 - 1,1] (84) et de 2,7% [2,4 - 3,0] en Côte d'Ivoire (85). En outre se pose le problème de l'acceptabilité et de l'adhésion des populations à de nouvelles thérapies.

II.2. Cadre conceptuel de l'accès au dépistage pédiatrique précoce du VIH

L'accès au diagnostic précoce désigne le processus permettant à un enfant né de mère infectée par le VIH, de se faire dépister à partir de six semaines de vie selon les recommandations OMS de 2008, et d'obtenir le résultat de son test dans un délai raisonnable permettant l'initiation du TAP pour les enfants infectés. Ce processus bien décrit dans une revue de la littérature (86) nécessite l'existence de conditions relatives aux infrastructures, à un personnel

médical qualifié et à l'acceptation du dépistage par les parents ou tuteurs de l'enfant. Ces conditions sont résumées dans la figure 1.



VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Figure 1: Accès au diagnostic antirétroviral précoce

II.3. Cadre conceptuel de l'accès au traitement précoce du VIH

L'accès au TAP désigne la cascade de prise en charge permettant à un enfant infecté par le VIH, de recevoir le traitement antirétroviral indiqué au plus tôt entre trois mois et deux ans. L'accès au TAP est d'abord conditionné par un dépistage précoce, la présence d'infrastructures sanitaires, la présence d'un personnel qualifié et l'acceptabilité du traitement par les parents ou tuteurs de l'enfant. La figure 2 résume le processus.

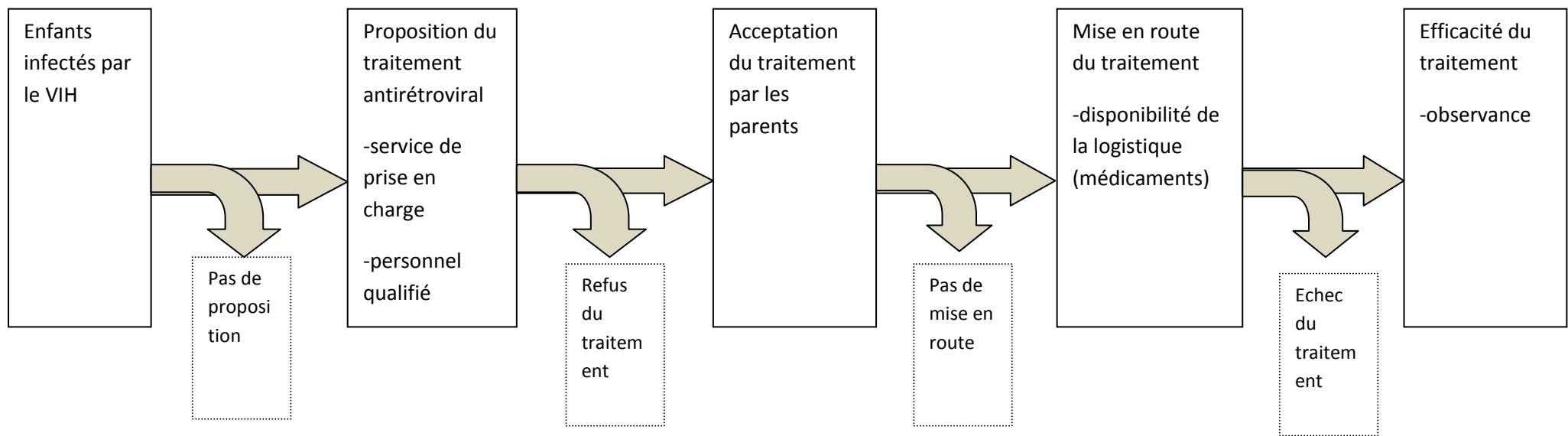


Figure 2: Accès au traitement antirétroviral précoce des enfants infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine

La faisabilité du TAP inclut l'accessibilité au dépistage pédiatrique de tous les enfants exposés au VIH, donc la fréquentation des services de consultations prénatales (CPN) et le dépistage systématique effectif des femmes enceintes. Les systèmes de santé doivent aussi disposer de personnel qualifié et en nombre suffisant pour proposer systématiquement le dépistage précoce à tous les enfants exposés au VIH à partir de six semaines de vie. Ils doivent également disposer de plateaux techniques appropriés pour dépister ces enfants et rendre les résultats dans des délais raisonnables. Enfin les parents devront être encouragés à récupérer les résultats et en cas de diagnostic positif, conseillés et orientés dans les meilleurs délais vers un centre de prise en charge pour initier le traitement antirétroviral précoce de l'enfant.

De plus, l'accessibilité au TAP est fortement tributaire de l'accessibilité aux centres de santé. Dans une étude qualitative menée au Malawi, les facteurs pouvant influencer la fréquentation des services de santé en rapport avec le traitement antirétroviral administré dans le cadre de la PTME incluaient les facteurs suivants (87) :

- La confiance dans les services de santé,
- La distance des services de santé,
- Le coût du transport,
- L'attitude des professionnels de santé. Certains agents de santé ont été qualifiés de durs, menaçants et peu respectueux.
- La crainte d'une stigmatisation entraînant un rejet social et un éventuel divorce.

II.4. Un manque de données sur l'efficacité du TAP basé sur le lopinavir en Afrique de l'Ouest

Suites aux recommandations de l'OMS (19) (44) (22) préconisant le TAP des enfants infectés par le VIH, il convient de s'interroger sur l'accessibilité réelle des populations vis-à-vis de ce traitement en Afrique. Un examen de la littérature existante indique un nombre assez limité d'études menées en Afrique sub-Saharienne dont la plupart conduites en Afrique australe, et dans une moindre mesure en Afrique de l'Est. L'Afrique de l'Ouest demeure très peu étudiée.

La connaissance de l'efficacité du TAP sur le terrain est également importante car l'objectif final de la prise en charge précoce des enfants infectés est la réduction significative de la morbidité et de la mortalité via une charge virale indétectable comme décrit dans le chapitre 1. La plupart des études que nous avons répertoriées sur l'efficacité du traitement antirétroviral concernaient des cohortes d'enfants infectés dont l'âge médian était supérieur à deux ans, et qui recevaient pour la plupart un traitement basé sur les INNTI sauf pour l'Afrique du Sud. Il serait très utile d'évaluer également l'efficacité du TAP chez les nourrissons infectés en Afrique de l'Ouest, dans un contexte où les structures de soins, connaissances, attitudes et pratiques de la communauté et des personnels de santé, et les comorbidités sont différentes.

Ainsi, notre travail de thèse, réalisé en Afrique de l'Ouest, s'est articulé autour de trois questions, la faisabilité du traitement incluant l'accessibilité au dépistage et au traitement, l'acceptabilité sociale et familiale, l'observance et l'efficacité à 12 mois du traitement

antirétroviral précoce (TAP) initié avant l'âge de deux ans chez l'enfant infecté par le VIH en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso. Nous avons étudié ces questions et leurs déterminants dans le cadre de la cohorte thérapeutique initiale avec un TAP basé sur le lopinavir/ritonavir en amont de l'essai MONOD ANRS 12206.

Chapitre 3. Cadre de réalisation de mon doctorat

III.1. Contribution personnelle

Mon travail de thèse a été conduit au sein de l'équipe VIH Afrique de l'Inserm U897 et du Centre de Recherche Internationale en Santé (CRIS) à Ouagadougou. Il a été financé par le consortium MONOD construit dans le cadre d'un partenariat multi-pays qui concerne en Europe : la Belgique, le Luxembourg et la France, et deux sites cliniques en Afrique, le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire. Ce projet a été accepté pour financement par l'European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), (ref: IP_2007.33011.002) en 2009, associé à deux autres bailleurs : l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale-Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) et l'Institut de la Santé du Luxembourg (FNR/CRP-Santé, aujourd'hui intitulé le Luxembourg Institute of Health, LIH).

J'ai conduit mon doctorat en tant que chef de projet de l'essai MONOD ANRS 12206 sur le site du Burkina Faso, à Ouagadougou.

III.2. Le Centre de Recherche Internationale pour la Santé (CRIS) à Ouagadougou

A Ouagadougou nous avons travaillé au sein du Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Université de Ouagadougou (CRIS/UO) qui est une structure de recherche et de formation créée en octobre 2009 et dirigée par le Professeur Mamadou Sawadogo. Le CRIS/UO est une des institutions de l'Université de Ouagadougou, qui a pour ambition de catalyser l'émergence d'une plateforme de recherche internationale pour la santé à l'Université de Ouagadougou. Il regroupe les équipes d'enseignants et de chercheurs :

- du réseau du Site Burkina de l'ANRS dont les coordonnateurs sud et nord sont les Professeurs Nicolas Meda et Philippe Van de Perre.
- du Master professionnel d'épidémiologie d'intervention et laboratoire, créé et mis en œuvre en partenariat entre l'Université de Ouagadougou, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Réseau Africain des épidémiologistes (AFNET) et le Center for Diseases Control (CDC) d'Atlanta,
- des laboratoires de Biochimie/Hématologie/Immunologie et de Bactériologie-Virologie de l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé (UFR/SDS) de l'Université de Ouagadougou.

En dehors des structures spécifiques de l'Université de Ouagadougou, au niveau national, les équipes du CRIS/UO mènent des activités de recherche en partenariat avec le Centre de Recherche en Santé de Nouna, le Centre Muraz de Bobo Dioulasso et le Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme de Ouagadougou.

III.3. Le Centre de Recherche Inserm U897

Nos travaux de recherche se sont déroulés sous la direction, à distance, du Dr Valériane Leroy, de l'équipe VIH Afrique du Centre de Recherche Inserm U897 "Epidémiologie et Biostatistique", dirigé par le Professeur Christophe Tzourio.

Plusieurs équipes du centre ont acquis une reconnaissance nationale et internationale dans leurs thématiques de recherche. Elles mènent des projets diversifiés couvrant les problèmes les plus préoccupants et les méthodes les plus actuelles de santé publique avec un soutien très fort au développement de la formation à la Recherche en santé des Pays du Sud, notamment pour : Biostatistique, Vieillesse et maladies neuro-dégénératives, Infection par le VIH, Cancer, Nutrition, Santé et environnement, Prévention des traumatismes. Les équipes du centre participent et mènent plusieurs projets de collaboration internationaux, en particulier au niveau européen avec la sélection de leurs chercheurs au sein des comités scientifiques de grandes cohortes et le développement d'autres grands projets dans les pays développés et pays du Sud.

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

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

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

Cette équipe est organisée autour de quatre axes de recherche :

- ***Prise en charge de l'infection par le VIH chez les adultes.*** Responsable : Xavier Anglaret, Directeur de Recherche (DR) 1 Inserm
- ***Prévention de la transmission du VIH.*** Responsables : Renaud Becquet, CR1 Inserm et François Dabis, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Université Victor Segalen
- ***Prévention du cancer.*** Responsable : Annie Sasco, DR1 Inserm
- ***Prise en charge de l'infection par le VIH chez les enfants.*** Responsable : Valériane Leroy, DR2 Inserm.

L'équipe conduit plusieurs projets en partenariat avec d'autres pays d'Afrique, en particulier avec la Côte d'Ivoire. Ainsi, une partie de l'équipe est localisée à Abidjan, et intégrée au programme PACCI établi depuis 1994 au Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, et dont l'organisation résulte d'un accord-cadre entre le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique en Côte d'Ivoire, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) et le Ministère des Affaires Etrangères en France. En 2014, ce programme a été intégré dans un laboratoire international associé de l'Inserm.

III. 4. Le site de Ouagadougou au Burkina Faso

III.4.1. Présentation du Burkina Faso

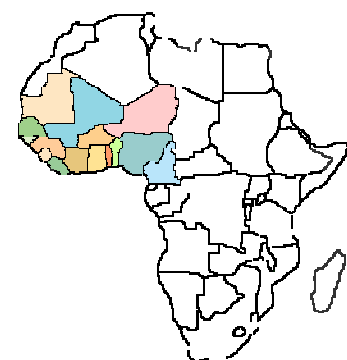
a. Contexte géographique

Le Burkina Faso est un pays en voie de développement continental situé en Afrique occidentale (figure 3) limité au Nord et à l'Ouest par le Mali, à l'Est par le Niger, au Sud par la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Togo et le Benin (figure 4). En 2013 la population était estimée à 16 935 000 habitants et l'espérance de vie à la naissance homme/femme estimée à 57/59 en 2012 (82). Sur le plan administratif, le Burkina Faso est divisé en 13 régions (figure 4), 45 provinces, 351 municipalités urbaines et rurales (88).



Figure 3: Carte de l'Afrique de l'ouest

(Source : http://www.statistiques-mondiales.com/carte_afrique_ouest.htm) (89)



(90)



Figure 4: Les 13 Régions du Burkina Faso en 2013

(Source : http://www.insd.bf/n/images/cartes/carte_burkina.png)

b. L'accès aux soins des nourrissons infectés par le VIH au Burkina Faso

Le système de santé publique comprend trois niveaux :

- Le premier niveau correspond aux districts sanitaires qui regroupent à leur tour deux échelons constitués par les Centres de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) et les Centres Médicaux avec Antenne chirurgicale (CMA).
- Le deuxième niveau est représenté par les Centres Hospitaliers Régionaux (CHR). Ils servent de centres de référence aux CMA.
- Le troisième niveau est constitué par les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Ils constituent le niveau de référence sanitaire le plus élevé (91).

Le « grand » Ouagadougou correspond à la région du Centre avec une population de 2 136 582 habitants en 2011, parmi lesquels 39,7% étaient des enfants de moins de 15 ans (88). La région du Centre est la région la plus peuplée et la plus urbanisée, avec une superficie de 2 869 km² (92). On y distingue deux CHU, cinq CMA, neuf Centres Médicaux (CM) et 81 CSPS (93).

Selon l'enquête démographique et de santé de 2010, la prévalence du VIH dans la région était estimée à 2,1% (IC 95% : 1,5 – 2,7) (94). Les services PTME sont intégrés dans le système de santé national. Toute femme enceinte se présentant dans un centre de santé pour une consultation prénatale (CPN) est conseillée pour réaliser le test de l'infection par le VIH à moins qu'elle ne soit déjà traitée avec des antirétroviraux. En cas de consentement, un test rapide sérologique est réalisé sur le site, avec un résultat instantané. Les femmes enceintes avec un résultat positif sont à nouveau testées pour confirmation. Dans tous les cas, elles sont prises en compte dans la cascade PTME.

Au Burkina Faso, l'option A de la PTME était toujours en vigueur en 2011, et toute femme infectée par le VIH était éligible pour un traitement antirétroviral sur la base du nombre de CD4/mm³. Si une femme enceinte avait plus de 350 CD4/mm³, il lui était prescrit de la zidovudine à 28 semaines de grossesse à visée de PTME. Au début du travail, une dose unique de névirapine et la première dose de zidovudine/lamivudine (AZT-3TC) lui étaient administrées. En postpartum, une dose journalière d'AZT/3TC lui était donnée pendant une semaine. Quand les CD4 étaient < 350 cellules/mm³, la femme enceinte débutait une trithérapie antirétrovirale qui devrait se poursuivre à vie. On administrait à l'enfant, une dose journalière de névirapine de la naissance jusqu'à une semaine après l'arrêt de l'allaitement. Lorsque la mère n'allaitait pas ou suivait une trithérapie antirétrovirale, le nourrisson recevait une dose journalière de névirapine jusqu'à l'âge de six semaines. L'allaitement était et demeure l'option alimentaire la plus recommandée pour les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an.

Après l'accouchement, les mères infectées par le VIH et leurs nourrissons exposés, sont orientés vers un centre de santé pour la visite postnatale et le dépistage infantile précoce (DIP) du VIH dès l'âge de six semaines. Le DIP est fait par PCR-ADN sur un DBS. Les prélèvements pour DBS sont le plus souvent programmés mensuellement dans chaque centre. Les DBS sont ensuite acheminés par les districts sanitaires de l'aire des centres de santé, à l'un des trois laboratoires de référence de la région : le laboratoire du CHU Yalgado Ouédraogo, le laboratoire du CHU Charles de Gaulle et le laboratoire de Saint Camille. Les résultats des tests sont ensuite réacheminés au chef-lieu du district sanitaire, qui se charge du

rendu des résultats aux différents centres de santé. En cas de tests positifs, un second test de confirmation sera demandé (95).

III. 5. Le site d'Abidjan en Côte d'Ivoire

a. Contexte géographique

La Côte d'Ivoire est un pays en développement, situé en Afrique Occidentale et limitée à l'Ouest par la Guinée et le Libéria, au Nord par le Mali et le Burkina Faso, et à l'Est par le Ghana (Figure 3). En 2013, la population s'élevait à 20 316 000 habitants, et l'espérance de vie à la naissance était de 52/54 (hommes/femmes) en 2012 (83). La capitale politique est Yamoussoukro et la capitale économique Abidjan. Sur le plan administratif, la Côte d'Ivoire est divisée en 19 régions et Abidjan est située dans la région des lagunes, dans le Sud-est du pays (Figure 5).



Figure 5: Carte administrative de la Côte d'Ivoire.

(Source : <http://www.nationsonline.org/oneworld/map/cote-divoire-administrative-map.htm>) (96)

b. Contexte sanitaire

La Côte d'Ivoire fait face à de sérieux problèmes de santé. Des maladies à potentiel épidémique comme la méningite, la fièvre jaune, le tétanos maternel et néo-natal sévissent surtout du fait d'une couverture vaccinale insuffisante. En ce qui concerne les maladies endémiques, le paludisme qui constitue le premier motif de consultation dans les formations sanitaires, enregistre une prévalence de 42% chez les enfants de moins de cinq ans. Il cohabite avec le VIH/SIDA qui représente 4,4% des causes de décès des enfants de moins de cinq ans (97-99).

En Côte d'Ivoire, la prévalence du VIH estimée à 3,7% en population générale et à 2,7% chez les femmes enceintes, selon la dernière enquête démographique et de santé à indicateurs multiples de 2012 (100). Seulement entre 4 à 10% des enfants nés de mères infectées par le VIH ont accédé à un test de diagnostic précoce du VIH à partir de 6 semaines de vie en 2010. Environ 70 000 enfants vivaient avec le VIH en Côte d'Ivoire dont moins de 10% ont eu accès à un traitement antirétroviral en 2010 et ce, autour d'un âge médian de 5-6 ans (99).

La mortalité maternelle était estimée à 614 pour 100 000 naissances vivantes en 2012. L'accouchement par un personnel qualifié est de 57% à l'échelle nationale. La mortalité infantile des enfants de moins de cinq ans est de 108 pour 1000 naissances vivantes en 2012. Le paludisme, les infections respiratoires aiguës et les maladies diarrhéiques en sont les principales causes (99).

c. L'accès aux soins des nourrissons infectés par le VIH en Côte d'Ivoire

En Côte d'Ivoire, le diagnostic pédiatrique précoce virologique se fait par la technique PCR Acide Désoxyribonucléique (ADN) sur prélèvement d'une goutte de sang séchée sur papier buvard, « Dried Blood Spot » (DBS). Le prélèvement est fait normalement à partir de six semaines de vie chez les enfants nés de mères identifiées comme infectées durant la grossesse ou avant, qu'elles aient ou non bénéficié d'une intervention de PTME. Les enfants ayant un DBS positif ont une confirmation sur un deuxième prélèvement.

III. 6. Le Projet MONOD ANRS 12206

L'essai MONOD ANRS 12206 est un essai thérapeutique évaluant une stratégie simplifiée en une prise par jour du traitement antirétroviral chez des enfants infectés par le VIH-1, traités avant l'âge de deux ans par trithérapie antirétrovirale systématique basée sur le lopinavir boosté par du ritonavir (LPV/r) et en succès virologique en Afrique de l'Ouest. Il a la singularité d'être réalisé dans les conditions réelles de prise en charge des enfants infectés par le VIH-1 à Abidjan en Côte d'Ivoire et à Ouagadougou au Burkina Faso. C'est un essai de phase 2-3 sans insu sur les traitements, randomisé, de non-infériorité, multicentrique, international, réalisé en deux étapes successives de 2011 à 2015 :

- La première étape est celle de la constitution d'une cohorte thérapeutique prospective initiale d'enfants infectés par le VIH. Ces enfants sont identifiés en consultation de routine selon les procédures et les ressources du programme national des pays participants. Ils sont ensuite adressés pour être inclus et traités par une trithérapie antirétrovirale suppressive en deux prises par jour, associant la zidovudine (AZT) ou l'abacavir (ABC), la lamuvidine (3TC) et le lopinavir boosté par du ritonavir (LPV/r) selon les recommandations de l'OMS. Une prophylaxie des infections opportunistes par du cotrimoxazole et une éducation thérapeutique étaient systématiques. Cette étape a duré 13 mois.

- La seconde étape est la phase randomisée de simplification. Les enfants en succès virologique à l'issue de la phase initiale (Charge virale indétectable sur deux prélèvements successifs à trois mois d'intervalle) ont été randomisés dans deux bras à partir de M13. Un bras a bénéficié d'une combinaison avec changement d'une classe préservant les anti-protéases en une prise par jour (ABC+3TC+EFV). L'autre bras a poursuivi la combinaison témoin en deux prises par jour du traitement initial basé sur (AZT ou ABC) +3TC+LPV/r. Cette étape a duré 12 mois (*clinicalTrials.gov registry n°NCT01127204*).

L'objectif de la première étape de l'essai était d'étudier dans une cohorte thérapeutique initiale la faisabilité opérationnelle (accessibilité, acceptabilité sociale, tolérance, efficacité) d'une trithérapie initiée précocement à partir de six semaines de vie et avant l'âge de deux ans chez des nourrissons infectés par le VIH dans des conditions opérationnelles de prise en charge en Afrique.

Notre travail a consisté à étudier l'accès au traitement antirétroviral précoce avant l'âge de deux ans et l'acceptabilité sociale de l'inclusion dans la cohorte initiale, ainsi qu'à analyser les déterminants pour tenter d'apporter des réponses sur la faisabilité d'une prise en charge antirétrovirale pédiatrique précoce en Afrique.

III. 7. Production scientifique au cours de la période universitaire 2011-2015

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

- **Liste des publications au cours de la période universitaire 2011-2015**

1. **Coulibaly M**, Meda N, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, Barry M, Thio E, Siribie I, Koueta F, Ye D, Kam L, Blanche S, Van De Perre P, Leroy V, for the ANRS MONOD Study Group. Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso. PLoS ONE. 2014;9(10):e111240. (Annexe 1)

2. **Coulibaly M**, Thio E, Yonaba C, Ouédraogo S, Meda N, Kouéta F, Dahourou L, A K, Gansonré M, Yé D, Kam L, Leroy V, for the ANRS MONOD Study Group. Prevention and Care of paediatric HIV infection in Ouagadougou, Burkina Faso: Knowledge, attitudes and practices of caregivers about paediatric HIV care in Ouagadougou, Burkina Faso. BMC pediatrics: revised version submitted, June 2015. (Annexe 2)

3. Ndongki C, **Coulibaly M**, Kouéta F, Bossé-Amani C, Thio E, Oga M, Yonaba C, Méa-Assande V, Dahourou D, Kouadio S, Meda N, Timité-Konan M, Yé D, Blanche S, Leroy V, for the Monod ANRS 12206 Study Group. Caregiver's knowledge, attitudes, perceptions and self-reported adherence to antiretroviral treatment in children less than five years in West Africa (Burkina Faso, and Côte d'Ivoire). In revision, BMC Public Health 2015. (Annexe 3)

4. Dahourou D, Amani-Bosse C, **Coulibaly M**, Avit D, Meda N, Timité-Konan M, Arendt V, Yé D, Amorissani-Folquet M, Salamon R, Lepage P, Leroy V, for the Monod ANRS 12206 Study Group. Missed opportunities of inclusion and baseline characteristics in a therapeutic cohort of HIV-infected children in an initiated on early lopinavir-based antiretroviral treatment cohort before the age of two, in Abidjan (Côte d'Ivoire) and Ouagadougou (Burkina Faso). In revision, Journal of International AIDS Society, 2015 (Annexe 4).

- **Liste des communications orales**

1. **Coulibaly M**, Meda N, Siribié I, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, et al. Prise en charge précoce des nourrissons exposés au VIH à Ouagadougou au Burkina Faso : analyse situationnelle en 2011. Première Journées doctorales 14, 15 Juin 2012, Bordeaux, France
2. **Coulibaly M**, Thio E, Yonaba C, Ouédraogo S, Meda N, Kouéta Fla, et al. Prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH à Ouagadougou, Burkina Faso : connaissances, attitudes et pratiques des parents. Deuxième Journées doctorales 13-14 Mai 2013, Bordeaux, France
3. **Coulibaly M**, Médà N, Yonaba C, Blanche S, Van De Perre P, Leroy V, pour le groupe MONOD ANRS 12206. Opportunités manquées de prise en charge précoce de l'infection par le VIH du nourrisson au Burkina Faso. Congrès ADELFF (Société Française de Santé Publique et Prévention), 17-19 Octobre 2013 Bordeaux, France.
4. Ndong C, Thio E, Kouéta F, Oga M, Malateste K, Sondo S, **Coulibaly M**, et al. Observance du traitement antirétroviral précoce par les enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans en Afrique: mesures et facteurs associés. Essai MONOD ANRS 12206. Congrès AFRAVIH, 25-28 Mars 2012, Genève, Suisse.
5. **Coulibaly M**, Amani-Bossé C, Dahourou D, Timité-Konan M, Yé D, Van de Perre P, et al. Réponse virologique à 12 mois du traitement antirétroviral pédiatrique initié avant l'âge de deux ans et basé sur le Lopinavir/ritonavir en Afrique de l'Ouest. Congrès ADELFF-EPITER, 10-12 Septembre 2014, Nice, France.
6. Dahourou LD, Amani-Bossé C, **Coulibaly M**, Meda N, Timité-Konan M, Leroy V pour le Projet MONOD ANRS 12206. Malnutrition à l'initiation du traitement antirétroviral précoce de l'enfant à Abidjan, et Ouagadougou, 2011-13, projet MONOD ANRS 12206. Congrès ADELFF-EPITER, 10-12 Septembre 2014, Nice, France.
7. Timite Konan M, Meda N, Avit D, **Coulibaly M**, Amorissani-Folquet A, Yonaba C, Emième A, Barry M, Datté S, K. M, Van de Perre P, Seguin-Devaux C, Salamon R, Blanche S, Leroy V, for the Monod ANRS 12206 Study Group. Could Efavirenz-based therapy simplify antiretroviral LPV-based therapy initiated in HIV-1-infected children before the age of 2 in West-Africa: the MONOD trial ANRS 12206. 7th International Workshop on HIV Pediatrics, oral abstract #O5; 2015, July 17-18; Vancouver, Canada.

- **Communications affichées**

1. **Coulibaly M**, Meda N, Siribié I, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, et al. Early care management of paediatric HIV-infected children (0-2 years) in Ouagadougou, Burkina Faso: situational analysis in 2010. 16th international Conference on AIDS & STIs in Africa, December 4-8 2011; Addis Ababa, Ethiopia. Poster TUOPE44.
2. **Coulibaly M**, Meda N, Siribié I, Yonaba C, Ouédraogo S, Congo M, Barry M, et al. Early pediatric access to HIV care of HIV-infected children in Ouagadougou, Burkina

Faso: situational analysis in 2010-2011. 4th International Workshop on HIV Pediatrics, July 20-21 2012, Washington DC, USA, Poster P_ 29.

3. **Coulibaly M**, Bosse C, Meda N, Yonaba C, Ouédraogo S, Kouéta Fla, et al. Efficacité virologique du traitement antirétroviral de première ligne débuté chez des enfants avant l'âge de deux ans au Burkina Faso. 7^e conférence AFRAVIH 27-30 Avril 2014 Montpellier France, Poster Po L7.15
4. Dahourou LD, Amani-Bossé C, Malateste K, **Coulibaly M**, Kouadio S, Karcher S, et al. Acceptabilité de l'inclusion dans l'essai ANRS 12206 MONOD de simplification du traitement antirétroviral précoce de l'enfant à Abidjan, Côte d'Ivoire et Ouagadougou, Burkina Faso, 2011-2013. 7^e conférence AFRAVIH 27-30 Avril 2014 Montpellier France, Poster Po M7.24
5. Thio E, **Coulibaly M**, Yonaba C, Ouédraogo S, Meda N, Kouéta F, et al. Prise en charge des enfants infectés par le VIH de moins de 5 ans à Ouagadougou, Burkina Faso : Connaissances, attitudes et pratiques des parents. 7^e conférence AFRAVIH 27-30 Avril 2014 Montpellier France, Poster Po L7.
6. Toni TA, Barry M, Devaux C, Avit D, **Coulibaly M**, Chaix ML, Timité-Konan M, et al. Virologic Failure and Profiles of Resistance after 12 Months of Antiretroviral lopinavir-based Therapy in Children early Treated before the Age of Two, in West Africa. CROI 23-26 Fevrier 2015 Seattle, USA, Poster 33.
7. Dahourou LD, Amani-Bossé C, **Coulibaly M**, Amorissani-Folquet, Barry M, Emieme A, et al. 12-month response to early LPV-based antiretroviral therapy in West-African children treated before the age of 2 years, the MONOD ANRS 12206 cohort. 7th International Workshop on HIV Pediatrics 17-18 July 2015, Vancouver, Canada Poster P28. IAS 19-22 July 2015, Vancouver, Canada, Poster TUPEB306

Chapitre 4 : Accessibilité et faisabilité du traitement antirétroviral précoce à Ouagadougou, Burkina Faso

IV.1. Objectif

Pour évaluer l'accessibilité et la faisabilité du traitement antirétroviral précoce, nous avons évalué la performance de la cascade PTME jusqu'au référencement des enfants infectés par le VIH, et analysé la conformité des infrastructures et du personnel de santé des structures assurant la prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH à Ouagadougou. Ce travail a été publié en 2014 dans PLoS One et est présenté en annexe 1.

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude transversale dans la région du centre (Ouagadougou) de Janvier 2011 à Janvier 2012.

IV.2.2. Site et population d'étude

Nous avons inclus tous les centres de santé offrant des services de PTME, de DIP et de traitement antirétroviral pédiatrique à Ouagadougou. Nous avons utilisé dans un premier temps, les données compilées de la cascade depuis les consultations prénatales jusqu'à la référence en consultation pédiatrique de l'année 2011. Puis, dans chaque structure de santé, nous avons interviewé les responsables des différents services : sièges de districts sanitaires, Centres Médicaux avec Antenne chirurgicale, Centres Médicaux, Centres de Santé et de Promotion Sociale, services PTME, laboratoires, pharmacies, pédiatries, ressources humaines, statistiques et surveillance épidémiologique.

IV.2.3. Recueil de données

Nous avons utilisé les annuaires statistiques de 2010 et 2011 du Ministère de la Santé du Burkina Faso comme documents de référence (88) (93). Deux médecins épidémiologistes, une sage-femme et une sociologue ont procédé à la revue des registres des formations sanitaires et à l'interview du personnel sélectionné, à l'aide d'un questionnaire semi-structuré et subdivisé en trois sections : pédiatrie, laboratoire et pharmacie. Le questionnaire prenait en compte les variables relatives à la cascade PTME (depuis la consultation prénatale jusqu'au traitement antirétroviral des enfants infectés), des infrastructures, des réactifs de laboratoire, de la gestion des médicaments essentiels et du personnel (médecins, pharmaciens, infirmiers, techniciens de laboratoire). L'interview du personnel avait pour objectif d'aider à vérifier les différents registres, d'identifier les difficultés rencontrées dans le diagnostic et la prise en charge précoce des nourrissons infectés par le VIH, et de proposer d'éventuelles solutions.

En 2011, il y avait 103 centres de santé délivrant des services de PTME dans la région du centre et nous avons collecté les données dans toutes ces structures. Dans chaque centre de santé, il y avait un responsable statistique qui était chargé de compiler les données mensuellement à partir de registres fournis par le Ministère de la santé. Toutes les femmes enceintes reçues en consultation prénatale, étaient enregistrées dans ces registres. Les données compilées mensuellement étaient envoyées au siège du district sanitaire correspondant où le responsable de la Cellule d'Information Sanitaire et de Surveillance Epidémiologique

(CISSE) compilait à son tour les données du district à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Dans notre étude nous avons pu compiler les données aussi bien à partir des registres des formations sanitaires, qu'à partir des CISSE, afin de faire des comparaisons. En cas de discordances entre les données obtenues à partir des deux sources (CISSE et formations sanitaires), nous procédions à un suivi des données sur le terrain afin de déceler les erreurs et de procéder ainsi aux corrections appropriées. Finalement, nous avons pu documenter les données individuelles des enfants dépistés positifs et référés pour une prise en charge précoce dans le cadre de l'essai MONOD.

Pour la gestion des médicaments essentiels, nous avons vérifié les registres de gestion des stocks pour déterminer leur disponibilité et les éventuelles ruptures. Nous avons vérifié la disponibilité des antirétroviraux nécessaires pour assurer le traitement pédiatrique de l'infection par le VIH selon le schéma national : zidovudine ou stavudine ou abacavir, lamivudine ou emtricitabine, névirapine ou éfavirenz, et lopinavir/ritonavir. Pour le traitement des infections opportunistes nous avons vérifié la présence des molécules suivantes : cotrimoxazole, nystatine, miconazole, amphotéricine B, ciprofloxacine, ceftriaxone, acyclovir, et les antituberculeux.

Enfin nous avons vérifié la gestion des stocks de réactifs de laboratoire avec les responsables, à partir des registres destinés à cet effet.

Pour décrire la cascade d'accès au diagnostic pédiatrique depuis le nombre de grossesses attendues, nous nous sommes inspirés de la méthode du Ministère de la Santé du Burkina Faso pour estimer le nombre de grossesses attendues à partir du nombre d'accouchements attendus multiplié par 1,10 (88). Le nombre d'accouchements attendus est égal au nombre de femmes en âge de procréer multiplié par le taux global de fécondité générale (TGFG) corrigé de la région du centre qui est de 0,1247. Ces hypothèses proviennent de l'étude de Sedgh et collaborateurs qui ont estimé que 10% de grossesses aboutissent à des avortements en Afrique de l'Ouest (101).

IV.2.4. Normes requises pour les centres de santé

L'OMS a publié en 2008 un manuel destiné à évaluer les services de santé assurant la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans les pays à ressources limitées (102).

L'OMS a en effet défini des normes minimales relatives à la superficie et la présentation des salles, la présence d'eau, d'énergie, de sanitaires, d'équipements pour être en mesure d'assurer des soins préventifs et curatifs de qualité, en rapport avec la prise en charge de l'infection par le VIH. Nous avons évalué les formations sanitaires selon les critères suivants : la superficie des salles, le respect de la vie privée et de la confidentialité, le contrôle des infections (infection tuberculeuse et à VIH), l'approvisionnement en eau potable et l'hygiène (le lavage des mains et d'autres pratiques d'hygiène, la gestion des déchets, les latrines / toilettes, et le nettoyage), les communications, l'énergie, et la sécurité relative aux incendies. Les normes exigent l'utilisation de poubelles à déchets avec un code de couleur et des extincteurs. L'espace requis est d'au moins 9 m² pour la salle de consultation, de 2,25 m² pour la salle de conseils, 9 m² pour la salle d'analyse des échantillons du laboratoire, et de 9 m² pour la salle de vente de la pharmacie (102).

Nous avons vérifié l'espace disponible dans les salles de consultation pédiatrique, d'analyse des échantillons au laboratoire, et de vente en pharmacie. Ce critère a été jugé conforme si l'espace disponible était supérieur ou égal à celui requis par les normes de l'OMS. Nous avons

également vérifié les autres critères qualitatifs tels que la disponibilité de l'alimentation électrique, le contrôle de l'infection, le respect de la vie privée et de la confidentialité par les professionnels de santé. La conformité était jugée bonne si tous les critères étaient respectés. Pour les tests de laboratoire, nous avons évalué la capacité d'effectuer les tests requis dans les formations sanitaires, sans rupture de stocks de réactifs de laboratoire, ni de panne d'appareils.

Enfin, la conformité était bonne si les médicaments antirétroviraux, les médicaments destinés au traitement et à la prophylaxie des infections opportunistes étaient disponibles pour traiter les enfants infectés par le VIH selon les directives nationales.

IV.2.5. Analyse statistique

La prévalence des femmes enceintes infectées par le VIH a été calculée en faisant le rapport entre le nombre de femmes enceintes infectées par le VIH et le nombre total de femmes enceintes dépistées pour l'infection à VIH. L'intervalle de confiance a été calculé selon la formule suivante : $(P - Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n} + \frac{1}{2n}}, P + Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n} + \frac{1}{2n}})$ (103), où p représente la

prévalence, n la taille de l'échantillon, Z la loi centrée réduite et α le risque d'erreur (5%). Nous avons compilé les données relatives à la cascade PTME grâce au logiciel Microsoft Excel en utilisant des proportions, calculées en divisant le nombre total de cas favorables par le nombre de cas possibles, avec leurs intervalles de confiance à 95% déterminés selon la formule précédemment mentionnée.

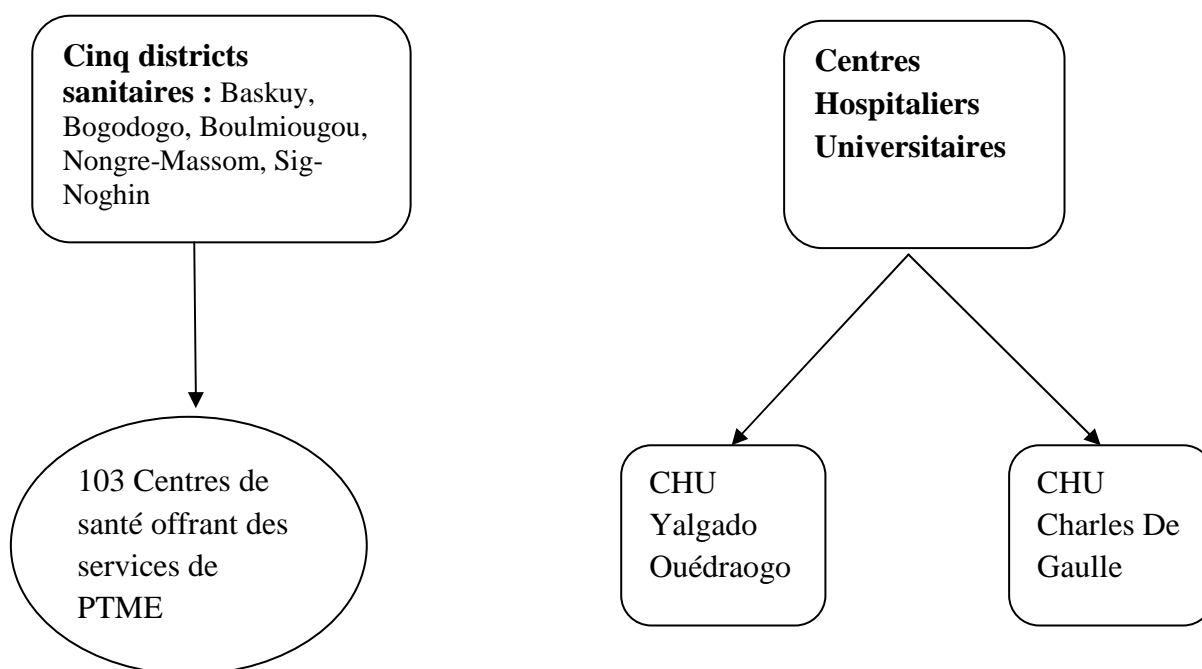
IV.2.6. Considérations éthiques

Nous avons mené cette étude dans le cadre des études situationnelles de l'essai MONOD ANRS 12206 (ClinicalTrial.gov registry n°NCT01127204) approuvé par les comités d'éthique du Burkina Faso et de la Côte d'Ivoire. Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Offre de soins

Pour étudier l'accès et la faisabilité du diagnostic pédiatrique précoce et du traitement antirétroviral précoce de première ligne chez les enfants infectés par le VIH, nous avons inclus les cinq districts sanitaires et les CHU de la région de Ouagadougou (figure 6).



CHU= Centre Hospitalier Universitaire

PTME= Prévention de la Transmission Mère-Enfant de l'infection par le VIH

Figure 6: Profil de l'étude sur l'accessibilité du diagnostic et du traitement antirétroviral précoce dans la région de Ouagadougou, Burkina Faso, en 2011.

En 2011, 103 centres de santé offraient un service de PTME et quatre hôpitaux publics offraient des soins pédiatriques du VIH à Ouagadougou: deux CHU (Yalgado Ouédraogo et Charles de Gaulle) et deux CMA (Boulmiougou et de Nongre-Massom) (93). Le CHU Yalgado Ouédraogo est le plus grand hôpital du pays et sert de centre de référence national. Le CHU Charles de Gaulle est le seul hôpital pédiatrique du pays et fait office de référence nationale en pédiatrie. Les deux autres hôpitaux sont des centres de référence pour leur district sanitaire respectif. Certaines caractéristiques de ces hôpitaux en 2011 sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5: Caractéristiques des Hôpitaux sites d'études à Ouagadougou (Burkina Faso) en 2011 (88)

	Médecins	Pharmaciens	Infirmiers d'Etat	Sages-femmes	Nombre de lits	Taux d'occupation des lits (%)
CHU Yalgado Ouédraogo	128	13	113	35	733	88,9
CHU Charles de Gaulle	23	3	57	0	143	61,2
Hôpital de District de Boulmiougou	10	3	80	41	62	52,3
Hôpital de District de Nongr-Massom	13	1	40	26	95	0,7

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IV.3.2. Enquête auprès du personnel de santé

Au total, nous avons interviewé 127 agents de santé dans les 103 centres de santé offrant des services de PTME en 2011 dans la région de Ouagadougou : 7 (5,5%) pédiatres, 5 (3,9%) médecins généralistes, 10 (7,9%) pharmaciens, 5 (3,9%) infirmiers d'Etats spécialisés en épidémiologie, appelés attachés de santé en épidémiologie, 75 (59,1%) infirmiers, 7 (5,5%) sages-femmes, 9 (7,1%) assistants en pharmacie, appelés préparateurs d'Etat en pharmacie, 5 (3,9%) techniciens de laboratoire, appelés technologistes biomédicaux, 2 (1,6%) biologistes, et 2 (1,6%) agents des ressources humaines.

IV.3.3. Ressources humaines qualifiées des services de prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH

En 2011, Il n'y avait pas de prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH dans les centres de santé primaires appelés Centres de Santé et de Promotion Sociale (CSPS). Cette prise en charge était effective dans les hôpitaux de district (incluant le centre confessionnel Saint-Camille), encore appelés Centre Médicaux avec Antenne chirurgicale (CMA), et dans les deux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Dans ces hôpitaux, au total, 225 professionnels de santé étaient directement impliqués dans la prise en charge infantile de l'infection par le VIH, parmi lesquels 40% servaient dans les deux CHU. Le tableau 9 présente la répartition des professionnels de santé directement impliqués dans la prise en charge infantile de l'infection par le VIH en fonction de leur qualification.

Tableau 6: Personnel de santé directement impliqué dans la prise en charge pédiatrique par district sanitaire et Centre Hospitalier Universitaire à Ouagadougou, en 2010.

	Pédiatres	Médecins généralistes	Pharmaciens	Technologistes biomédicaux	Psychologues / conseillers	Infirmiers d'Etats	Autres	Total
Hôpitaux de district (n=5)	8	9	6	38	6	30	36	133
Moyenne par hôpital	1,6	1,8	1,2	7,6	1,2	6	7,2	26,6
CHU (n=2)	16	1	14	29	7	13	12	92
Moyenne par CHU	8	0,5	7	14,5	3,5	6,5	6	46

Autres : Auxiliaires pharmacie, auxiliaires laboratoire ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire, n=effectif

En 2010, on estimait la population totale des enfants de moins de 15 ans à 811 115 dans la région de Ouagadougou (93). En considérant une prévalence de l'infection par le VIH de 0,26% pour les enfants de moins de 15 ans (104), nous estimons le nombre d'enfants infectés par le VIH à 2 109 ($811\ 115 \times 0,26\%$) dans la région de Ouagadougou. Etant donné que le nombre de pédiatres directement impliqués dans la prise en charge de l'infection par le VIH s'élevait à 24 dans cette région, soit 10,7% du staff total directement impliqué dans la prise en charge de l'infection par le VIH, on estime qu'un pédiatre devrait prendre en charge 33 797 ($811\ 115/24$) enfants de moins de 15 ans, parmi lesquels 88 ($2\ 109/24$) seraient infectés par le VIH.

La conformité du staff requis par les normes de l'OMS recommandant un médecin pour 10 000 habitants, un pharmacien pour 20 000 habitants, un infirmier pour 4 000 habitants (102), nous notons que le staff était globalement insuffisant dans les hôpitaux de district. En effet nous avons moins d'un médecin pour 10 000 habitants et moins d'un pharmacien pour 20 000 habitants dans les cinq districts sanitaires de Ouagadougou. Par contre, nous avons plus d'un infirmier pour 4 000 habitants dans quatre districts sanitaires.

IV.3.4. Cascade de Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH (Tableau 7)

Sur les 76 935 femmes enceintes attendues en 2011 dans la région de Ouagadougou, 67 592 (87,8%) ont eu au moins une consultation prénatale. Parmi ces dernières, 58 036 (85,9%) ont accepté le test de dépistage VIH, et nous avons enregistré une prévalence de l'infection par le VIH de 1,8% (intervalle de confiance à 95% : 1,7-1,9%). En outre, parmi les 1064 femmes enceintes infectées par le VIH, 441 (41,4%) ont bénéficié d'une intervention de PTME (option A). Seulement, 313 (29,4%) enfants nés des 1064 mères infectées, donc exposés à l'infection par le VIH, ont bénéficié d'un test diagnostic PCR sur DBS entre l'âge de 0-18 mois. Parmi les enfants testés, 306 (97,8%) ont reçu leur résultat dans un délai d'un mois en moyenne, mais ce délai pouvait atteindre quatre mois dans certains cas. Parmi les 313 enfants dépistés pour le VIH, 40 étaient infectés (12,8%) dont 33 (82,5%) ont été référés sur les sites de prise en charge de l'essai MONOD ANRS 12206, où ils ont fait l'objet d'un second test de contrôle PCR ADN, à l'issue duquel 30 (91%) ont été confirmés positifs, et 3 (9%) ont été

identifiés comme faux négatifs. La prévalence du VIH infantile était de 9,6% (intervalle de confiance à 95% : 6,3 - 12,9%) dans cet échantillon non représentatif des enfants dépistés pour le VIH. Finalement, 27 (90,0%) enfants infectés par le VIH et âgés de moins de deux ans ont été inclus dans la cohorte MONOD pour être traités par une trithérapie antirétrovirale basée sur le lopinavir/ritonavir (tableau 7). L'âge médian au dépistage était de 13 mois (Etendue interquartile : 7-19).

Parmi les 40 enfants dépistés comme infectés par le VIH initialement, sept enfants (17,5%) n'ont pas été référés pour une prise en charge. On a notifié parmi eux un décès, et les six autres perdus de vue, ne sont pas repassés dans leur centre de santé respectif pour entrer en possession de leurs résultats. Il n'a pas été possible de les retrouver car leurs adresses ou numéros de téléphone n'avaient pas été enregistrés.

Trois enfants infectés confirmés n'ont pas initié de traitement antirétroviral avec deux décès liés au stade avancé de leur maladie, un perdu de vue après refus de consentement lié au père.

Tableau 7: Description de la cascade de la Prévention de la Transmission Mère-Enfant jusqu'à la prise en charge pédiatrique à Ouagadougou, en 2011.

Désignation	Nombre	Pourcentage (%)	Intervalle de Confiance à 95%
Femmes enceintes attendues	76 935	100%	-
Femmes enceintes reçues en CPN	67 592	87,8 (100%)	[87,6-88,0]
Femmes enceintes ayant reçu un conseil pour le dépistage VIH	60 156	89,0	[88,8-89,2]
Femmes enceintes dépistées pour le VIH	58 036	85,9 (100%) (96,5% des femmes enceintes conseillées)	[85,6-86,1]
Femmes enceintes infectées par le VIH	1 064	1,8 (100%)	[1,7-1,9]
Femmes enceintes ayant reçu une intervention PTME	441	41,4	[38,4-44,4]
Enfants exposés dépistés par DBS	313	29,4 (100%)	[26,6-32,2]
Résultats du test rendus	306	97,8	[96,0-99,6]
Enfants infectés positifs au 1 ^{er} test DBS (100%)	40	12,8	[8,9-16,6]
Enfants infectés, référés pour prise en charge pédiatrique	33	82,5	[71,9-95,5]
Enfants contrôlés positifs après un second test PCR ADN	30	9,6 (100%)	[6,3-12,9]
Enfants infectés ayant initié un traitement antirétroviral	27	90,0	[79,2-100,0]

100% est le nombre de référence

PCR: Polymerase Chain Reaction ; ADN : Acide Désoxyribonucléique

DBS : Dried Blood Spot

IV.3.5. les infrastructures

La conformité des infrastructures a été jugée de façon globale comme étant « non conforme » à cause de deux critères : la gestion des déchets et l'absence d'extincteurs pour faire face à d'éventuels incendies (tableau 8).

IV.3.6. Examens de laboratoire essentiels et appareils

Nous avons vérifié la possibilité d'effectuer les examens de laboratoire essentiels dans les différents hôpitaux (tableau 8). Certaines analyses de laboratoire ne pouvaient être effectuées soit à cause d'une panne d'appareil, soit à cause d'une rupture de réactifs. Les raisons de non-conformité des laboratoires sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 8: Conformité des Hôpitaux de Ouagadougou selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2010.

Critères de conformité de l'OMS	Hôpital de district N=6 Conforme/N	CHU N=2 Conforme/N
Infrastructure		
Superficie des salles > 9m ²	6/6	2/2
Présence de source d'énergie (électricité)	6/6	2/2
Présence d'eau courante	6/6	2/2
Contrôle de l'infection tuberculeuse (salle d'attente aérée, control de la toux, gestion du flux des patients)	6/6	2/2
Contrôle de l'infection par le VIH (sécurité des injections, gestion appropriée des objets tranchants, équipement individuel de protection pour le personnel, prophylaxie post exposition disponible)	6/6	2/2
Gestion des déchets (3 types de poubelles de couleurs différentes)	0/6	0/2
Confidentialité du dépistage du patient garantie	6/6	2/2
Communication (présence de ligne fixe)	6/6	2/2
Extincteurs disponibles	0/6	0/2
Conclusion	Non conforme	Non conforme
Examens de laboratoire disponibles		
Test rapide du VIH	4/6	2/2
DBS	6/6	2/2
Numération des CD4	1/6	1/2
Quantification du taux d'hémoglobine	5/6	2/2
Sérum alanine aminotransférase	4/6	2/2
Sérum créatinine & urée sanguine	4/6	2/2
Quantification de la bilirubine	4/6	2/2
Acide lactique	5/6	2/2
Glycémie	4/6	2/2
Diagnostic de tuberculose	6/6	2/2
Test de grossesse	6/6	2/2
Jaugeur de sucre et protéines dans les urines	6/6	2/2
Conclusion	Non conforme	Non conforme
Staff		
Un médecin généraliste pour 10 000 habitants	0/6	N/A
Un pharmacien pour 20 000 habitants	0/6	N/A
Un infirmier pour 4 000 habitants	4/6	N/A
Conclusion	Non conforme	Non conforme

CHU : Centre Hospitalier Universitaire. OMS : Organisation Mondiale de la Santé

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine. N/A : Non Applicable

*Les CHU sont situés dans la région du centre mais servent d'hôpitaux nationaux où sont référés tous les cas graves du pays.

Dans le tableau 9 ci-dessous, on note que le laboratoire du CHU Charles De Gaulle a connu une panne de son appareil de numération des CD4 (Fascount). Parmi les hôpitaux de district, seul Saint Camille disposait d'un appareil de numération de CD4.

Tableau 9: Causes de non-conformité des laboratoires des Hôpitaux de Ouagadougou en 2010.

Examens de laboratoire non disponibles	Hôpitaux de district N=6		CHU N=2	
	Panne d'appareil	Rupture de réactifs	Panne d'appareil	Rupture de réactifs
Test rapide du VIH	N/A	2	N/A	0
Numération des CD4	5	5	1	0
Quantification du taux d'hémoglobine	1	0	0	0
Sérum alanine aminotransférase	1	1	0	0
Sérum créatinine & urée sanguine	1	1	0	0
Quantification de la bilirubine	1	1	0	0
Acide lactique	1	0	0	0
Glycémie	1	1	0	0

N/A : Non Applicable. VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine ;
CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IV.3.7. Médicaments essentiels

La disponibilité des médicaments essentiels déclarée dans les hôpitaux a été jugée bonne malgré quelques ruptures qui n'empêchaient pas le traitement des enfants infectés par le VIH selon l'algorithme de prise en charge national. Une rupture d'une semaine en lopinavir/ritonavir, lamuvidine et abacavir a été observée au CHU Charles de Gaulle en 2010. En outre, l'hôpital de district de Bogodogo a enregistré une rupture de 30 jours pour la combinaison lamivudine+nevirapine+stavudine (triomune junior).

Les médicaments essentiels pour la prise en charge des infections opportunistes étaient également disponibles, mais n'étaient pas délivrés gratuitement, à l'exception des médicaments antituberculeux et du cotrimoxazole.

IV.4. Conclusion

Malgré un bon accès global aux services prénataux (88%) du dépistage du VIH à Ouagadougou en 2010, il y a encore beaucoup d'opportunités manquées à la fois de PTME du VIH et de dépistage pédiatrique précoce, qui est le principal frein à l'accès aux antirétroviraux des enfants infectés par le VIH avant l'âge de deux ans. L'accès au dépistage et au TAP demeurent un défi au Burkina Faso.

Les autorités nationales doivent planifier d'urgence une meilleure gestion des ressources humaines et matérielles pour promouvoir un accès universel et précoce aux services pédiatriques de soins du VIH.

Chapitre 5 : Acceptabilité au traitement antirétroviral précoce en Afrique de l'Ouest

Pour évaluer la faisabilité du traitement antirétroviral précoce, nous avons pensé qu'en plus d'évaluer les infrastructures sanitaires et le personnel de santé pour mesurer l'accès au TAP, il serait utile d'avoir également une idée de l'acceptabilité du TAP en Afrique de l'Ouest.

Deux types d'études peuvent être utiles pour documenter cette acceptabilité : apprécier les connaissances, attitudes et pratiques des parents sur la transmission mère-enfant (TME) du VIH, le dépistage pédiatrique et la prise en charge pédiatrique du VIH en population, et analyser le processus d'inclusion dans la cohorte thérapeutique de l'essai MONOD qui proposait un TAP basé sur le lopinavir à des enfants infectés par le VIH.

V.1. Connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs des enfants infectés par le VIH à Ouagadougou, Burkina Faso

V.1. 1. Contexte

L'enquête Démographique et de Santé (EDS) menée au Burkina Faso en 2010, révélait que 98,3 % des femmes (taille de l'échantillon : 17 087) et 98,1% des hommes (taille de l'échantillon 6 500) âgés de 15-49 ans avaient déjà entendu parler du SIDA. Dans la capitale, Ouagadougou, ces proportions étaient de 99,4% (taille de l'échantillon : 2240) pour les femmes et 99,8% (taille de l'échantillon : 6500) pour les hommes. L'utilisation des préservatifs comme moyen de prévention du VIH était connue pour 78,0% des femmes et 90,1% pour les hommes, âgés de 15 à 49 ans, dans le pays. Les moyens de prévention de la transmission sexuelle consistant à limiter les rapports sexuels à un seul partenaire non infecté étaient mentionnés par 86,1% des femmes et 91,6% des hommes âgés de 15 à 49 ans (94). Selon une étude menée en 2009 à Bobo-Dioulasso, seulement 27,3% (82/300) des femmes étaient au courant de la transmission mère-enfant (TME) du VIH à travers l'allaitement maternel (105).

V.1. 2. Objectif

Evaluer les connaissances, attitudes et pratiques des parents sur la transmission mère-enfant (TME) du VIH, le dépistage et la prise en charge pédiatrique du VIH, Ouagadougou.

V.1. 3. Méthodes

Dans le cadre de la mise en place du projet MONOD ANRS 12206, nous avons mené sur une période de deux semaines, une étude transversale qualitative en janvier 2011 à Ouagadougou, Burkina Faso, dans les quatre hôpitaux précédemment cités. Un guide d'entretien individuel semi-directif a été administré aux parents d'enfants de moins de cinq ans, recrutés dans le cadre de la prise en charge pédiatrique du VIH et lors des consultations en pédiatrie.

Afin de représenter les différentes étapes de la cascade pédiatrique de soins de l'infection par le VIH, nous avons choisi de constituer quatre groupes en fonction du statut vis-à-vis de l'infection de l'enfant : statut inconnu, en attente des résultats du test du VIH, infection par le VIH confirmée et en attente de traitement antirétroviral, infecté par le VIH et recevant un traitement antirétroviral. La sociologue en charge des entretiens a visité les enfants symptomatiques dans les unités de prise en charge des malnutris, à la recherche d'enfants

ayant effectué le test du VIH et en attente de traitement antirétroviral. Elle a visité les parents venus en consultation de pédiatrie générale et dont le statut VIH était inconnu, pour avoir une représentation des différentes situations dans la population générale. Dans chaque unité visitée, tous les parents ou tuteurs d'enfants âgés de moins de cinq ans étaient systématiquement contactés. Tous les parents/tuteurs répondants aux critères d'inclusion et consentants ont été interviewés grâce à un questionnaire semi-structuré, dans une salle isolée pour maintenir la confidentialité.

La sociologue qui a dirigé les interviews était bien formée et expérimentée dans le domaine de l'infection par le VIH. Elle a mené les interviews en Mooré et en Français, langues qu'elle maîtrisait très bien.

Les réponses des participants ont été enregistrées, transcrites et analysées manuellement par la sociologue. En outre, les données quantitatives ont été analysées grâce au logiciel Stata. Les groupes ont été comparés à l'aide du test de χ^2 de Pearson ou test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à cinq. Les intervalles de confiance ont été calculés à 95% et le seuil significatif de probabilité $P < 0,05$.

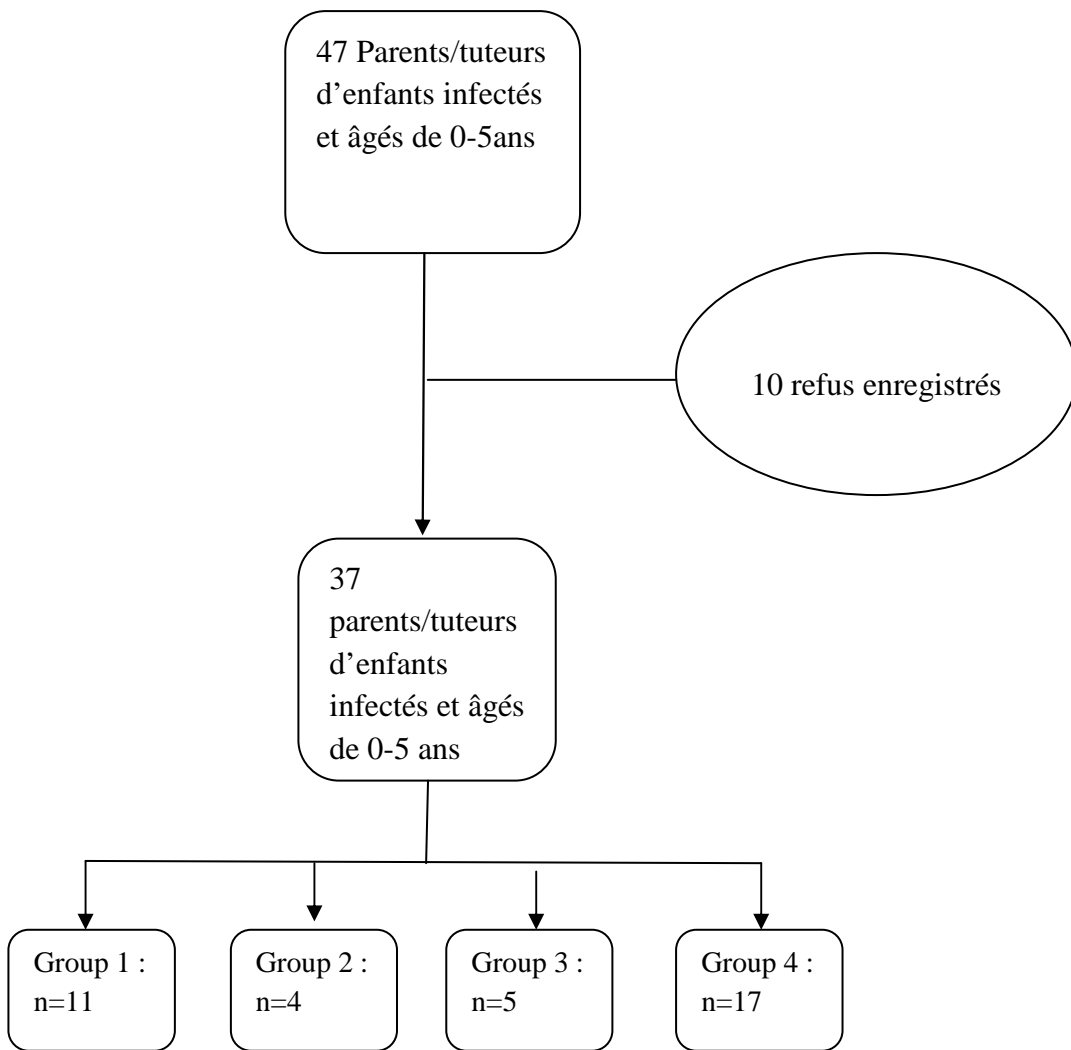
Le questionnaire a été élaboré pour recueillir des informations relatives aux connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs sur la prévention de l'infection par le VIH, la TME, le dépistage pédiatrique, l'infection à VIH pédiatrique et le traitement antirétroviral disponible pour les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou.

Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé.

V.1.4. Résultats

a. Profil de l'étude

Pour apprécier les connaissances, attitudes et pratiques des parents /tuteurs d'enfants infectés par le VIH, nous avons inclus 47 parents et enregistré 10 refus (21%), (figure 7).



Groupe 1 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviral,
 Groupe 2 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et en attente de traitement antirétroviral
 Groupe 3 : parents/tuteurs d'enfants dépistés pour le VIH et en attente de résultats
 Groupe 4 : parents/tuteurs venant en consultation pédiatrique externe avec un statut VIH inconnu

Figure 7: Profil de l'étude connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et âgés de 0-5ans, dans la ville de Ouagadougou, en 2011.

b. Caractéristiques sociodémographiques des parents/tuteurs selon le statut VIH de leurs enfants, à Ouagadougou, Burkina Faso, en 2011

L'âge moyen des parents/tuteurs d'enfants ayant consenti à participer à l'étude était de $32,5 \pm 7$ ans, 78% était de sexe féminin et 84% vivaient en couple (mariés ou en concubinage). Concernant le niveau d'éducation, 73% avait un niveau supérieur ou égal au primaire et 41% étaient ménagères au foyer. Au total quatre groupes ont été constitués : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviral (n=11), parents/tuteurs d'enfants

infectés par le VIH et en attente de traitement antirétroviral (n=4), parents/tuteurs d'enfants dépistés pour le VIH et en attente de résultats (n=5), et parents/tuteurs venant en consultation pédiatrique externe avec un statut VIH inconnu (n=17). Leurs caractéristiques figurent dans le tableau 10.

Tableau 10: Caractéristiques sociodémographiques des parents/tuteurs selon le statut VIH de leurs enfants, à Ouagadougou, Burkina Faso, en 2011.

	Total N=37 (%) 100%	Groupe 1 N=11 (%) 100%	Groupe 2 N=4 (%) 100%	Groupe 3 N=5 (%) 100%	Groupe 4 N=17 (%) 100%
Age moyen (années)	32,5±1,1	31,5±2,0	35±4,0	29,6±4,4	33,4±1,6
Education					
Non scolarisé	10 (27)	5 (46)	1 (25)	3 (60)	1 (6)
Primaire	7 (19)	3 (27)	1 (25)	2 (40)	1 (6)
Secondaire	11 (30)	2 (18)	2 (50)	0 (0)	7 (41)
Universitaire	9 (24)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (47)
Profession					
Ménagères	15 (40)	6 (55)	1 (25)	3 (60)	5 (29)
Etudiants	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (18)
Fonctionnaire	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (24)
Libérale	15 (40)	5 (45)	3 (75)	2 (40)	5 (29)
Sexe					
Masculin	8 (22)	0 (0)	1 (25)	1 (20)	6 (35)
Féminin	29 (78)	11 (100)	3 (75)	4 (80)	11 (65)
Situation matrimoniale					
Célibataires	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Mariés/concubinage	31 (84)	10 (90)	2 (50)	4 (80)	15 (88)
Veufs/divorcés	5 (13)	1 (10)	2 (50)	1 (20)	1 (6)

Groupe 1 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviral,
 Groupe 2 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et en attente de traitement antirétroviral

Groupe 3 : parents/tuteurs d'enfants dépistés pour le VIH et en attente de résultats
Groupe 4 : parents/tuteurs venant en consultation pédiatrique externe avec un statut VIH inconnu

c. Connaissances et attitudes sur la PTME, le diagnostic infantile précoce et le traitement de l'infection par le VIH

Au total, 97% des parents/tuteurs savaient que le principal moyen de transmission du VIH chez les nourrissons était la transmission mère-enfant. Trente-huit pourcent d'entre eux ont affirmé que la transmission mère-enfant du VIH avait lieu pendant la grossesse ou à l'accouchement. Par exemple une mère a déclaré : « si une mère ignorait qu'elle est infectée par le VIH, ou si elle en était informée, mais ne suivait pas une intervention de PTME, elle pourrait contaminer son fœtus pendant sa grossesse ». Un autre parent ajoutait : « pendant l'accouchement, si la table d'accouchement ou le matériel utilisé sur la femme infectée n'était pas bien désinfecté ». Certains parents ont dit : « durant l'accouchement, s'il y a des plaies » ou « un enfant pourrait s'infecter durant la section du cordon ombilical ». Cinq pour cent des parents/tuteurs ont affirmé que la transmission du VIH pourrait avoir lieu durant les rapports sexuels au moment de la conception. Par exemple, un parent disait : « un enfant pourrait contracter la maladie à travers les relations sexuelles (au moment de la conception) si les parents sont infectés par le VIH ».

A la question de savoir comment prévenir l'infection de l'enfant, 87% des parents/tuteurs ont souligné le fait de tester les femmes enceintes et d'administrer des médicaments antirétroviraux à celles qui seraient infectées par le VIH (intervention de PTME), comme moyen de prévention. Un parent a mentionné : « pour protéger les nourrissons de la maladie, quand une femme est enceinte, elle devrait consulter un centre de santé pour subir le test du VIH, et au cas où elle serait infectée, on devrait lui administrer des médicaments pour empêcher son nourrisson d'être contaminé ». Cinquante pourcent des parents/tuteurs étaient au courant de l'utilisation éventuelle de substituts du lait maternel comme moyen de prévention de la transmission postnatale du VIH par l'allaitement.

Concernant le diagnostic pédiatrique précoce, 86,5% des parents/tuteurs avaient une connaissance générale de la méthode utilisant des échantillons de sang, et ceux du groupe 4 (parents/tuteurs venant en consultation pédiatrique externe avec un statut VIH inconnu) étaient les plus représentés (tableau 11). Par contre, 16% des parents/tuteurs pensaient que le diagnostic pédiatrique précoce n'était nécessaire que si l'enfant était symptomatique. Pour 27% des parents/tuteurs, le diagnostic infantile pédiatrique précoce du VIH devrait être motivé par des maladies récurrentes de l'enfant. « Je n'ai pas encore réalisé le test VIH de mon enfant parce qu'il est en bonne santé, il n'est pas fréquemment malade » a déclaré un parent.

Pour le traitement antirétroviral de l'enfant infecté par le VIH, 65% des parents/tuteurs pensaient que leur consentement préalable n'était pas obligatoire. A ce propos, un parent disait que « les docteurs ne devraient pas rechercher le consentement des parents avant l'initiation du traitement antirétroviral, car ils sont les mieux placés pour apprécier ce qui

serait mieux pour l'enfant ». Les connaissances et perceptions des parents/tuteurs sont résumés dans le tableau 11.

Enfin, concernant la prise en charge de l'infection par le VIH, tous les parents/tuteurs s'accordaient à dire qu'il est nécessaire de traiter les enfants infectés, même s'ils ignoraient quelles interventions pourraient être menées. Un parent a déclaré : « il est important de traiter les enfants infectés par le VIH parce que cela améliore leur santé. Voyez, ma fille a retrouvé une meilleure santé et elle est en train de jouer ».

Les interventions de PTME devraient inclure le diagnostic pédiatrique précoce pour 35% des parents/tuteurs. Enfin, le dépistage VIH pourrait être proposé à tout enfant pour 62,2% des parents.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les parents/tuteurs d'enfants déjà testés (groupe 1+2+3) et ceux venant en consultation externe (groupe 4) en ce qui concerne les connaissances et attitudes (tableau 11).

Tableau 11: Connaissances, attitudes et perception des parents/tuteurs, à Ouagadougou, en 2011.

	Total N=37 100%	Groupe1 N=11 100%	Groupe2 N=4 100%	Groupe3 N=5 100%	Groupe4 N=17 100%	Groupe1 +2+3 N=20 100%	P-Value (groupe 1+2+3 vs groupe4)
Connaissances concernant les interventions de PTME							
Oui	30(81)	7(64)	4(100)	3(60)	16(94)	14(70)	0,16
Non	1(3)	0(0)	0(0)	1(20)	0(0)	1(5)	
Pas de réponse	6(16)	4(36)	0(0)	1(20)	1(6)	5(25)	
Connaissances concernant l'existence de méthodes diagnostiques infantiles du VIH							
Oui	32(86)	8(73)	4(100)	5(100)	15(88)	17(85)	0,77
Non	5(14)	3(27)	0(0)	0(0)	2(12)	3(15)	
Connaissances concernant l'existence du traitement des enfants infectés par le VIH							
Oui	37(100)	11(100)	4(100)	5(100)	17(100)		Non applicable
Non	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		
Attitude concernant la pratique du dépistage VIH systématique de leurs enfants							
Pour	31(84)	11(100)	3(75)	4(80)	13(76)	18(90)	0,26
Contre	6(16)	0(0)	1(25)	1(20)	4(24)	2(10)	
Attitude concernant le traitement antirétroviral de leurs enfants infectés							
Oui	37(100)	11(100)	4(100)	5(100)	17(100)	20(100)	Non applicable
Non	0(0)	0(0)	0(0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0)	
Consentement parental requis avant le dépistage VIH							
Oui	24(65)	8(73)	3(75)	4(80)	9(53)	15(75)	0,16
Non	13(35)	3(27)	1(25)	1(20)	8(47)	5(25)	
Consentement parental requis avant l'initiation du traitement antirétroviral							
Oui	11(30)	6(55)	0(0)	1(20)	4(24)	7(35)	0,25
Non	24(65)	4(36)	3(75)	4(80)	13(76)	11(55)	
Pas de réponse	2(5)	1(9)	1(25)	0(0)	0(0)	2(10)	

Groupe 1 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviral

Groupe 2 : parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH et en attente de traitement antirétroviral

Groupe 3 : parents/tuteurs d'enfants dépistés pour le VIH et en attente de résultats

Groupe 4 : parents/tuteurs venant en consultation pédiatrique externe avec un statut VIH inconnu

Vs : versus

d. Pratiques du test de dépistage pédiatrique du VIH

Parmi les 20 participants (54%) qui ont réalisé le test de dépistage VIH de leurs enfants, 17 (45,9%) ont souligné que la raison principale qui a motivé leur décision était les fréquentes maladies de leurs enfants. Parmi ceux-ci, deux ont mentionné des raisons supplémentaires : la réalisation de l'intervention de PTME et le décès de la mère de l'enfant. Deux parents/tuteurs (5,4%) ont déclaré avoir réalisé le test de dépistage de leurs enfants à cause du statut positif des parents. Un parent/tuteur n'a pas voulu révéler la raison qui a motivé le test de dépistage VIH de l'enfant. Une mère a affirmé que son enfant aurait été dépisté sans son consentement préalable.

Parmi les 17 parents/tuteurs (48,9%) qui n'ont pas réalisé le test de dépistage de leur enfant, six (16,6%) ont justifié leur décision par le fait que les mères auraient été dépistées négatives à l'issue du dépistage prénatal. Les autres raisons révélées justifiant l'absence de dépistage des enfants étaient : la bonne santé apparente de l'enfant (2,7%) et l'ignorance des procédures de dépistage qui n'exigent pas forcément une prescription médicale préalable (2,7%). De plus, un parent aurait affirmé : « mon enfant a trois ans, il est encore jeune et il peut réaliser son test de dépistage VIH plus tard ». Les huit parents/tuteurs (21,6%) restants n'ont pas donné de raisons.

V.1.5. Conclusion

La sensibilisation communautaire dans les programmes nationaux de santé devrait être renforcée pour corriger les points de vue des parents sur la gestion de l'infection de l'enfant par le VIH, avec en particulier l'intérêt du dépistage précoce du VIH et de la prise en charge antirétroviral s'il est infecté, alors que l'enfant est encore asymptomatique, pour améliorer sa survie.

Ce travail a été présenté à AFRAVIH 2014 et est actuellement en révision dans BMC Paediatric (annexe 2).

V.2. Acceptabilité de l'inclusion dans la cohorte thérapeutique ANRS 12206 MONOD avec initiation du traitement antirétroviral précoce de l'enfant à Abidjan, Côte d'Ivoire et Ouagadougou, Burkina Faso, 2011-13.

V.2.1. Objectif

Nous avons décrit le processus d'inclusion dans la cohorte thérapeutique initiale de l'essai MONOD ANRS 12206 dont l'objectif était de promouvoir un TAP débuté avant l'âge de deux ans.

V.2.2. Méthodes

V.2.2.1. Présentation des sites d'étude

Notre étude de cohorte s'est déroulée dans deux pays, la Côte d'Ivoire et le Burkina Faso :

A Abidjan, dans deux sites cliniques :

- La formation sanitaire urbaine Abobo-Avocatier qui est un centre de santé à base communautaire situé dans la commune d'Abobo.

- Le Centre de Prise en Charge, de Recherche et de Formation (CEPREF) qui est l'hôpital de référence du programme Aconda (organisation non gouvernementale jouissant d'une concession de service publique), qui œuvre exclusivement dans le domaine de la prise en charge des personnes vivantes avec le VIH.

En cas de nécessité, les patients de la cohorte suivis dans ces centres étaient référés dans les CHU de Yopougon et de Cocody.

A Ouagadougou, les CHU Yalgado Ouédraogo et Charles de Gaulle étaient les deux sites choisis pour assurer le recrutement et le suivi de la cohorte MONOD ANRS 12206.

V.2.2.2. Schéma d'étude : la cohorte MONOD ANRS 12206

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de la cohorte MONOD étaient les suivants :

- enfant âgé de 3 mois à 24 mois de vie à l'initiation du traitement antirétroviral ;
- infection par le VIH-1 documentée par un diagnostic qualitatif (PCR-ADN technique sur kits biocentrique) réalisé à partir de la sixième semaine de vie ;
- naïf de tout traitement antirétroviral à l'exception d'une prophylaxie reçue dans le cadre de la PTME du VIH ;
- taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 7 g/dl ; polynucléaires neutrophiles > 750 par millimètre cube (mm^3) ; créatinine < 5 fois la normale; Transaminase Glutamate Oxaloacétique (TGO) et Transaminase Glutamate Pyruvate (TGP) < 5 fois la normale ;
- accord et signature du consentement de participation par les deux parents (la mère et le père ou le tuteur légal, ou la mère seule seulement si elle possède l'autorité parentale) pour la Côte d'Ivoire et le Burkina Faso.

b. Critères de non inclusion

Non pas été inclus les enfants présentant les critères suivants :

- co-infection et traitement pour tuberculose (le traitement antituberculeux pouvant être à l'origine d'interactions thérapeutiques avec le lopinavir et influencer le succès virologique) ;
- décès ou perdus de vue avant la première visite de suivi (M1) et retrait du consentement entre la visite d'inclusion et la visite M1, dans le cadre de l'étude de l'observance

c. Traitement de la cohorte

Les enfants infectés par le VIH ont été traités selon les recommandations de 2010 de l'OMS (44), soit Azidothymidine (AZT) + lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) en deux prises par jour selon les posologies suivantes :

ZDV : sirop 10 mg/ml (180mg /m² toutes les 12 heures)

3TC : sirop 10 mg/ml (4mg/kg toutes les 12 heures)

LPV/r : sirop 80/20 mg/ml (12mg/kg toutes les 12 heures)

En plus du traitement antirétroviral, les enfants recevaient un traitement de cotrimoxazole et une éducation thérapeutique systématiques.

d. Déroulement et durée de l'étude

Référencement

Le dépistage des enfants infectés par le VIH se fait en pratique dans deux circonstances qui ont été des points d'entrée du recrutement dans la cohorte :

- Soit dans le cadre du suivi post-natal des programmes de PTME, où le dépistage précoce du VIH des enfants est effectué selon les recommandations nationales à partir de six semaines de vie. Cette circonstance est la plus fréquente.
- Soit dans les consultations pédiatriques chez des enfants porteurs de signes évocateurs de l'infection par le VIH.

Les enfants infectés par le VIH de moins de 24 mois provenant des régions géographiques compatibles avec un suivi dans l'essai étaient repérés au niveau des laboratoires diagnostiques de référence, et partenaires de l'étude. Avec le soutien des programmes nationaux de prise en charge des patients infectés par le VIH, l'équipe de l'étude prenait contact avec les soignants responsables du suivi de l'enfant pour leur proposer d'orienter l'enfant vers l'un des centres cliniques de l'étude afin de lui proposer une inclusion, sans interférer avec les mesures des indicateurs de performance des soignants référents imposées par les opérateurs de prise en charge antirétrovirale. L'équipe s'engageait à restituer toutes les informations nécessaires aux référents (qualité et rythme à définir pour chaque site), pour justifier leur propre activité de prise en charge, et à contre-référencer les enfants adressés à la fin de l'essai.

La pré-inclusion

Lors de cette visite le consentement libre et éclairé est signé par les parents ou tuteurs de l'enfant. Auparavant, lors d'une rencontre précédente (visite de premier contact), le médecin investigateur informait les parents ou le tuteur légal de l'enfant, de l'objectif, de la nature, des contraintes et des risques prévisibles de l'étude, et répondait à toutes leurs questions.

La visite d'inclusion

La visite d'inclusion comprenait un examen clinique complet de l'enfant : examen physique, mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien, périmètre brachial), recherche clinique d'infections opportunistes. Cet examen permettait de faire une classification clinique de l'enfant selon la définition OMS des stades de l'infection (44). Le traitement composé de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (AZT + 3TC) + LPV/r en deux prises par jour était prescrit ce jour à l'enfant pour un mois. Après l'inclusion, les enfants étaient vus une semaine après le début du traitement antirétroviral, puis tous les mois pour un suivi clinique et biologique.

La Visite S1

Après l'initiation du traitement antirétroviral, une visite de suivi S1 était réalisée une semaine après le début du traitement afin d'évaluer la mise en route du traitement initial, la tolérance clinique et apporter un soutien psychologique à la personne en charge des soins de l'enfant.

Les visites mensuelles

La phase de cohorte initiale de l'essai durait au moins 12 mois pour chaque enfant inclus dans l'essai avant l'âge de deux ans. Pour les enfants en échec virologique, cette phase était prolongée jusqu'à 15 mois. Un examen clinique et parfois un prélèvement était effectué à chaque visite de suivi.

Après la visite S1, l'enfant était vu tous les mois pour un examen clinique complet (examen physique, mesures anthropométriques, recherche d'affections opportunistes, classification OMS) avec des prélèvements trimestriels (M3, M6, M9, M12, éventuellement M15) pour la mesure de la charge virale, l'hémogramme, la numération des plaquettes et semestriels (M6 et M12) pour les lymphocytes T CD4+.

Un questionnaire était administré à la personne en charge des soins de l'enfant par une assistante sociale au cours des visites de suivi mensuel. Ce questionnaire évaluait l'observance au traitement par des questions posées sur le déroulement de l'administration du traitement les quatre jours précédents la visite (combien de prises avez-vous manqué au cours des quatre derniers jours ?).

e. Variables d'intérêt

Variables sociodémographiques

Nous nous sommes intéressés aux variables sociodémographiques suivantes : l'âge des enfants, le sexe de l'enfant, la personne en charge des soins de l'enfant, le nombre d'enfants vivant dans le foyer, le statut matrimonial de la personne en charge de l'enfant, le niveau d'instruction de la personne en charge des soins, le type d'habitat de l'enfant, l'existence de l'électricité au domicile de l'enfant, l'accès à l'eau courante au domicile de l'enfant, l'existence d'un réfrigérateur au domicile de l'enfant et le statut vital des parents.

Variables liés au statut VIH

Les variables d'intérêt liées au statut VIH étaient les suivantes : le dépistage de l'infection à VIH chez le père, l'existence d'une prophylaxie antirétrovirale par une intervention de PTME chez l'enfant, chez la mère, l'existence d'un traitement antirétroviral en cours chez les parents de l'enfant au moment de l'inclusion et l'observance du traitement cumulé durant les 12 mois de suivi de l'enfant.

Variables anthropométriques des enfants

Le poids et la taille de l'enfant, lors de la visite d'inclusion et de la visite M6, ont été rapportés sous la forme de z-scores. Un z-score (le z-score est mesuré en écarts types) décrit dans quelle mesure et dans quelle direction la mesure anthropométrique d'un individu dévie de la moyenne de la population selon les normes de croissance de l'OMS de 2006, définies en fonction du sexe. Nous avons calculé à la visite d'inclusion et à la visite M6 :

- le z-score de l'indice poids pour taille (PPT), qui permet de définir le retard staturo-pondéral s'il est inférieur à -2 déviations standards (DS) ;
- le z-score de l'indice taille pour âge (TPA) qui permet de définir le retard statural s'il est inférieur à -2 DS;

- le z-score de l'indice poids pour âge (PPA) qui permet de définir le retard pondéral s'il est inférieur à -2 DS.

En fonction du z-score, les enfants ont été regroupés en trois classes :

- normal ≥ -2 z-scores ;
- retard modéré < -2 et ≥ -3 z-scores ; ou
- retard sévère < -3 z-scores.

Les z-scores mesurés à l'inclusion et à M6 ont permis de mesurer le gain de poids précoce après l'initiation du traitement antirétroviral défini comme « le delta z-score » entre l'inclusion et la visite M6 qui est égale au z-score à M6 moins le z-score à M0. Ceci a été exploré pour chaque indicateur anthropométrique.

Variables cliniques

Il s'agit des stades cliniques OMS déterminés lors de la visite d'inclusion (44).

Variables biologiques

Le taux d'hémoglobine, le pourcentage de lymphocytes T CD4+ et la charge virale étaient recueillis aux différentes visites selon le protocole de l'essai. Les charges virales ont été réalisées par PCR en temps réel pour détecter l'ARN VIH-1 sérique avec le test Biocentric dans les laboratoires de virologie des sites de l'étude (CeDReS à Abidjan et CHU-Pédiatrique CDG à Ouagadougou). Afin de standardiser les résultats pour le critère de jugement principal de l'essai, la technique BiocentricTM qui a été validée par le groupe quantification de l'Inserm ANRS, a été utilisée tout au long de l'étude par les deux sites (106). Le seuil de détection pour mesurer la charge virale a été fixé à 500 cp/mL.

En fonction du taux d'hémoglobine en grammes par décilitre (g/dl), les enfants ont été classés en cinq classes suivant l'échelle de cotation de la gravité des événements indésirables de l'ANRS (supérieur ou égale à 10 g/dl : normal, [9-10[: degré 1 léger, [7-9[: degré 2 modéré, inférieur à 7 : degré 3 sévère, insuffisance cardiaque secondaire à l'anémie : degré 4 menace vitale).

En fonction du pourcentage de lymphocytes T CD4+, les enfants ont été classés en trois catégories définies selon l'âge (absence de déficit si le pourcentage de CD4 est $> 35\%$, déficit modéré si le pourcentage de CD4 est compris entre 25% et 35%, et déficit sévère si le pourcentage de CD4 est inférieur à 25%). Les pourcentages de lymphocytes T CD4+ à l'inclusion et à M6, ont permis de calculer le gain précoce en lymphocytes T CD4+ défini comme « le delta de %CD4 M0-M6 » qui est égal au pourcentage de CD4 à M6 moins le pourcentage de CD4 à l'inclusion.

Acceptabilité du traitement ARV

L'acceptabilité du traitement antirétroviral a été déterminée en analysant le diagramme de flux depuis le référencement des sujets sur les sites clinique, jusqu'à leur inclusion dans la cohorte, inclusion marquée par l'initiation du traitement antirétroviral. Nous avons ensuite déterminé les facteurs associés à l'inclusion, grâce à une régression logistique multivariée

incluant toutes les variables associées après analyse univariée au seul $p < 0,25$. Nous avons utilisé la méthode pas à pas descendante.

f. Considérations éthiques

Les parents de chaque enfant inclus dans l'essai ont signé un consentement de participation à l'essai après avoir reçu une information éclairée sur les risques et avantages de l'étude. L'essai MONOD ANRS 12206 a reçu les autorisations des comités d'éthique du Burkina Faso et de la Côte d'Ivoire.

V.2.3. Processus d'inclusion dans la cohorte MONOD

Le profil de la première phase de l'essai clinique MONOD qui nous a permis d'étudier la faisabilité, l'observance et l'efficacité du traitement antirétroviral de première ligne et ses déterminants est présenté dans le diagramme de flux suivant :

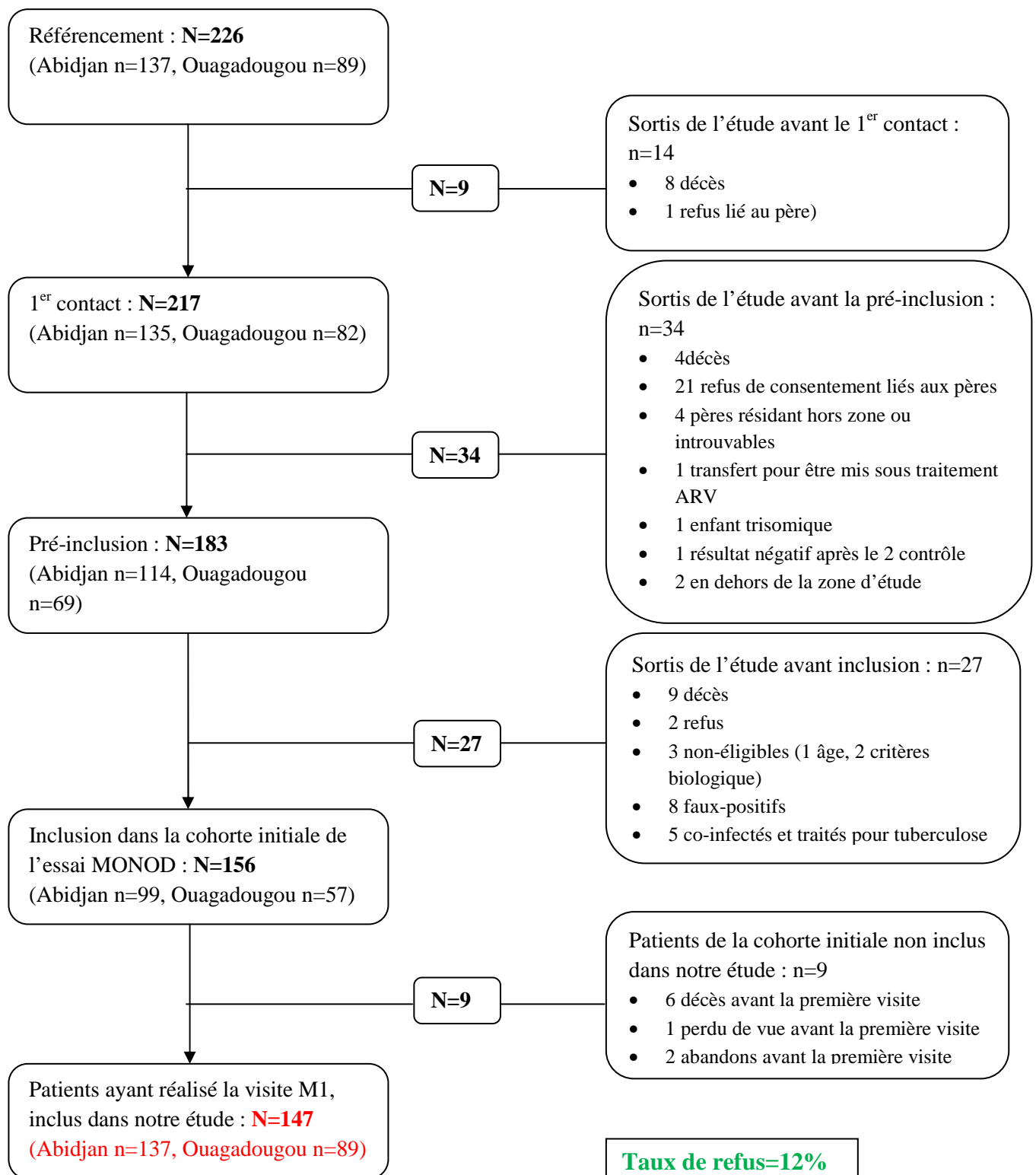


Figure 8: Profil du recrutement des enfants infectés par le VIH dans la cohorte MONOD ANRS 12206, et d'inclusion dans notre étude, à Abidjan et à Ouagadougou, de Mai 2011-Février 2013.

Les inclusions se sont déroulées à Abidjan et à Ouagadougou sur la période allant du 26 Mai 2011 au 28 Février 2013. Dans un contexte de faible couverture du diagnostic précoce, 226 enfants de moins de 2 ans, identifiés comme infectés par le VIH à travers les programmes

nationaux de dépistage, ont été référés à l'un des centres de prise en charge MONOD. Au total 217 enfants ont été reçus sur les sites d'étude au moins une fois (premier contact). Parmi eux, 161 enfants ont été inclus dans la cohorte MONOD, dont 156 ont constitué la cohorte initiale et cinq la cohorte tuberculeuse. Le taux cumulatif d'inclusion était de 74%. Les raisons de non-inclusion (N=56) étaient la crainte ou le refus du père (27/56 ; 48%), une mortalité précoce (13/56 ; 24%), une infection VIH non confirmée (9/56 ; 16%), une inéligibilité pour raisons géographiques ou biologiques (7/56 ; 12%).

Les facteurs associés à l'inclusion après analyse univariée au seuil $P < 0,25$ étaient : l'âge de l'enfant au premier contact, l'âge de l'enfant au premier diagnostic, le statut vital du père, la personne accompagnant l'enfant au premier contact, le père informé du statut VIH de la mère et de l'enfant. Après l'analyse multivariée, la variable « père informé du statut VIH de la mère et de l'enfant » et l'âge de l'enfant au premier contact étaient significativement associés à l'inclusion (annexe 4).

V.2.4. Description à l'inclusion dans la cohorte MONOD

Les 156 enfants qui ont initié un TAP avaient un âge médian au diagnostic et à l'initiation du traitement de 8,6 mois et 13,7 mois, respectivement; 64% résidaient à Abidjan, 53% étaient des filles, 48% n'avaient pas été exposés à une intervention de prévention de la transmission mère enfant du VIH, la mère était la principale personne en charge des soins (82%), 68% avaient accès à l'eau potable à domicile. Le pourcentage médian de CD4 était de 19% et 56% des enfants étaient à un stade OMS 3-4 (tableau 12).

Tableau 12: Caractéristiques à l'initiation du traitement antirétroviral selon le site des 156 enfants de la cohorte initiale du projet MONOD ANRS 12206 (Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013)

	Total N=156	Abidjan N=99	Ouagadougou N=57	
Caractéristiques	N (%)	n (%)	N (%)	p
Age médian (mois) à l'initiation du TAR (EIQ)	13,7 (7,6-18,4)	13,3 (6,7-18,3)	14,8 (10,1-20,9)	0,04
Age à l'initiation du TAR (mois)				
< 12	66 (42,3)	46 (46,5)	20 (35,1)	0,17
≥ 12	90 (57,7)	53 (53,5)	37 (64,9)	
Filles	82 (52,6)	49 (49,5)	33 (57,9)	0,31
Autre personne que la mère en charge des soins	29 (18,6)	10 (10,1)	19 (33,3)	<0,01
Accès à l'eau potable à domicile	105 (67,3)	84 (84,8)	21 (36,8)	<0,01
Electricité à domicile	116 (74,4)	94 (94,9)	22 (36,8)	<0,01
Mère traitée par ARV	54 (34,6)	40 (40,4)	14 (24,6)	0,04
PTME chez la mère	67 (42,9)	41 (41,4)	26 (45,6)	0,61
PTME postnatale	67 (42,9)	43 (43,4)	24 (42,1)	0,87
Stade OMS 3 et 4	86 (55,1)	41 (41,4)	45 (78,9)	<0,01
Pourcentage médian de CD4 (EIQ)	19,2 [13,4-25,9]	20,8 [15,3-26,7]	16,2 [11,3-23,7]	0,03
Delta CD4 M0-M6 ≥ 10%	68 (43,6)	43 (43,4)	25 (43,9)	0,35
Charge virale moyenne (log)	6,1 (1,1)	5,9 (1,1)	6,5 (0,9)	< 0,01
Charge virale ≥ 6 log	93 (59,6)	53 (53,5)	40 (70,2)	0,02

V.2.5. Conclusion

La mortalité précoce et l'acceptabilité du père jouent un rôle dans l'accès au TAP des enfants en Afrique de l'Ouest. L'implication du père et la communication au sein du couple sont déterminants dans l'acceptation de l'inclusion dans la cohorte thérapeutique MONOD.

Ce travail a été soumis pour publication et est actuellement en révision dans Journal of International AIDS Society (JIAS), présenté en annexe 4.

Chapitre 6 : Observance et efficacité du traitement antirétroviral précoce dans la cohorte thérapeutique en Afrique de l'Ouest

VI.1. Objectif

Nous avons mesuré à 12 mois l'observance et l'efficacité du traitement antirétroviral (TAR) de première ligne initié chez des enfants infectés par le VIH avant l'âge de deux ans chez les enfants inclus dans la cohorte MONOD ANRS 12206.

VI.2. Méthodes

V.2.1. Population d'étude : la cohorte MONOD décrite précédemment

Ont été inclus tous les enfants infectés par le VIH-1, de moins de deux ans, sans insuffisance rénale ou hépatique, dont les deux parents ont donné leur consentement écrit. La phase initiale de 13 mois offrait une trithérapie de première ligne (AZT/ABC+3TC+LPV/r).

VI.2.2. Critère de jugement principal: proportion d'enfants vivants et en succès virologique

Le critère de jugement principal était la proportion des enfants vivants et en succès virologique, c'est-à-dire ayant une charge virale inférieure à 500 cp/mL, après 12/15 mois de traitement antirétroviral.

VI.2.3. Critères secondaires

Les critères secondaires étaient l'étude de l'acceptabilité du traitement antirétroviral et l'observance de ce traitement.

VI.2.4. Observance

L'observance au traitement cumulé durant les 12 mois de suivi de l'enfant, a été évaluée à partir des déclarations d'observance des quatre derniers jours du questionnaire administré mensuellement à la personne en charge des soins de l'enfant. L'observance des quatre derniers jours a été définie comme étant le rapport entre le nombre cumulé des cuillères/seringues déclarées données à l'enfant pendant les quatre derniers jours précédant l'entretien, sur le nombre cumulatif de cuillères/seringues prescrites pendant ces mêmes quatre derniers jours, exprimé en pourcentage. Le traitement et les doses déclarés étaient vérifiés grâce à l'examen du dossier clinique et des ordonnances médicales.

A chaque visite, trois niveaux de bonne observance ont été définis suivant trois seuils (> 85%, > 90% et > 95%). Les enfants ont été classés à chaque visite suivant le niveau d'observance déclaré comme bon observant si l'observance déclarée était supérieure au seuil de bonne observance et mauvais observant si l'observance déclarée était inférieure ou égale au seuil de bonne observance. Lorsque la personne en charge des soins de l'enfant était absente à la visite et que l'observance n'était pas renseignée, cette donnée manquante était considérée comme informative et l'enfant était classé comme non observant à cette visite.

Afin de déterminer le profil d'observance des enfants jusqu'à la visite M12, deux périodes ont été définies au cours du suivi : une période considérée comme étant la mise en place du traitement antirétroviral qui correspondait aux visites M1 à M6 et une période considérée

comme plus stable après la mise en route du traitement antirétroviral qui correspondait aux visites M7 à M12. Nous avons considéré ces deux périodes car l'observance est un phénomène dynamique variable dans le temps avec une période d'adaptation et une période d'épuisement.

Ainsi, pour le seuil de 95%, chaque enfant sera classé comme étant :

- « Toujours observant » si l'observance déclarée était supérieure à 95% pour toutes les visites réalisées cumulées de M1 jusqu'à M12 ;
- « Observant de M1 à M6 et non observant de M7 à M12 » si l'observance déclarée était supérieure à 95% pour toutes les visites de M1 à M6 et inférieure ou égale à 95% à au moins l'une des visites de M7 à M12.
- « Non observant de M1 à M6 et observant de M7 à M12 » si l'observance déclarée était inférieure ou égale à 95% à au moins l'une des visites de M1 à M6 et supérieure à 95% pour toutes les visites de M7 à M12.
- « Jamais observant » si l'observance déclarée était inférieure ou égale à 95% à au moins une visite entre M1 et M6 et à au moins une visite entre M7 et M12.
- « Non observant au moins une fois » si l'observance déclarée était inférieure ou égale à 95% à au moins une visite entre M1 et M12

VI.2.5. Taille d'échantillon

Nous avons calculé le nombre de sujets nécessaires (N=197) en considérant l'hypothèse d'une efficacité virologique de 80% [IC : 76% – 84%] obtenue après traitement antirétroviral basé sur le lopinavir/ritonavir par Ruel et collaborateurs (76), avec un intervalle de confiance de 95% et une précision de 5%. En si l'on suppose un taux de refus de 10%, on devra inclure au total 227 sujets.

VI.2.6. Analyse

Pour l'analyse univariée les groupes ont été comparés par le test de χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher lorsque celui-ci était plus approprié (effectifs théoriques <5).

Pour l'analyse multivariée, la variable dépendante était le succès virologique mesuré à M12. Les enfants étaient en succès virologique à 12 mois de suivi s'ils étaient vivants, et suivis jusqu'à M12 avec une charge virale à M12 inférieure à 500 cp/mL ; sinon ils étaient classés en échec virologique (décédés, perdus de vue, ou charge virale à M12 supérieure ou égale à 500 cp/mL). Les variables explicatives étaient le niveau d'observance du traitement antirétroviral cumulé durant les 12 premiers mois de suivi de l'enfant, les variables sociodémographiques, les variables anthropométriques, cliniques, immunologiques et virologiques à l'inclusion, puis à M6 post-initiation du traitement pour les variables anthropométriques et immunologiques.

Trois seuils de bonne observance (>85%, >90% et >95%) ont été explorés pour leur capacité de prédiction du succès virologique à M12. Une régression logistique univariable nous a permis d'identifier le meilleur seuil de bonne observance (seuil d'observance le plus discriminant et ayant une valeur de $p < 25\%$) et les autres facteurs prédictifs du succès virologique à M12.

Le seuil de bonne observance ayant la capacité de prédiction la plus élevée et les autres variables potentiellement prédictrices du succès virologique à M12 retenues au seuil de 25% dans l'analyse univariée et non corrélés entre eux ont été introduits dans un modèle multivarié plein. Le modèle final a été obtenu grâce à une stratégie descendante manuelle pas à pas (en retirant à chaque étape la co-variable non significative au seuil de 5% et qui avait la valeur de p la plus élevée). Le niveau d'observance retenu a été forcé dans le modèle final même s'il n'était pas significativement lié au succès virologique. La capacité de prédiction du modèle final a été appréciée par la valeur de l'aire sous la courbe et l'adéquation du modèle par le test de Hosmer et Lemeshow.

Pour l'analyse, nous avons utilisé les logiciels SAS 9.3 et ENA/Epi info 3.5.1 pour calculer les indicateurs anthropométriques (z-scores PPT, PPA, TPA).

VI.3. Résultats

Parmi les enfants inclus dans cette cohorte initiale, nous avons retenu 147 pour notre étude, étant donné que nous ne disposons pas de données sur l'observance pour neuf sujets sortis avant la visite M1.

VI.3.1. Caractéristiques à l'inclusion des sujets

a. Caractéristiques sociodémographiques des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai Monod ANRS 12206

L'âge médian des enfants à l'inclusion dans notre étude était de 13,8 mois [Etendue Interquartile (EIQ) : 7,6-18,6] et statistiquement différent selon le site. En effet, les enfants étaient plus âgés de deux mois et demi en médiane à Ouagadougou qu'à Abidjan. Les enfants étaient majoritairement de sexe féminin (52%), vivaient avec leurs deux parents (67%), dans un foyer comportant deux enfants en médiane [EIQ : 1-3].

La personne en charge des soins était la mère dans 82% des cas. Elle vivait en couple dans 75% des cas et avait le plus souvent un niveau d'instruction inférieur au secondaire (70%). En outre la personne en charge des soins ne pratiquait aucune activité rémunérée dans 60% des cas et vivait dans un logement individuel (52%). A Abidjan, les parents des enfants inclus avaient le plus souvent accès à l'eau courante et à l'électricité à domicile que ceux de Ouagadougou. Enfin, les parents d'Abidjan possédaient en plus des réfrigérateurs comparativement à ceux de Ouagadougou (tableau 13).

Tableau 13: Caractéristiques sociodémographiques des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai Monod ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013 (N=147)

Caractéristiques	Ouagadougou N=52	Abidjan N=95	P	Total N=147
	Pourcentage	Pourcentage		Pourcentage
Sexe			0,28	
Masculin	42	52		48
Féminin	58	48		52
Principale PCS de l'enfant			<0,01	
Mère	67	89		82
Père	27	1		10
Autre personne	6	10		8
Statut matrimonial de la PCS			0,69	
En couple	79	73		75
Vit seul	15	19		18
Manquant	6	8		7
Niveau d'instruction de la PCS			0,73	
< au secondaire	73	67		70
Secondaire ou plus	21	24		23
Manquant	6	9		7
Pratique d'une activité rémunérée de la PCS			<0,01	
Oui	48	20		30
Non	46	67		60
Manquant	6	13		10
Type d'habitat de l'enfant			0,07	
Logement individuel	62	46		52
Cour commune	38	54		48
Electricité au domicile			<0,01	
Oui	40	95		75
Non	60	5		25
Eau courante au domicile			<0,01	
Oui	38	84		68
Non	62	16		32
Réfrigérateur au domicile			<0,01	
Oui	12	29		23
Non	88	71		77
Statut vital des parents			<0,21	
Deux parents vivants	96	89		91
Mère décédée	0	6		4
Père décédé	4	5		5
Deux parents décédés	0	0		0
Structure familiale			0,58	
Deux parents	62	69		67
Monoparentale	38	30		32
Manquant	0	1		1
Age médian en mois (EIQ)	15,1[9,8-20,9]	13,3[6,4-18,3]	0,03	13,8[7,6-8,6]
Nombre médian d'enfants vivant dans le foyer	2,0[1,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	0,11	2,0[1,0-3,0]

PCS : personne en Charge des Soins ; EIQ : Etendue Interquartile

b. Exposition périnatale des enfants aux antirétroviraux et traitement des parents

Le tableau 7 décrit le statut familial vis-à-vis de l'infection par le VIH des enfants inclus dans notre étude à l'initiation du traitement antirétroviral. On note que 52% des mères n'ont pas bénéficié d'une intervention de PTME, et que 58% n'avaient pas reçu de traitement antirétroviral. Soixante-quatre pourcent des pères avaient fait l'objet d'un dépistage pour le VIH et cette proportion était statistiquement plus importante à Abidjan (P=0,01). Parmi les pères dépistés, 54% suivaient un traitement antirétroviral. Enfin, la moitié (50%) des enfants inclus n'avaient reçu aucune prophylaxie postnatale de PTME.

Tableau 14: Statut familial vis-à-vis de l'infection par le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) à l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013 (N=147)

Caractéristiques	Ouagadougou N=52	Abidjan N=95	P	Total N=147
	Pourcentage	Pourcentage		Pourcentage
TAR en cours chez la mère			0,08	
Oui	25	42		35
Non	69	52		58
Ne sait pas	6	6		7
Exposition à PTME chez la mère			0,08	
Oui	44	40		41
Non	48	54		52
Ne sait pas	8	6		7
Père dépisté pour l'infection à VIH			0,01	
Oui	58	69		64
Non	17	24		22
Ne sait pas	25	7		14
Père infecté par le VIH			0,11	
Oui	33	42		39
Non	60	58		59
Ne sait pas	7	0		2
Traitement antirétroviral des pères infectés par le VIH			1,00	
Oui	60	52		54
Non	40	41		41
Ne sait pas	0	7		5
Prophylaxie par une intervention de PTME postnatale chez l'enfant			0,95	
Oui	40	42		42
Non	52	49		50
Ne sait pas	8	9		8

TAR : traitement antirétroviral ; PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant

c. Caractéristiques cliniques, anthropométriques, immunologiques et virologiques des enfants à l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD

Les caractéristiques cliniques, anthropométriques, immunologiques et virologiques à l'inclusion des enfants dans la cohorte MONOD sont résumées dans le tableau 15. En effet, à l'initiation du traitement antirétroviral, 60% des enfants étaient un stade OMS 3 ou 4, et cette proportion était statistiquement plus considérable à Ouagadougou (p<0,01). Concernant le

statut nutritionnel, on dénote une malnutrition statistiquement beaucoup plus importante à Ouagadougou qu'Abidjan, pour tous les indicateurs anthropométriques, les z-scores PPA, TPA, PPT moyens étant statistiquement plus faibles. Le taux d'hémoglobine médian était de 9,1 g/dl [EIQ : 8,2-9,8], et 80% des enfants présentaient un taux d'hémoglobine < 10g/dl. Le taux d'hémoglobine médian à Ouagadougou était statistique plus bas que celui d'Abidjan ($P < 0,01$). Le pourcentage de lymphocytes T CD4+ était de 20% [EIQ : 13,9-26,3], 79% des enfants présentaient un déficit immunologique sévère à l'inclusion, et les enfants du site de Ouagadougou étaient plus immunodéprimés que ceux d'Abidjan ($p = 0,02$). La médiane de charge virale était de 6 log10 [EIQ : 5,4-6,8], et cette médiane était statistiquement plus élevée chez les enfants de Ouagadougou ($p < 0,01$).

Tableau 15: Caractéristiques cliniques, anthropométriques, immunologiques et virologiques des enfants à l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2013

Caractéristiques	Ouagadougou N=52	Abidjan N=95	P	Total N=147
	Pourcentage	Pourcentage		Pourcentage
Stade clinique OMS			<0,01	
Stade 1	13	41		31
Stade 2	0	14		9
Stade 3	54	34		41
Stade 4	33	11		19
Z-score PPA moyen (écart type)	-3,0 (1,5)	-1,9(1,5)	<0,01	-2,3(1,6)
Retard pondéral			<0,01	
Non	25	60		48
Modéré	29	14		19
Sévère	46	26		33
Z-score TPA moyen (écart type)	-2,8 (1,7)	-1,8(1,9)	<0,01	-2,2(1,9)
Retard statural			<0,01	
Non	33	60		50
Modéré	29	18		22
Sévère	38	22		28
Z-score PPT moyen (écart type)	-2,1 (1,4)	-1,2(1,4)	<0,01	-1,5(1,4)
Retard staturo-pondéral			<0,01	
Non	48	75		65
Modéré	27	16		20
Sévère	25	9		15
Taux d'hémoglobine médian (EIQ) en g/dl	8,5[7,8-9,5]	9,2[8,5-9,9]	<0,01	9,1[8,2-9,8]
Statut selon le taux d'hémoglobine en g/dl			0,07	
≥10	13	23		20
[9-10[25	35		32
[7-9[62	40		47
Manquant	0	2		1
Pourcentage de CD4 médian (EIQ)	18,3[12,1-23,8]	21,1[15,6-26,9]	0,02	20,0[13,9-26,3]
Statut immunitaire			0,43	
Absence de déficit	6	12		9
Déficit modéré	15	22		20
Déficit sévère	77	64		79
Manquant	2	2		2
Charge virale moyenne (log 10) médiane (EIQ)	6,7[5,9-6,9]	6,1[5,2-6,6]	<0,01	6,3[5,4-6,8]
Charge virale			<0,01	
< 6 log 10	23	48		39
≥ 6 log 10	77	51		60
Manquante	0	1		1

OMS : Organisation mondiale de la santé ; PPA : poids pour âge ; PTA : poids pour taille ; TTA : taille pour âge ; Normal : > -2 z-score ; Modéré : ≤ - 2 z-score et ≥ -3 z-score ; Sévère : ≤ -3 z-score ;

Absence de déficit : pourcentage de CD4 > 35% ; Déficit modéré : pourcentage de CD4 ≤ 35% et ≥ 25% ;

Déficit sévère : pourcentage de CD4 < 25% ; g/dl : grammes par décilitre ; EIQ = Etendue interquartile

VI.3.2. Observance du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants traités avant l'âge de deux ans et en suppression virologique dans l'essai MONOD ANRS 12206, en Afrique de l'Ouest.

VI.3.2.1. Description de l'observance au traitement antirétroviral des enfants durant les 12 premiers mois de traitement

Le tableau 16 présente les résultats de l'évaluation de l'observance suivant les seuils de 85%, 90%, 95%, pour chacune des visites mensuelles des 12 premiers mois de suivi des enfants inclus dans notre étude, c'est-à-dire de M1 à M12. Selon les affirmations des personnes en charge des soins, la majorité des enfants étaient « bon observant » quel que soit le seuil choisi. On note une bonne observance déclarée supérieure à 90% pour toutes les visites de M1 à M12.

Si l'on considère le sous-groupe de ceux qui ont déclaré être « toujours observant » de M1-M12, on a comme résultats des proportions de 75%, 67%, et 64% de bonne observance pour les seuils respectifs de 85%, 90% et 95%.

Tableau 16: Evaluation de l'observance en fonction de trois seuils, à chacune des visites mensuelles des 12 premiers mois des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014 (N=147)

	Seuil définissant la bonne observance		
	Bon observant (>85%)	Bon observant (>90%)	Bon observant (>95%)
	Pourcentage	Pourcentage	Pourcentage
Visite M1	98	95	95
Visite M2	97	96	96
Visite M3	97	97	97
Visite M4	96	96	96
Visite M5	97	96	95
Visite M6	95	95	95
Visite M7	96	94	94
Visite M8	97	96	96
Visite M9	98	97	97
Visite M10	96	95	94
Visite M11	96	94	94
Visite M12	95	92	91

Le tableau 17 présente le profil de l'observance selon les seuils de 95%, après les 12 premiers mois de traitement antirétroviral des enfants de la cohorte initiale de l'essai MONOD. On note qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le site de Ouagadougou et celui d'Abidjan.

Tableau 17: Profil de l'observance au cours des 12 premiers mois de suivi au seuil de 95% des enfants inclus, par site, dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014.

	Ouagadougou N=52 Pourcentage	Abidjan N=95 Pourcentage	P	Total N=147 Pourcentage
Profil de l'observance à M12			0,88	
Toujours observant M1-M12	63	65		64
Observant M1-M6 et non observant M7-M12	17	18		18
Non observant M1-M6 et observant M7-M12	12	7		9
Jamais observant M1-M12	8	10		9
Profil de l'observance de M1-M12			0,82	
Toujours observant M1-M12	63	65		65
Non observant au moins une fois de M1-M12	37	35		35

VI.3.3. Efficacité du traitement antirétroviral de première ligne en Afrique et ses déterminants.

a. Caractéristiques virologiques et succès virologique à la visite M12

Le tableau 18 présente les caractéristiques virologiques et le succès virologique à la visite M12. Parmi les 147 enfants inclus dans notre étude, 106 (72%) étaient vivants et suivis à la visite M12, avec une charge virale inférieure à 500 cp/mL, définissant le succès virologique. Sur les 41 patients en échec virologique, 34 (23%) étaient suivis avec une charge virale supérieure ou égale à 500 cp/mL. On a enregistré 5 (4%) décès et 2 (1%) perdus de vue. Le taux de succès virologique tendait à être plus important à Abidjan qu'à Ouagadougou, 74% versus 69% respectivement, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p = 0,56$).

Tableau 18: Caractéristiques à la visite M12 des enfants dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011 - Février 2014.

Caractéristiques	Ouagadougou N=52		Abidjan N=95		P	Total N=147	
	n	pourcentage	n	pourcentage		n	pourcentage
Charge virale en cp/mL					0,95		
<500	36	74	70	77		106	76
[500-1000]	1	2	2	2		3	2
[1000-5000]	3	6	4	4		7	5
>5000	9	18	15	17		24	17
Succès virologique					0,56		
Oui (CV<500 cp/mL)	36	69	70	74		106	72
Non	16	31	25	26		41	28
Décédés	2	4	3	3	5	5	4
Perdu de vue	1	2	1	1	2	2	1
CV≥500 cp/mL	13	21	21	22	34	34	23

CV : Charge Virale

Cp/mL : Copies/millilitre

VI.3.4. Facteurs associés au succès virologique à la visite M12

a. Observance et succès virologique

L'association entre l'observance (déclarée et mesurée par le questionnaire sur le nombre de prises manquées, à différents seuils de bonne observance) et le succès virologique est présentée dans le tableau 19. Parmi les trois seuils de bonne observance définis, seul le seuil de bonne observance à 95% (toujours observant de M1 à M12 versus non observant au moins une fois) était associé en analyse univariée, au succès virologique au seuil de 25% ($p = 0,18$ et $AUC = 0,56$).

Tableau 19: Observance et succès virologique à la visite M12 suivant le seuil de bonne observance cumulée des enfants inclus dans la phase de cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014.

Caractéristiques	Succès virologique à M12		RC (IC95%)	AUC	P
	Oui	Non			
	N=106	N=41			
	Pourcentage	Pourcentage			
Seuil à 85%					
Toujours observant de M1-M12	75	76	1	0,55	0,95
Observant-non observant	11	12	0,94[0,30-2,89]		
Non observant-observant	8	12	0,70[0,22-2,27]		
Jamais observant de M1-M12	6	0	NC		
Observant de M1-M6	86	88	1	0,51	0,75
Non observant de M1-M6 ou jamais observant	14	12	1,18[0,40-3,50]		
Toujours observant de M1-M12	75	76	1	0,50	0,89
Au moins une fois non observant	25	24	1,06[0,46-2,44]		
Seuil de 90%					
Toujours observant de M1-M12	65	73	1	0,55	0,68
Observant-non observant	17	12	1,56[0,53-4,60]		
Non observant-observant	9	10	0,98[0,28-3,42]		
Jamais observant de M1-M12	9	5	2,17[0,45-10,53]		
Observant de M1-M6	82	85	1	0,51	0,63
Non observant de M1-M6 ou jamais observant	18	15	1,27[0,47-3,45]		
Toujours observant de M1-M12	65	73	1	0,54	0,35
Au moins une fois non observant	35	27	1,46[0,65-3,24]		
Seuil de 95%					
Toujours observant de M1-M12	61	73	1	0,57	0,46
Observant-non observant	20	12	1,93[0,66-5,63]		
Non observant-observant	9	10	1,03[0,30-3,64]		
Jamais observant de M1-M12	10	5	2,50[0,52-12,17]		
Observant de M1-M6	81	85	1	0,52	0,54
Non observant de M1-M6 ou jamais observant	19	15	1,36[0,50-3,66]		
Toujours observant de M1-M12	61	73	1	0,56	0,18
Au moins une fois non observant	39	27	1,72[0,78-3,80]		

Observant-non observant : Observant de M1 à M6 et non observant de M6 à M12

Non observant-observant : Non observant de M1 à M6 et observant de M6 à M12

AUC: Aire sous la courbe; NC : Non calculable. RC : rapport de cotes ;

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Le diagramme en barre ci-dessous présente la répartition des enfants inclus dans notre étude suivant leur profil d'observance au seuil de bonne observance à 95% et selon le succès virologique. La proportion de succès virologique ne différait pas significativement en fonction du profil d'observance au seuil de bonne observance de 95% ($p = 0,46$).

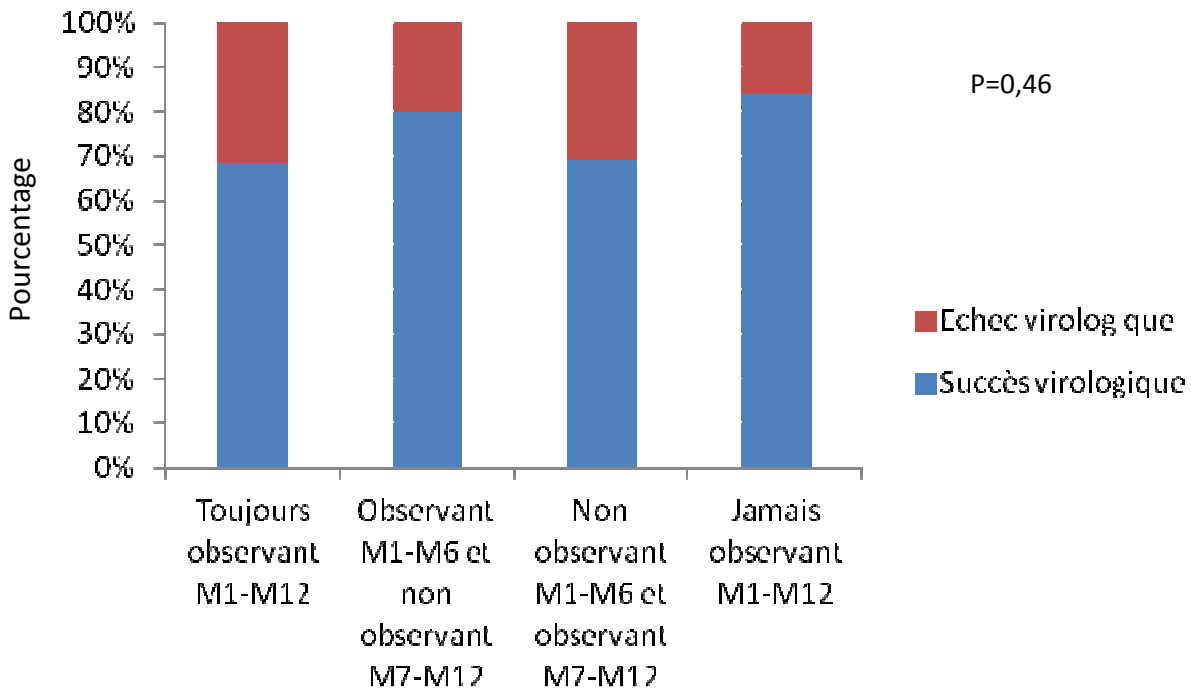


Figure 9: Profil de l'observance au seuil de 95% au cours des 12 mois de suivi et succès virologique à M12 des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011- Février 2014.

b. Caractéristiques sociodémographiques et succès virologique

L'association entre les variables sociodémographiques et le succès virologique est présentée dans les tableaux 20. En analyse univariée, le sexe, la relation qui lie l'enfant à la personne en charge de ses soins, l'accès à l'eau courante au domicile, la présence d'un réfrigérateur au domicile étaient associés au succès virologique au seuil de 25%. Le tableau 20 présente les résultats de cette analyse.

Tableau 20: Caractéristiques sociodémographiques et succès virologique après 12 mois de traitement des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique

Caractéristiques	Succès virologique à M12		RC (IC95%)	P
	Oui	Non		
	N=106	N=41		
	Pourcentage	Pourcentage		
Site				
Ouagadougou	34	39	1	0,56
Abidjan	66	61	1,24[0,59-2,62]	
Age des enfants (mois)				
<12	45	39	1	0,46
≥12	55	71	0,77[0,37-1,61]	
Sexe				
Masculin	43	61	1	0,06
Féminin	57	39	2,04[0,97-4,25]	
Principale PCS de l'enfant				
Mère	85	73	1	0,02
Père	6	22	0,22[0,07-0,67]	
Autre personnes	9	5	1,64[0,34-8,03]	
Niveau d'instruction de la PCS				
< au secondaire	75	74	1	0,91
Secondaire ou plus	25	26	0,95[0,40-2,23]	
Eau courante au domicile				
Oui	75	51	1	<0,01
Non	25	49	0,36[0,17-0,76]	
Réfrigérateur au domicile				
Oui	26	15	1	0,13
Non	74	85	0,48[0,18-1,25]	
Statut vital des parents				
Non orphelin	90	95	1	0,30
Orphelin de père et/ou de mère	10	5	2,25[0,48-10,66]	
Structure familiale				
Deux parents	65	73	1	0,37
Un seul parent	35	27	1,44[0,64-3,21]	
Nombre d'enfants vivant dans le foyer				
<2	25	34	1	0,29
≥2	75	66	1,51[0,70-3,30]	

PCS : Personne en charge des soins ; RC : rapport de cotes ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

c. Caractéristiques cliniques, anthropométriques, biologiques à l'inclusion et succès virologique

Le tableau 21 présente les résultats de l'analyse univariée entre les variables cliniques, anthropométriques, immunologiques, virologiques et celles liées au statut vis-à-vis de l'infection par le VIH. Le stade clinique OMS et le gain de lymphocytes T CD4 + en

pourcentage entre la visite d'inclusion et la visite M6, étaient associés au succès virologique au seuil de 25%.

Tableau 21: Caractéristiques cliniques, anthropométriques, biologiques à l'inclusion et succès virologique après 12 mois de traitement des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique.

Caractéristiques	Succès virologique à M12		RC (IC95%)	P
	Oui N=106 Pourcentage	Non N=41 Pourcentage		
Intervention de PTME chez la mère				0,70
Oui	58	39	1	
Non / ne sait pas	42	61	0,56[0,41-1,81]	
TAR en cours chez la mère				0,56
Oui	34	39	1	
Non / ne sait pas	66	61	1,24[0,56-2,62]	
Intervention de PTME postnatale chez l'enfant				0,26
Oui	44	34	1	
Non / ne sait pas	56	66	0,65[0,31-1,37]	
Stade clinique OMS à M0				0,10
Stade 1 et 2	44	29	1	
Stade 3 et 4	56	71	0,52[0,24-1,13]	
Retard pondéral à M0				0,29
Non	48	46	1,71[0,57-5,15]	
Modéré	22	12	0,70[0,32-1,54]	
Sévère	30	42	1,02[0,74-1,41]	
Delta z-score PPA médian (EIQ)	0,5[-0,1 - 1,3]	0,4[-0,4 - 1,3]		0,89
Retard statural à M0				0,78
Non	52	22	1	
Modéré	22	46	0,88[0,34-2,24]	
Sévère	26	32	0,74[0,32-1,72]	
Delta z-score TPA médian (EIQ)	0,3[-0,3 - 0,8]	0,2[-0,4 - 0,8]	1,10[0,81-1,48]	0,57
Retard statural à M0				0,34
Non	69	56	1	
Modéré	18	24	0,60[0,24-1,47]	
Sévère	13	20	0,55[0,20-1,47]	
Delta z-score PPT médian (EIQ)	0,4[-0,5 - 1,3]	0,5[-0,7-1,6]	0,92[0,72-1,19]	0,55
CD4 à M0 médian en % (EIQ)	19,5[13,9 - 25,7]	21,1[13,7 - 21,6]	0,99[0,95-1,03]	0,70
Delta % CD4 M0-M6 (%)				0,02
<10	43	68	1	
≥10	57	32	2,71[1,22-6,01]	
Charge virale				0,62
<6 log 10	40	37	1	
≥6 log 10	60	63	0,83[0,39-1,75]	

PPA : poids pour âge ; PTA : poids pour taille ; TTA : taille pour âge ;

Non : > -2 z-score ; Modéré : ≤ -2 z-score et ≥ -3 z-score ; Sévère : ≤ -3 z-score ;

Absence de déficit : pourcentage de CD4 > 35% ;

Déficit modéré : pourcentage de CD4 ≤ 35% et ≥ 25% ; Déficit sévère : pourcentage de CD4 < 25% ;

Delta z-score = z-score M6 – z-score M0 ; Delta % CD4 M0-M6 = %CD4 M6 -%CD4M0;

RC : rapport de cotes ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

VI.3.5. Identification des facteurs prédictifs du succès virologique

Le tableau 22 présente l'analyse ajustée de régression logistique des facteurs associés au succès virologique à M12. Il conviendrait de faire remarquer que le pourcentage de CD4 à M0 n'était pas associé au succès virologique à M12 en analyse univariée au seuil de 25% mais a été introduit dans le modèle plein comme une variable d'ajustement en prenant en compte le fait que le gain précoce de CD4 entre la visite d'inclusion et la visite M6 dépend des CD4 à l'inclusion.

Dans le modèle plein ajusté sur les variables sociodémographiques, l'observance, le stade clinique, et le statut immunitaire à l'inclusion, puis à M6, seule la relation qui lie l'enfant à la principale personne en charge de ses soins était associée à un succès virologique. Le fait que le père soit la principale personne en charge des soins de l'enfant était associé à un succès virologique réduit de 87% ($p = 0,01$) par rapport à la mère (RC : 0,13 [IC à 95% 0,03-0,56]). Le sexe féminin était associé à un succès virologique deux fois plus important, mais cette association était à la limite de la significativité ($p = 0,05$). L'observance déclarée n'était pas significativement associée et même inversement corrélée.

Après une stratégie d'analyse pas-à-pas descendante, le modèle prédictif final retenait quatre variables informatives du succès virologique après traitement à M12 (Tableau 22) : la personne en charge des soins de l'enfant, l'observance déclarée, le pourcentage de CD4 à M0 et l'évolution du pourcentage de CD4 entre le début du traitement et la visite M6. Les enfants ayant un gain de lymphocytes T CD4 + entre la visite M0 et M6 en pourcentage supérieur ou égale à 10% avait une chance de succès virologique à M12 plus élevée (RC : 3,10 [IC à 95% : 1,19-8,05]) que ceux ayant un gain de lymphocytes T CD4 + entre la visite M0 et M6 en pourcentage inférieur à 10% ajusté sur la relation qui lie l'enfant à la principale personne en charge de ses soins, le pourcentage de CD4 à M0 et l'observance déclarée au seuil de 95%. Le modèle final était adéquat ($p = 0,93$) et sa qualité discriminante était bonne (AUC = 0,73).

Tableau 22 : Facteurs prédictifs du succès virologique des enfants inclus dans la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206, Abidjan, Ouagadougou, Mai 2011-Février 2014. Régression logistique multivariée (N=136).

Caractéristiques	Modèle plein		Modèle prédictif final	
	Rapport de côtes ajusté (IC à 95%)	P	Rapport de côtes ajusté (IC à 95%)	P
Sexe		0,05		
Masculin	1			
Féminin	2,39[0,98-5,83]			
Eau courante à domicile		0,10		
Oui	1			
Non	0,45[0,17-1,16]			
Réfrigérateur au domicile		0,56		
Oui	1			
Non	0,71[0,22-2,24]			
Principal PCS de l'enfant		0,01		<0,01
Mère	1		1	
Père	0,13[0,03-0,56]		0,11[0,03-0,43]	
Autres personnes	1,61[0,26-9,76]		1,21[0,23-6,44]	
Observance déclarée au seuil de 95%		0,10		0,08
Toujours observant de M1-M12	1		1	
Au moins une fois non observant	2,39[0,84-6,77]		2,42[0,90-6,48]	
Stade clinique OMS à M0		0,55		
Stade 1 et 2	1			
Stade 3 et 4	0,75[0,30-1,91]			
CD4 à M0 (%)	0,96[0,91-1,01]	0,18	0,98[0,94-1,03]	0,54
Delta CD4 à M0-M6 (%)		0,11		0,02
<10	1		1	
≥10	2,25[0,81-6,19]		3,10[1,19-8,05]	

PCS : Personne en charge des soins

Normal : > -2 z-score ; Modéré : ≤ -2 z-score et ≥ -3 z-score ; Sévère : ≤ -3 z-score ;

Absence de déficit : pourcentage de CD4 > 35% ;

Déficit modéré : pourcentage de CD4 ≤ 35% et ≥ 25% ;

Déficit sévère : pourcentage de CD4 < 25% ;

Delta % CD4 M0-M6 = (%CD4 M6 - %CD4M0);

RC : rapport de cotes ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Chapitre 7: Discussion générale

VII.1. Synthèse des principaux résultats

Notre étude nous a permis d'étudier l'accès, l'acceptabilité familiale, l'observance, et l'efficacité du traitement antirétroviral précoce basé sur le lopinavir initié avant l'âge de deux ans chez l'enfant infecté dans deux pays d'Afrique de l'Ouest : le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire.

Ainsi en termes d'accès et de faisabilité, nous avons pu évaluer pour la première fois à Ouagadougou, au Burkina Faso, la conformité des infrastructures et du personnel de santé vis-à-vis des standards de l'OMS, des centres de prise en charge de l'infection pédiatrique par le VIH. La construction de la cascade PTME depuis la consultation prénatale jusqu'à l'initiation du traitement antirétroviral, nous a permis de documenter le fait que seulement 40% des femmes enceintes infectées par le VIH recevaient une intervention de PTME et qu'il y avait 71% d'opportunités manquées d'accès au diagnostic pédiatrique précoce du VIH. De plus, la description du système de santé dans ce pays, a permis de mieux comprendre les faiblesses de ce système en matière de dépistage infantile précoce de tous les enfants exposés au VIH, et de leur accès à une thérapie antirétrovirale.

Il nous a également été utile d'apprécier en termes de faisabilité, les connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH, au Burkina Faso. En dépit d'une connaissance générale appréciable des modes de transmission mère-enfant du VIH, des conceptions erronées persistent toujours. Aussi, avons-nous pu constater le niveau de connaissance assez bas de ces parents/tuteurs au sujet de l'importance de pratiquer systématiquement le dépistage infantile précoce du VIH chez les enfants exposés au VIH, même asymptomatiques. Nos résultats nous permettent de mieux comprendre les obstacles au dépistage pédiatrique précoce de l'infection par le VIH et de la prise en charge en Afrique de l'Ouest.

L'étude de la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206 a permis de montrer pour la première fois, la faisabilité dans les conditions réelles de terrain et l'efficacité du traitement pédiatrique antirétroviral précoce au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire. Les enfants ont initié le traitement antirétroviral tardivement à un âge médian de 13 mois et cet âge était statistiquement plus élevé au Burkina Faso qu'en Côte d'Ivoire. En outre, la majorité des enfants étaient malnutris et ont initié le traitement à un stade clinique et immunologique très avancé, à l'origine d'une mortalité initiale élevée. En plus d'un faible accès au traitement antirétroviral précoce, on souligne un faible accès aux interventions de PTME, avec plus de la moitié des enfants inclus qui n'ont pas bénéficié d'une intervention de PTME. Parmi ces enfants traités avant l'âge de deux ans, 72% des enfants étaient en succès virologique après 12 mois de traitement basé sur le lopinavir malgré l'initiation tardive du traitement à un stade clinique et immunologique avancé. Ces résultats sont très encourageants pour promouvoir à large échelle le TAP en Afrique de l'Ouest. La mise en route du TAP chez l'enfant, bien que faisable reste limitée. L'identification précoce des enfants doit être améliorée pour promouvoir un accès universel et optimal au TAP au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire.

Environ deux tiers de personnes en charge des soins des enfants inclus dans l'essai MONOD ont affirmé avoir été toujours observants de M1 à M12 au seuil de bonne observance de 95%. L'observance déclarée au traitement antirétroviral n'est pas apparue comme un facteur prédictif du succès virologique à M12, et au contraire les chances de succès virologique

semblaient plus faibles chez les enfants dont les personnes en charge des soins auraient déclaré être toujours observantes sans que cette association ne soit statistiquement significative. Par contre, un gain précoce de lymphocytes T CD4 + de plus de 10% entre la visite d'inclusion et la visite M6 était prédictif du succès virologique à M12. Enfin la personne en charge des soins de l'enfant jouait un rôle prédictif du succès virologique à M12, les chances de succès virologique étant plus réduites lorsque le père était la principale personne en charge des soins, en comparaison avec la mère.

Ces résultats sont originaux, et les premiers à rapporter la réponse virologique au traitement initié précocement avant l'âge de deux ans chez l'enfant infecté par le VIH dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest.

VII.2. Validité et généralisation des résultats

Notre étude sur l'évaluation des infrastructures et du personnel de santé présentait quelques limites. Premièrement, le manque de certaines informations lié au fait que notre étude reposait partiellement sur une revue des registres des formations sanitaires. Nous n'avons pas pu obtenir toutes les informations détaillées relatives à nos objectifs. Par exemple, il n'a pas été possible de déterminer avec précision la durée des ruptures en réactifs nécessaires à la réalisation des examens essentiels des différents laboratoires. Deuxièmement, il n'a pas été possible d'établir un lien direct entre les données de PTME et les données postnatales, et nous avons par conséquent supposé que chaque femme enceinte infectée par le VIH donnerait naissance à un enfant, sans prendre en compte les naissances gémellaires et les mort-nés. De plus certains enfants dépistés pour le VIH en 2011, ont eu une mère reçue en consultation prénatale en 2010 d'une part, et d'autre part certaines femmes reçues en consultation prénatale en 2011, ont accouché en 2012, et leurs enfants auraient été dépistés ultérieurement, résultant finalement une sorte de compensation permettant une estimation de la PTME et de la couverture du dépistage pédiatrique précoce. L'idéal aurait été de mener une étude de cohorte, ce qui n'était pas faisable et trop coûteux dans notre contexte. Nous considérons nos approximations comme acceptables pour mesurer la cascade d'accès au dépistage pédiatrique précoce. Troisièmement, la conformité des hôpitaux a été appréciée par rapport aux standards de l'OMS, très appropriés pour les hôpitaux de district (102). Cependant, ces standards n'étaient pas des outils très adéquats pour juger de la conformité des CHU où les standards devraient se situer à un niveau plus élevé.

Dans l'étude sur les connaissances, attitudes et pratiques, on aurait pu considérer un cinquième groupe de parents/tuteurs d'enfants exposés à l'infection par le VIH mais confirmé négatif, dans l'échantillon, pour enrichir notre compréhension des connaissances attitudes et pratiques à Ouagadougou, mais cela n'était pas possible dans le cas de notre schéma d'étude transversale au moment des visites dans les services de soins pédiatriques.

Notre étude sur l'acceptabilité de l'inclusion dans la cohorte MONOD montre que le taux de refus estimé à 12% est assez important. Cependant, il ne porte pas exclusivement sur l'acceptabilité du TAP, mais aussi sur celle d'être inclus dans un projet de recherche, nécessitant dans ce cas le consentement des deux parents ou tuteurs. Ces refus étaient ici les marqueurs d'une crainte de la stigmatisation liée au VIH, plus qu'un refus du TAP.

L'étude sur l'observance et l'efficacité virologique reposait sur la cohorte initiale de l'essai MONOD ANRS 12206 et nous n'avons pas eu une taille suffisante pour obtenir la puissance souhaitée de 80%. Notons toutefois que le recrutement de la cohorte MONOD a été réalisé dans des conditions politiques difficiles ayant nécessité des moyens financiers conséquents et

l'implication forte d'une équipe pluridisciplinaire en association avec les différents programmes de lutte contre le VIH. Un effort particulier a été mis sur la qualité du suivi de la cohorte et du recueil pour pallier à la taille limitée de l'échantillon. Ainsi, après 12 mois de suivi, seuls 1% (2) des enfants étaient perdus de vue ou avaient abandonné le suivi, ce qui est considéré comme un suivi de très bonne qualité.

Certaines variables de notre étude avaient un nombre important (>10%) de données manquantes (données sur le dépistage, le statut VIH et le traitement antirétroviral du père) mais concernaient finalement un nombre limité de variables. De plus, nous n'avons pas trouvé de différence entre la proportion de succès virologique chez les sujets qui avaient des données manquantes comparés à ceux qui n'en avaient pas, limitant de ce fait le potentiel biais de sélection induit. Les variables princeps avaient au contraire peu de données manquantes (< 5%), notamment les données immunologiques. Les rares données manquantes enregistrées au niveau de ces variables princeps étaient liées à des problèmes techniques des laboratoires d'analyse. Nous avons alors fait l'hypothèse que ces données étaient manquantes du fait du hasard et nous avons réalisé notre analyse sur les données disponibles.

Compte-tenu de la localisation géographique et de la situation urbaine des centres de prise en charge de l'essai MONOD ANRS 12206, notre population d'étude ne serait pas représentative de tous les enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest, notamment de ceux qui résident en milieu rural et qui n'ont pas le même accès au dépistage précoce de l'infection par le VIH, et au traitement antirétroviral. Dans ces populations vivant en milieu rural, le retard de prise en charge serait vraisemblablement encore plus important que dans notre étude.

Nous n'avons pas noté de différence d'observance déclarée entre les enfants en succès à M12 et ceux qui ont présenté un échec. Une des limites importantes est un biais d'information lié au questionnaire sur les prises de traitement manquées des quatre jours précédant la visite. Ce questionnaire devait normalement être administré par les assistantes sociales du projet, pour réduire la survenue de ce biais mais cela ne semble pas avoir été totalement suivi. Cet outil pourrait être à l'origine de biais de désirabilité sociale entraînant ainsi une erreur de classement des enfants. Ce biais aurait pu être minimisé si le questionnaire d'évaluation de l'observance était administré par une personne étrangère au corps médical, ce qui n'aurait peut-être pas été complètement respecté dans la conduite de l'étude. Comme dans une étude conduite en Afrique du Sud (107), nous concluons que cet outil ne serait pas approprié. En confrontant nos données du succès virologique avec l'équipe, il semble que les cas d'échec virologique étaient bien identifiés par l'équipe sur les critères de suivi dans la cohorte. On n'aurait pu également utiliser une deuxième méthode d'évaluation de l'observance en couplant le questionnaire à l'observance des rendez-vous de suivi médical. Cependant, nous n'avons pas pu encore évaluer cette méthode car les données de relances des visites manquées n'étaient pas disponibles dans la base de données au moment de l'analyse. Un autre élément permettant de parfaire l'appréciation de notre outil de mesure de l'observance serait de réaliser une étude des résistances des sujets en échec virologique afin de déceler les résistances transmises par les mères. Les résultats complets de ces tests de résistance sont en attente.

Malgré ces limites, notre travail présente plusieurs points forts. En effet, elle nous a permis de comprendre dans une certaine mesure le diagramme de flux de la cascade PTME et les connaissances, attitudes et pratiques, aux différentes étapes de la cascade pédiatrique de prise en charge de l'infection par le VIH. En outre, nous avons pu apprécier la faisabilité et identifier les facteurs prédictifs du succès virologique à M12. Contrairement à la majorité des

études sur l'observance, nous avons étudié l'observance de façon cumulée dans le temps et mesuré son impact sur le succès virologique dans une étude de cohorte prospective multicentrique avec une durée de suivi longue de 12 mois après l'initiation du traitement pédiatrique antirétroviral.

VII.3. Mise en perspectives des résultats

Notre étude sur l'accès au diagnostic et au TAP nous a permis d'identifier les principaux défis à surmonter au Burkina Faso. Une étude conduite au Burkina Faso, au Ghana et en Côte d'Ivoire, de 2010 à 2011 a montré des résultats similaires quant à l'insuffisance d'accès à la prophylaxie administrée dans le cadre de la PTME (104). Les opportunités manquées étaient si importantes qu'il était difficile d'assurer une couverture additionnelle en intervention PTME du couple mère-enfant estimée 59% et d'offrir aux enfants exposés au VIH un diagnostic précoce, estimé à 71%. Nous supposons que cette insuffisance devrait être plus importante au niveau national car le système de santé national est beaucoup plus complexe avec sa composante rurale encore moins couverte en infrastructures et en ressources humaines qualifiées.

Les opportunités manquées de diagnostic et de prise en charge pédiatrique précoce, pourraient être expliquées par certains facteurs. Premièrement, le niveau de connaissance des communautés sur les mesures de prévention du VIH et de prise en charge pourrait être incriminé. En effet, notre étude sur les connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH aurait révélé qu'une proportion importante ne trouvait pas nécessaire de procéder au diagnostic précoce de leurs enfants si ceux-ci n'étaient pas symptomatiques. De plus le faible niveau d'instruction au Burkina Faso, où seulement 20,1% de la population (108) avait atteint le niveau secondaire en 2008/2009, pourrait expliquer le besoin d'efforts supplémentaires pour faire comprendre le bien-fondé de l'utilisation des services de PTME.

Deuxièmement, notre étude a souligné le manque d'agents de santé qualifiés pour couvrir les besoins. A la visite postnatale effectuée à la sixième semaine, par exemple, les prélèvements sur DBS seraient programmés un seul jour fixe dans le mois, à cause du manque de personnel formé pour effectuer ces tâches. Par conséquent, toutes les mères qui souhaiteraient faire dépister leurs nourrissons devraient obligatoirement respecter ce rendez-vous, ce qui conduirait sans doute à des perdus de vue liés à cette offre de service inapproprié. Une formation supplémentaire des agents déjà présents permettrait d'améliorer l'organisation, l'accessibilité et la disponibilité des services de santé (109-111).

Notre étude sur les connaissances, attitudes et pratiques a également permis de déceler aussi certaines mauvaises pratiques du personnel, telle que la pratique du dépistage pédiatrique sans le consentement préalable des parents, traduisant probablement une insuffisance dans la formation/recyclage de ces agents.

Troisièmement, l'inaccessibilité des services de diagnostic pédiatrique précoce pourrait être liée à l'organisation du circuit des prélèvements au sein du système de santé. En effet le fait d'inviter les mères fréquentant les CSPS à passer forcément par le siège de leurs districts sanitaires afin que leurs DBS soient finalement acheminés dans un laboratoire de référence situé dans les CHU le plus souvent, pourrait être source de déperdition. Une simplification du circuit pourrait améliorer la cascade PTME. Il serait par exemple plus efficace de réaliser les DBS dans les CSPS et de les acheminer directement dans les laboratoires de référence, en faisant bien entendu un feed-back au siège du district sanitaire de responsabilité.

Cette insuffisance d'accès a été soulignée également en Côte d'Ivoire, où on a enregistré une faible couverture en diagnostic pédiatrique précoce, favorisée par la guerre civile, avec seulement 24% d'enfants exposés au VIH qui ont pu réaliser leur dépistage précoce en 2010 (112). Toujours en comparaison, une étude de la République Démocratique du Congo a rapporté une couverture du dépistage PCR ADN de routine de 32,2%, sans toutefois donner de précisions sur la tranche d'âge des enfants dépistés (113).

Pareillement, la faible couverture PTME pourrait trouver aussi une explication dans l'organisation du système de santé. Quand une femme enceinte se présente en consultation prénatale, elle est dépistée pour le VIH et en cas de résultat positif, elle est référée au centre de référence du district sanitaire pour y subir des examens de laboratoire comme la numération des CD4, et pour rencontrer un médecin qui lui fera une prescription appropriée. Nous posons l'hypothèse, sans que cela ne soit documenté, que ce circuit pourrait être à l'origine de perdus de vue car certaines femmes enceintes n'effectueraient pas le déplacement au centre de référence du district. Cela pourrait expliquer le fait que l'on ait une bonne couverture en consultation prénatale, avec une couverture très insuffisante en PTME. Il est certain que les nouvelles recommandations préconisant un traitement universel à toutes les femmes enceintes quel que soit leur niveau de CD4, simplifiera considérablement ce processus (23).

En outre, Somé et *al.* ont souligné dans une étude antérieure réalisée dans la région de Ouagadougou, quelques facteurs qui pourraient influencer les résultats des services rendus par les centres de PTME : rupture de consommables, insuffisance dans le respect de la confidentialité au niveau du conseil pour le dépistage, insuffisance de formation des agents de santé (114).

Quatrièmement, il y aurait également les défis liés aux services des laboratoires qui doivent offrir des examens de routine dans un contexte de prévalence du VIH assez basse, conduisant à des ruptures fréquentes en réactifs. Thairu et *al.* ont confirmé nos résultats au sujet de la gestion de la maintenance et des réactifs, dans leur étude au Burkina Faso et au Zimbabwe (115). Un des freins fréquemment évoqué à l'expansion du dépistage infantile précoce, était le coût élevé des réactifs de laboratoire.

En somme, les obstacles substantiels à la couverture insuffisante de la cascade PTME et du diagnostic pédiatrique précoce seraient liés à une insuffisance en personnel qualifié et en infrastructures essentielles. Une revue de la littérature a rapporté que même si on avait une couverture élevée de chaque étape de la cascade, près de la moitié des enfants ne termineraient pas avec succès cette cascade cumulée jusqu'au diagnostic final (86).

Notons qu'appliquer la stratégie mise en œuvre dans le KwaZulu-Natal pourrait améliorer le diagnostic infantile précoce. En effet, en plus de former le personnel en contact avec les mères et les enfants, ils ont mené des campagnes visant à améliorer le dépistage de routine du VIH, le dépistage durant les vaccinations, au cours des soins chez les tuberculeux, malnutris et chez tous les enfants admis en hospitalisation (116). Cependant, comme au Burkina Faso la prévalence du VIH est plus basse que celle de l'Afrique du Sud, il serait plus efficace de commencer le dépistage des enfants en faisant un premier tri à l'aide des tests rapides. Ceux qui seraient positifs à ces tests pourraient subir ultérieurement le dépistage PCR ADN.

En ce qui concerne l'accès au TAP enregistré au cours de notre étude, nos résultats semblent meilleurs à ceux rapportés par une étude réalisée en Ethiopie, où 8,4% des enfants dépistés positifs ont eu accès au traitement antirétroviral (117). Nos résultats meilleurs pourraient

s'expliquer par le fait que nous avons mis en place un réseau dans le cadre du projet MONOD pour améliorer la couverture thérapeutique antirétrovirale au-delà du diagnostic pédiatrique précoce.

L'accès aux médicaments essentiels était jugé bon dans notre étude, mais nous avons souligné toutefois le fait que la plupart des molécules nécessaires aux soins des maladies opportunistes n'étaient pas gratuits. Il a été rapporté que le fait de devoir payer pour le traitement et les examens de laboratoire était source de déperdition pour les patients (118).

L'étude de la conformité des infrastructures a révélé des insuffisances dans la gestion des déchets, mais on pourrait noter que ces insuffisances n'affectaient véritablement pas la cascade de PTME. Cependant et comme déjà souligné, la non-conformité des laboratoires impacterait véritablement l'attrition rapportée au niveau du dépistage pédiatrique précoce. La conformité des pharmacies était bonne et les opportunités manquées de traitement antirétroviral pourraient être associées à des déficits de communication, de problèmes liés au circuit de dépistage et de prise en charge des femmes enceintes, infectées par le VIH.

Si nous considérons notre étude de cohorte MONOD ANRS 12206, il en ressort une bonne rétention des enfants à M12 atteignant 93% (145 /156), en prenant en compte la cohorte dans son entièreté. La mortalité est ici élevée, précoce et elle est entièrement liée au VIH. Ceci a déjà été rapporté dans les études sur le traitement des enfants (18, 119).

La majorité des enfants ont débuté le traitement antirétroviral à 13 mois en médiane, bien au-dessus d'un an, limite d'âge décrite par l'étude CHER où la mortalité était la plus élevée (18). Malgré le processus de référencement des enfants mis en place pour le recrutement dans l'essai MONOD, l'initiation du traitement antirétroviral reste tardive, surtout au Burkina Faso. Pourtant, l'essai MONOD visait à initier le traitement antirétroviral le plus tôt possible (à partir de 12 semaines) chez les enfants infectés par le VIH et référés. Mais nos résultats montrent que plus de la moitié des enfants ont débuté le traitement après leur premier anniversaire en dépit de efforts consentis. Le fait que les enfants du Burkina Faso étaient plus âgés à l'initiation du traitement que ceux de la Côte d'Ivoire pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des enfants inclus à Ouagadougou aient été recrutés dans des centres hospitaliers universitaires, au décours de maladies, ce qui aurait motivé le personnel soignant à les dépister. Le lien plus étroit entre les services de PTME et ceux du dépistage précoce de l'infection par le VIH à Abidjan qu'à Ouagadougou pourrait expliquer également cette différence. En effet, la Formation Sanitaire Urbaine d'Abobo Avocatier qui est un des centres de prise en charge du projet MONOD, abrite un projet de la PTME. Notre étude met en évidence le lien important entre le service de la PTME et celui chargé du dépistage précoce. Ce lien est crucial et doit être renforcé afin d'identifier précocement les enfants infectés par le VIH et d'initier leur traitement antirétroviral (120).

En outre, on remarque que plus des trois quarts des enfants présentaient un déficit sévère en CD4 à l'initiation du traitement antirétroviral. Dans deux études conduites en Afrique du Sud, le pourcentage d'immunodépression était respectivement de 66,0% et 78,0% à l'initiation du traitement antirétroviral et ces études ont montré une mortalité précoce élevée dans cette population d'enfants immunodéprimés, la plupart survenant avant l'âge d'un an (18).

Plus du tiers des enfants inclus dans notre étude présentaient un retard pondéral sévère. Le retard pondéral était significativement plus important au Burkina Faso qu'en Côte d'Ivoire à l'instar du stade clinique et du statut d'immunodéficience. Cette différence serait liée à un accès plus tardif au traitement à Ouagadougou, comparé à Abidjan, situation résultante du

retard dans le diagnostic de l'infection par le VIH. En effet, nous rappelons que la plupart des enfants inclus au Burkina Faso ont été recrutés dans les structures hospitalières au décours d'une maladie. Plusieurs études ont montré une association entre l'infection à VIH et la malnutrition. Ainsi, une revue de la littérature entre 2004 et 2009, a rapporté que dans la plupart des études observationnelles les enfants avaient un z-score poids pour âge assez faible (121). La malnutrition étant fortement associée à l'infection par le VIH en Afrique, une supplémentation alimentaire chez les enfants pourrait améliorer leur prise en charge.

En dépit de l'initiation tardive du traitement antirétroviral, nous avons enregistré une bonne réponse clinique et immunologique précoce avec une proportion importante d'enfants qui sont passés d'un statut de malnutrition modérée ou sévère à un statut normal, et une augmentation du pourcentage médian de lymphocytes T CD4+ de 10% entre l'inclusion et la visite M6. Ces résultats sont identiques à ceux d'une autre étude réalisée au Kenya par Walmalwa et *al.* (73).

Plus de 90% des personnes en charge des soins des enfants ont déclaré une observance supérieure à 90% tout au long de l'étude. Ce fort taux d'observance déclaré, a été décrit dans d'autres études réalisées en Afrique dans des familles d'enfants ayant utilisé le questionnaire rapporté sur le nombre de prises manquées les jours précédents la visite (60, 122-123), ce qui contraste avec les taux d'observance plus faibles de l'ordre de 80% (124) rapportés dans les pays développés. Cette forte proportion d'observance déclarée pourrait s'expliquer par le fait les soins infantiles soient tributaires des parents ou des tuteurs, et que ces derniers auraient tendance à surestimer l'observance (125) en raison d'un biais de désirabilité sociale. Cette surestimation est probablement importante dans notre étude à cause du fait que les questionnaires pour l'évaluation de l'observance aient été administrés par les infirmières de l'essai qui sont également en charge de l'éducation thérapeutique, ce qui n'était pas prévu par le protocole initial. En effet, le protocole de l'essai recommandait que le questionnaire d'évaluation de l'observance soit administré par les assistantes sociales qui ne sont pas directement impliquées dans la prise en charge médicale, ce qui aurait probablement permis de minimiser ce biais de désirabilité sociale. Nous retiendrons que cette mesure ne serait pas prédictive du succès virologique à M12.

Malgré un accès au traitement antirétroviral après 13 mois d'âge en médiane, près de trois-quarts des enfants de notre cohorte étaient en succès virologique après 12 mois de traitement. Ce taux de succès est similaire à ceux d'autres études réalisées dans les pays en développement (73, 126-127) et dans les pays développés (128). Nous avons également rapporté que l'accès à l'eau courante à domicile était associé au succès virologique à M12 en analyse univariable. Cependant, cette variable n'était pas prédictive du succès virologique dans l'analyse ajustée. L'accès à l'eau courante à domicile constituerait un des reflets des conditions sociales et économiques des familles. Le niveau socio-économique a déjà été identifié comme facteur prédictif de la bonne observance et donc du succès virologique chez des sujets naïfs de tout traitement antirétroviral (61).

L'observance déclarée mesurée par questionnaire sur le nombre de prises manquées les jours précédant la visite n'était pas prédictif du succès virologique. Ce résultat confirme les résultats d'études antérieures (73, 107, 129-131) et s'explique par la qualité de l'outil de mesure de l'observance au traitement antirétroviral. Les chances de succès virologique semblaient paradoxalement plus faibles chez les enfants dont les personnes en charge des soins auraient déclaré être toujours observantes. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que ce sont les personnes en charge des soins qui étaient les moins observantes qui auraient affirmé toujours bien administrer le traitement. En dehors du fait que nos résultats d'analyse

pourraient être le fait du hasard, car non significatifs, nous posons aussi l'hypothèse que le manque d'observance enregistré chez ceux qui auraient été classés « Jamais observant », n'aurait pas été assez important pour affecter le succès virologique. En effet, nous rappelons que les sujets recevaient un traitement antirétroviral à base de lopinavir/ritonavir, molécule reconnue puissante et à forte barrière génétique (81).

Des études ont montré que les outils de mesures de l'observance (subjectifs et objectifs) surestiment la mesure de l'observance comparés au monitoring électronique de l'observance (59). Cependant le monitoring électronique reste difficilement accessible en Afrique en raison de son coût élevé et ne permettrait pas non plus de confirmer que le médicament ait été bien ingéré. Notre étude met ainsi en évidence le défi que représente le monitoring de l'observance en absence de « gold standard » et dans les conditions de ressources limitées. Le monitoring de la charge virale serait un bon outil de mesure de l'adhésion au traitement antirétroviral mais devrait être associé à l'étude des résistances, ce qui pose des problèmes dans un contexte de ressources limitées. Une recherche d'outils alternatifs est indispensable à un monitoring adéquat de l'observance pour permettre d'adapter l'éducation thérapeutique des familles.

Dans notre étude les mères étaient le plus souvent les personnes en charge des soins de l'enfant. Lorsque la mère était la principale personne en charge des soins de l'enfant, les chances de succès du traitement étaient significativement plus élevées comparativement au père. Cette différence pourrait se justifier par le fait que les mères seraient plus motivées pour la prise en charge de leurs enfants (125). Ce résultat démontre que la mère joue un rôle prépondérant dans la santé de l'enfant en général et particulièrement dans la prise en charge pédiatrique de l'infection par le VIH en Afrique de l'Ouest. On devrait donc traiter les mères infectées par le VIH afin qu'elles soient en bonne santé et qu'elles puissent prendre en charge leurs enfants. Il est aussi important de renforcer le suivi chez les enfants qui sont à la charge principalement de leur père pour renforcer l'éducation thérapeutique. Dans le même ordre d'idées, certaines études auraient même rapporté que les pères seraient plus réticents à réaliser leur propre dépistage au VIH, et donc devraient être une cible privilégiée dans la mesure où ils pourraient soutenir grandement leurs épouses (132) (133).

Nous avons également montré qu'un gain médian du pourcentage de lymphocytes T CD4+ de 10% après six mois de traitement était prédictif du succès virologique à M12. A notre connaissance aucune autre étude n'a rapporté auparavant le rôle de cet indicateur dans la prédiction du succès virologique chez les enfants. La restitution immunologique à M6 pourrait donc être utilisée comme un indicateur précoce du succès du traitement antirétroviral surtout dans les conditions de prise en charge en Afrique où la charge virale ne serait toujours pas disponible.

VII.4. Conclusion générale

Notre travail de thèse s'est déroulé dans deux pays d'Afrique de l'Ouest où nous avons pu étudier l'accès, l'acceptabilité, la faisabilité, l'observance, l'efficacité du traitement antirétroviral précoce et ses déterminants dans des conditions opérationnelles de prise en charge au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire.

En dépit d'une bonne couverture générale en consultation prénatale, la cascade de prévention de la transmission mère-enfant du VIH, incluant le diagnostic pédiatrique précoce, a révélé qu'il existe encore beaucoup d'opportunités manquées de prise en charge de l'infection pédiatrique. En effet, seulement 41% des femmes enceintes bénéficieraient d'intervention de PTME, et 29% d'enfants exposés, d'un diagnostic pédiatrique précoce au Burkina Faso.

L'étude des connaissances, attitudes et pratiques des parents/tuteurs d'enfants infectés par le VIH a permis de constater que malgré une connaissance appréciable de l'infection pédiatrique du VIH, il persisterait des conceptions erronées expliquant la faible acceptabilité du dépistage systématique de l'enfant alors qu'il est encore asymptomatique.

Grâce à la cohorte MONOD ANRS 12206 d'enfants traités par antirétroviraux avant l'âge de deux ans, nous avons pu apprécier l'acceptabilité, la faisabilité et l'efficacité du traitement de première ligne dans les conditions réelles en Afrique. Malgré l'initialisation du traitement antirétroviral à un âge médian de 13 mois, la proportion de succès virologique après 12 mois de traitement antirétroviral était de 72%, ce qui est comparable à celle d'autres études réalisées dans les pays en développement et dans les pays développés. Nous avons montré que l'observance mesurée par le questionnaire sur le nombre de prises manquées les quatre jours précédant la visite, n'était pas prédictif du succès virologique à M12. Par contre, le fait d'être pris en charge principalement par la mère, et d'avoir un gain médian en pourcentage de lymphocytes T CD4+ supérieur ou égale à 10% entre l'initiation du traitement antirétroviral et la visite M6, prédisait le succès virologique à M12.

Nos résultats soulignent le défi que représente un accès plus précoce au traitement antirétroviral, susceptible d'améliorer le succès virologique. Ils rappellent également le rôle prépondérant des mères dans la prise en charge des enfants en Afrique de l'Ouest. Il serait urgent d'impliquer les pères dans la prise en charge des enfants infectés par le VIH, ce qui permettra d'améliorer la santé de ces enfants.

La prise en charge antirétrovirale précoce de l'enfant de moins de deux ans infecté par le VIH est faisable dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest. L'identification précoce des enfants doit être améliorée pour promouvoir un accès universel au TAP. Il conviendrait aussi de mener un effort particulier de santé publique pour améliorer la couverture des interventions de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant en amont, afin de réduire le nombre de cas. Améliorer la couverture du dépistage précoce des enfants exposés au VIH afin de traiter précocement les enfants infectés par le VIH pour prévenir la mortalité liée à une prise en charge trop tardive des enfants infectés par le VIH, serait aussi crucial. Une approche de prise en charge familiale incluant les parents devrait être privilégiée.

VII.5. Recommandations

VII.5.1. Pour la recherche

- Explorer d'autres outils plus simples et objectifs pour mesurer l'observance en routine, sa mesure par le questionnaire n'étant pas un outil valide de monitoring dans notre contexte.
- Utiliser éventuellement la restitution immunitaire comme facteur prédictif du succès virologique.
- Renforcer l'observance au traitement antirétroviral lorsque le père assure la prise en charge de l'enfant afin d'obtenir une meilleure réponse virologique.

VII.5.2. Pour la prise en charge pédiatrique

- Renforcer les politiques de sensibilisation pour accroître l'adhésion des populations et plus particulièrement des personnels de santé et des femmes enceintes au dépistage de l'infection à VIH.
- Renforcer la formation du personnel de santé dans le dépistage infantile précoce et la prise en charge des enfants infectés par le VIH.
- Renforcer le plateau technique des centres de prise en charge en matériel permettant le dépistage précoce de l'infection par le VIH chez l'enfant.
- Simplifier les circuits de prise en charge de l'infection par le VIH afin de limiter les perdus de vue.
- Mettre en place des stratégies actives pour dépister précocement les enfants exposés à l'infection à VIH dont les mères auraient été dépistées en prénatal, tout en préservant la confidentialité.
- Renforcer les liens entre les services de PTME et de VIH pédiatriques, en assurant une prise en charge globale des mères infectées par le VIH : accès au traitement antirétroviral, alimentation de l'enfant, conditions socio-économiques, etc.
- Impliquer le père dans la prise en charge de l'enfant et faciliter la communication au sein du couple autour de l'infection par le VIH.
- Lutter contre la stigmatisation au niveau communautaire et du personnel de santé.

Références

1. Gulliford M, Figueroa-Munoz J, Morgan M, Hughes D, Gibson B, Beech R, et al. What does 'access to health care' mean? *J Health Serv Res Policy*. 2002 Jul;7(3):186-8.
2. Dabis F, Desenclos J-C. *Epidémiologie de terrain - Méthodes et applications*. Eurotext JL, editor. London, United Kingdom. 2012.
3. Bourrillon A. *Pédiatrie*. 6e ed. Paris, France: Elsevier-Masson; 2011.
4. WHO. *Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH - Recommandations pour un approche de santé publique*
Genève, Suisse. 2013 [cited 2015 Feb 12]; Available from:
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/101196/1/9789242505726_fre.pdf?ua=1.
5. Ancelle T. *Statistique - Epidémiologie*. 3e ed. Maloine, editor. Paris, France 2012.
6. Center for Disease Control and Prevention. *First report of AIDS*. *MMWR* June 1, 2001 / Vol. 50 / No. 21. Atlanta, USA. 2001 [cited 2015 Jan 22]; Available from:
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5021.pdf>.
7. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.
8. UNAIDS. *Facts and sheet 2014* [cited 2015 Jan 14]; Available from:
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf.
9. UNAIDS. *Fact sheet - 2014 global statistics*. 2015 [cited 2015 Nov 13]; Available from:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150714_FS_MDG6_Report_en.pdf.
10. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004 Oct 2-8;364(9441):1236-43.
11. Harambat J, Fassinou P, Becquet R, Toure P, Rouet F, Dabis F, et al. 18-month occurrence of severe events among early diagnosed HIV-infected children before antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire: a cohort study. *BMC Public Health*. 2008;8:169.
12. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jun;23(6):536-43.
13. Chintu C, Dupont HL, Kaile T, Mahmoud M, Marani S, Baboo KS, et al. Human immunodeficiency virus-associated diarrhea and wasting in Zambia: selected risk factors and clinical associations. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Jul;59(1):38-41.

14. Rouet F, Sakarovitch C, Msellati P, Elenga N, Montcho C, Viho I, et al. *Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. Pediatrics.* 2003 Oct;112(4):e289.
15. Walenda C, Kouakoussui A, Rouet F, Wemin L, Anaky MF, Msellati P. *Morbidity in HIV-1-Infected children treated or not treated with highly active antiretroviral therapy (HAART), Abidjan, Cote d'Ivoire, 2000-04. J Trop Pediatr.* 2009 Jun;55(3):170-6.
16. Becher H, Kynast-Wolf G, Sie A, Ndugwa R, Ramroth H, Kouyate B, et al. *Patterns of malaria: cause-specific and all-cause mortality in a malaria-endemic area of west Africa. Am J Trop Med Hyg.* 2008 Jan;78(1):106-13.
17. Dunn D. *Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet.* 2003 Nov 15;362(9396):1605-11.
18. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. *Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
19. WHO. *Report to the WHO technical reference group, paediatric HIV/ART care guideline group meeting. Geneva, Switzerland 2008.*
20. WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach - 2010 revision. 2010; 206]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf.*
21. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. *Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. AIDS.* 2014 Mar;28 Suppl 2:S137-46.
22. WHO. *Consolidated guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection - Summary of key features and recommendations. Geneva, Switzerland. 2013 [cited 2015 Jan 20]; Available from: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85322/1/WHO_HIV_2013.7_eng.pdf?ua=1.*
23. WHO. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva 2015 [cited 2015 Oct 11]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf.*
24. Sherr L, Cluver L, Tomlinson M, Coovadia H. *Defeating AIDS but missing children. Lancet.* 2015 Sep 12;386(9998):1035.
25. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. *Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. Pediatr Infect Dis J.* 1995 May;14(5):382-7.
26. McIntosh K, FitzGerald G, Pitt J, Bremer JW, Hillyer GV, Landesman S, et al. *A comparison of peripheral blood coculture versus 18- or 24-month serology in the diagnosis of human immunodeficiency virus infection in the offspring of infected mothers. Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis.* 1998 Aug;178(2):560-3.

27. *Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. Lancet. 1991 Feb 2;337(8736):253-60.*
28. *Sutthent R, Gaudart N, Chokpaibulkit K, Tanliang N, Kanoksinsombath C, Chaisilwatana P. p24 Antigen detection assay modified with a booster step for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection. J Clin Microbiol. 2003 Mar;41(3):1016-22.*
29. *Patton JC, Sherman GG, Coovadia AH, Stevens WS, Meyers TM. Ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay modified for use on dried whole-blood spots as a reliable, affordable test for infant diagnosis. Clin Vaccine Immunol. 2006 Jan;13(1):152-5.*
30. *De Baets AJ, Edidi BS, Kasali MJ, Beelaert G, Schrooten W, Litzroth A, et al. Pediatric human immunodeficiency virus screening in an African district hospital. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Jan;12(1):86-92.*
31. *Fischer A, Lejczak C, Lambert C, Servais J, Makombe N, Rusine J, et al. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda. J Clin Microbiol. 2004 Jan;42(1):16-20.*
32. *Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS. 1995 Sep;9(9):F7-11.*
33. *Desire N, Dehee A, Schneider V, Jacomet C, Goujon C, Girard PM, et al. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. J Clin Microbiol. 2001 Apr;39(4):1303-10.*
34. *Sherman GG, Stevens G, Jones SA, Horsfield P, Stevens WS. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Apr 15;38(5):615-7.*
35. *Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, Moye J, Jr., Fowler MG, Meyer WA, 3rd, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Dec 15;34(5):512-9.*
36. *Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, Lee F, Vink P, Abrams E, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Feb 1;32(2):192-5.*
37. *Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanparapar N, Mock PA, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Aug 15;24(5):401-7.*
38. *Garrido C, Zahonero N, Corral A, Arredondo M, Soriano V, de Mendoza C. Correlation between human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA measurements*

obtained with dried blood spots and those obtained with plasma by use of Nuclisens EasyQ HIV-1 and Abbott RealTime HIV load tests. J Clin Microbiol. 2009 Apr;47(4):1031-6.

39. Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. *Pediatr Infect Dis J. 2004 Feb;23(2):173-6.*

40. Zijenah LS, Tobaiwa O, Rusakaniko S, Nathoo KJ, Nhembe M, Matibe P, et al. Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C HIV-1 infection in infants under the age of 2 years. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Aug 1;39(4):391-4.*

41. Ribas SG, Ondoa P, Schupbach J, van der Groen G, Fransen K. Performance of a quantitative human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay on various HIV-1 subtypes for the follow-up of human immunodeficiency type 1 seropositive individuals. *J Virol Methods. 2003 Oct;113(1):29-34.*

42. Knuchel MC, Jullu B, Shah C, Tomasik Z, Stoeckle MP, Speck RF, et al. Adaptation of the ultrasensitive HIV-1 p24 antigen assay to dried blood spot testing. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Mar 1;44(3):247-53.*

43. WHO. *Recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children* Geneva, Switzerland 2010 [cited 2015 Jan 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/whohivch/pdf/>.

44. WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach - 2010 revision.* 2010 [cited 2015 Jan 22]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf.

45. Rakusan TA, Parrott RH, Sever JL. Limitations in the laboratory diagnosis of vertically acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr. 1991;4(2):116-21.*

46. Yapo V, d'Aquin Toni T, Desmonde S, Amani-Bosse C, Oga M, Lenaud S, et al. Evaluation of dried blood spot diagnosis using HIV1-DNA and HIV1-RNA Biocentric assays in infants in Abidjan, Cote d'Ivoire. *The Pedi-Test DBS ANRS 12183 Study. J Virol Methods. 2013 Nov;193(2):439-45.*

47. UNICEF. *Towards an AIDS-free generation Children and AIDS; Sixth Stocktaking Report, 2013.* [Report] New York, USA, 2013 [updated Nov 2013; cited 2014 Jul 08]; Available from: http://www.childrenandaids.org/files/str6_full_report_29-11-2013.pdf.

48. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS. 2012 Nov 28;26(18):2361-73.*

49. Ndongki C, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Amani-Bosse C, Menan H, et al. Universal HIV screening at postnatal points of care: which public health approach for early infant diagnosis in Cote d'Ivoire? *PLoS One. 2013;8(8):e67996.*

50. Leroy V, Brou H, Oga M, Yapo V, Bosse-Amani C, Dago-Akribi H, editors. *Family acceptability of pediatric HIV counseling and testing offered routinely during postnatal care for children under 6 months of age, in 2008, Abidjan, Côte d'Ivoire. The Project PEDI-TEST ANRS 12165. International AIDS Conference; 2009 July 19-23; Cape Town, South Africa.*
51. Braun M, Kabue MM, McCollum ED, Ahmed S, Kim M, Aertker L, et al. *Inadequate coordination of maternal and infant HIV services detrimentally affects early infant diagnosis outcomes in Lilongwe, Malawi. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Apr 15;56(5):e122-8.*
52. European Medicine Agency. *Science Medicines Health - Kaletra - Lopinavir ritonavir. London, UK. 2009 [updated 2015 Jan 30; cited 2015 Feb 04]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf.*
53. European Medicine Agency. *Science Medicines Health - Ziagen - Abacavir. London, UK. 2009 [updated 2014 Jun 06; cited 2015 Feb 04]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000252/WC500050343.pdf.*
54. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, République Française. *Bases de données publique des médicaments - Résumé Caractéristiques du Produit - Retrovir [updated 2015 Jan 30; cited 2015 Feb 05]; Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60524598&typedoc=R#RcpDureeConservation>.*
55. European Medicine Agency. *Science Medicines Health - Sustiva - Efavirenz. London, UK2009 [updated 2015 01/26; cited 2015 Feb 05]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf.*
56. European Medicine Agency. *Science Medicines Health - Epivir - Lamivudine. London, UK2009 [updated 2014 Dec 05 cited 2015 Feb 04]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf.*
57. Bouvenot G, Eschwège E. *Le Médicament. Paris : Cité des Sciences et de l'Industrie Pocket-Sciences; 1994.*
58. MORIN M. *De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales. Dans : L'observance aux traitements contre le VIH/sida - Mesure, déterminants, évolution. ANRS, editor 2001.*
59. Muller AD, Jaspan HB, Myer L, Hunter AL, Harling G, Bekker LG, et al. *Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. AIDS Behav. 2011 Feb;15(2):422-31.*

60. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug;27(8):686-91.
61. Davies MA, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B. Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2008;8:34.
62. Barro M, Some J, Foulongne V, Diasso Y, Zoure E, Hien H, et al. Short-term virological efficacy, immune reconstitution, tolerance, and adherence of once-daily dosing of didanosine, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected African children: ANRS 12103 Burkina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul 1;57 Suppl 1:S44-9.
63. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, et al. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure, and paradoxical income effects. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18505.
64. Navarro J, Perez M, Curran A, Burgos J, Feijoo M, Torrella A, et al. Impact of an Adherence Program to Antiretroviral Treatment on Virologic Response in a Cohort of Multitreated and Poorly Adherent HIV-Infected Patients in Spain. *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Aug 11.
65. Martinez BL, Riordan FA. Novel strategies in the use of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV infection in children. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2:59-67.
66. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):357-66.
67. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Feb 1;62(2):208-19.
68. Arrivé E, Anaki MF, Wemin ML, Diabate B, Rouet F, Salamon R, et al. Assessment of adherence to highly active antiretroviral therapy in a cohort of African HIV-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Dec 1;40(4):498-500.
69. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 2004 Sep 24;18(14):1905-13.
70. Jaspan HB, Berrisford AE, Boulle AM. Two-year outcomes of children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor regimens in a South African pediatric antiretroviral program. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):993-8.
71. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Buonomo E, Guidotti G, Palombi L. Pediatric highly active antiretroviral therapy in Mozambique: an integrated model of care. *Minerva Pediatr*. 2006 Oct;58(5):483-90.

72. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky MF, Kouakoussui A, Rouzioux C, et al. Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens. *AIDS*. 2006 Nov 28;20(18):2315-9.
73. Wamalwa DC, Farquhar C, Obimbo EM, Selig S, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, et al. Early response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected Kenyan children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1;45(3):311-7.
74. Meyers TM, Yotebieng M, Kuhn L, Moultrie H. Antiretroviral therapy responses among children attending a large public clinic in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):974-9.
75. Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, Geddes R, France KH, Dorse GL, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatr*. 2007;7:13.
76. Ruel TD, Kakuru A, Ikilezi G, Mwangwa F, Dorsey G, Rosenthal PJ, et al. Virologic and immunologic outcomes of HIV-infected Ugandan children randomized to lopinavir/ritonavir or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Apr 15;65(5):535-41.
77. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, et al. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1915-27.
78. Cotton MF, Violari A, Otvombe K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1555-63.
79. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Koueta F, Aka A, et al. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jul;34(7):e159-68.
80. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in West-African HIV-infected children. *AIDS*. 2014 Jul 17;28(11):1645-55.
81. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2380-9.
82. WHO. Countries - Burkina Faso - Statistics. 2015 [cited 2015 Mar 03]; Available from: <http://www.who.int/countries/bfa/en/>.
83. WHO. Pays - Côte d'Ivoire - Statistiques. 2015 [cited 2015 Mar 03]; Available from: <http://www.who.int/countries/civ/fr/>.

84. WHO. *Global Health Observatory Data Repository - Burkina Faso statistics summary (2002 - present)*. 2014 [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-BFA>.
85. WHO. *Global Health Observatory Data Repository - Côte d'Ivoire - statistics summary (2002 - present)*. 2014 [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-CIV>.
86. Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. *Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions*. *BMC Med*. 2011;9:59.
87. O'Gorman DA, Nyirenda LJ, Theobald SJ. *Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection: views and perceptions about swallowing nevirapine in rural Lilongwe, Malawi*. *BMC Public Health*. 2010;10:354.
88. Ministère de la Santé Burkina Faso. *Annuaire statistique 2011*. Ouagadougou, Burkina Faso 2012 [cited 2013 May 27]; Available from: http://www.sante.gov.bf/phocadownload/Annuaire_statistique_2011.pdf.
89. *Statistiques mondiales. Afrique de l'Ouest: carte*. 2014 [cited 2015 Feb 16]; Available from: http://www.statistiques-mondiales.com/carte_afrique_ouest.htm.
90. Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso. *Les 13 régions du Burkina Faso*. Ouagadougou, Burkina Faso 2013 [cited 2015 Feb 16]; Available from: http://www.insd.bf/n/images/cartes/carte_burkina.png.
91. Ministère de la Santé Burkina Faso. *Annuaire statistique 2013*. Ouagadougou, Burkina Faso 2014 [cited 2015 Feb 17]; Available from: <http://www.sante.gov.bf/index.php/publications-statistiques/file/409-annuaire-statistique-2013>.
92. Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso. *La région du centre en chiffres*. Ouagadougou, Burkina Faso. 2011 [cited 2014 Aug 04]; Available from: http://www.insd.bf/n/contenu/statistiques_regions/regions_en_chiffres_en_2011/reg_chif_c_2011.pdf.
93. Ministère de la Santé du Burkina Faso. *Annuaire statistique 2010*. Ouagadougou, Burkina Faso. 2011 [cited 2013 Apr 23]; Available from: http://www.sante.gov.bf/images/stories/pdf/annuaire_statistique_sante_2010.pdf.
94. Ministère de l'économie et des finances Burkina Faso. *Enquête Démographique et de Santé et à indicateurs multiples (EDSBF-MICS IV) 2010*. Ouagadougou, Burkina Faso 2011 [cited 2013 Apr 22]; Available from: www.measuredhs.com/pubs/pdf/PR9/PR9.pdf.
95. Ministère de la Santé, Comité Ministériel de Lutte contre le SIDA Burkina Faso. *Normes et protocoles de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso*. 3ème ed. Ouagadougou, Burkina Faso 2008.

96. *Nation online. Administrative map of Cote d'Ivoire (Ivory Coast). 2014 [cited 2015 Mar 03]; Available from: <http://www.nationsonline.org/oneworld/map/cote-dIvoire-administrative-map.htm>.*
97. *WHO. Côte d'Ivoire Country Cooperation Strategy at a glance. 2014 [updated May 2014; cited 2015 Oct 24]; Available from: http://www.who.int/entity/countryfocus/cooperation_strategy/ccsbrief_civ_en.pdf.*
98. *WHO. Côte d'Ivoire - Statistiques. [cited 2015 Oct 24]; Available from: <http://www.who.int/countries/civ/fr/>.*
99. *République de Côte d'Ivoire, Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida (MSLS), Programme national de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Plan d'élimination de la Transmission Mère-Enfant du VIH de la Côte d'Ivoire 2012 – 2015. Abidjan 2012.*
100. *Institut National de la Statistique (INS) et ICF International. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples de Côte d'Ivoire 2011-2012. Calverton, Maryland, USA : INS et ICF International. 2012 [cited 2015 Nov 11]; Available from: <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR272/FR272.pdf>.*
101. *Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. Lancet. 2007 Oct 13;370(9595):1338-45.*
102. *WHO. Operations Manual for Delivery of HIV Prevention, Care and Treatment at Primary Health Centres in High-Prevalence, Resource-Constrained Settings. Edition 1 ed. Geneva, Switzerland 2008.*
103. *Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. Biostatistics: A guide to Design, Analysis, and Discovery. Second ed: Elsevier; 2007.*
104. *Tchidjou HK, Maria Martino A, Goli LP, Diop Ly M, Zekeng L, Samba M, et al. Paediatric HIV infection in Western Africa: the long way to the standard of care. J Trop Pediatr. 2012 Dec;58(6):451-6.*
105. *Nacro B, Barro M, Gaudreault S, Dao B. Prevention of mother to child transmission of HIV in Burkina Faso: breastfeeding and wet nursing. J Trop Pediatr. 2010 Jun;56(3):183-6.*
106. *Rouet F, Ekouevi DK, Chaix ML, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. J Clin Microbiol. 2005 Jun;43(6):2709-17.*
107. *Teasdale CA, Abrams EJ, Coovadia A, Strehlau R, Martens L, Kuhn L. Adherence and viral suppression among infants and young children initiating protease inhibitor-based antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2013 May;32(5):489-94.*
108. *Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso. Tableau 05.34 : Evolution du taux brut de scolarisation de l'ensemble du secondaire (en %). Ouagadougou, Burkina Faso 2013.*

109. Zachariah R, Ford N, Philips M, Lynch S, Massaquoi M, Janssens V, et al. Task shifting in HIV/AIDS: opportunities, challenges and proposed actions for sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Jun;103(6):549-58.
110. Creek T, Tanuri A, Smith M, Seipone K, Smit M, Legwaila K, et al. Early diagnosis of human immunodeficiency virus in infants using polymerase chain reaction on dried blood spots in Botswana's national program for prevention of mother-to-child transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jan;27(1):22-6.
111. Oga MA, Ndongoki C, Brou H, Salmon A, Bosse-Amani C, Timite-Konan M, et al. Attitudes and practices of health care workers toward routine HIV testing of infants in Cote d'Ivoire: the PEDI-TEST ANRS 12165 Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Jul 1;57 Suppl 1:S16-21.
112. Folquet-Amonissani M, Dainguy M. E, Amani-Bossé C, Elian-Kouakou J, Méa-Assandé V, editors. *Early infant diagnosis and access to pediatric HIV care: barriers and challenges in Abidjan, Ivory Coast in 2011. 4th International Workshop on HIV Pediatrics 20-21 July 2012; Washington DC, USA.*
113. Van Rompaey S, Kimfuta J, Kimbondo P, Monn C, Buve A. Operational assessment of access to ART in rural Africa: the example of Kisantu in Democratic Republic of the Congo. *AIDS Care.* 2011 Jun;23(6):686-93.
114. Some EN, Meda N. Does the national program of prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT) reach its target in Ouagadougou, Burkina Faso? *Afr Health Sci.* 2014 Dec;14(4):889-98.
115. Thairu L, Katzenstein D, Israelski D. Operational challenges in delivering CD4 diagnostics in sub-Saharan Africa. *AIDS Care.* 2011 Jul;23(7):814-21.
116. Bland RM, Ndirangu J, Newell ML. Maximising opportunities for increased antiretroviral treatment in children in an existing HIV programme in rural South Africa. *Bmj.* 2013;346:f550.
117. Nigatu T, Woldegebriel Y. Analysis of the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) service utilization in Ethiopia: 2006-2010. *Reprod Health.* 2011;8:6.
118. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Feb 1;62(2):208-19.
119. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med.* 2010 Oct 14;363(16):1510-20.
120. Ekouevi DK, Azondekon A, Dicko F, Malateste K, Toure P, Eboua FT, et al. 12-month mortality and loss-to-program in antiretroviral-treated children: The IeDEA pediatric West African Database to evaluate AIDS (pWADA), 2000-2008. *BMC Public Health.* 2011;11:519.

121. *Ndondoki C, Dabis F, Namale L, Becquet R, Ekouevi D, Bosse-Amani C, et al. [Survival, clinical and biological outcomes of HIV-infected children treated by antiretroviral therapy in Africa: systematic review, 2004-2009]. Presse Med. 2011 Jul-Aug;40(7-8):e338-57.*
122. *Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K. Adherence to highly active antiretroviral therapy and its correlates among HIV infected pediatric patients in Ethiopia. BMC Pediatr. 2008;8:53.*
123. *Ugwu R, Eneh A. Factors influencing adherence to paediatric antiretroviral therapy in Portharcourt, South- South Nigeria. Pan Afr Med J. 2013;16:30.*
124. *Burack G, Gaur S, Marone R, Petrova A. Adherence to antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus (HIV-1). Journal of pediatric nursing. 2010 Dec;25(6):500-4.*
125. *Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. Current HIV/AIDS reports. 2009 Nov;6(4):194-200.*
126. *Hansudewechakul R, Sirisanthana V, Kurniati N, Puthanakit T, Lumbiganon P, Saphonn V, et al. Antiretroviral therapy outcomes of HIV-infected children in the TREAT Asia pediatric HIV observational database. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Dec 1;55(4):503-9.*
127. *Shiau S, Kuhn L, Strehlau R, Martens L, McIlleron H, Meredith S, et al. Sex differences in responses to antiretroviral treatment in South African HIV-infected children on ritonavir-boosted lopinavir- and nevirapine-based treatment. BMC Pediatr. 2014;14:39.*
128. *Judd A. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. AIDS. 2011 Nov 28;25(18):2279-87.*
129. *Reitz C, Coovadia A, Ko S, Meyers T, Strehlau R, Sherman G, et al. Initial response to protease-inhibitor-based antiretroviral therapy among children less than 2 years of age in South Africa: effect of cotreatment for tuberculosis. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1121-31.*
130. *Mghamba FW, Minzi OM, Massawe A, Sasi P. Adherence to antiretroviral therapy among HIV infected children measured by caretaker report, medication return, and drug level in Dar Es Salaam, Tanzania. BMC Pediatr. 2013;13:95.*
131. *Ateba Ndongo F, Warszawski J, Texier G, Penda I, Tetang Ndiang S, Ndongo JA, et al. Could caregiver reporting adherence help detect virological failure in Cameroonian early treated HIV-infected infants? BMC Pediatr. 2015;15(1):132.*
132. *Desgrees-Du-Lou A, Brou H, Djohan G, Becquet R, Ekouevi DK, Zanou B, et al. Beneficial effects of offering prenatal HIV counselling and testing on developing a HIV preventive attitude among couples. Abidjan, 2002-2005. AIDS Behav. 2009 Apr;13(2):348-55.*

133. *Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi DK, Zanou B, et al. Sexual prevention of HIV within the couple after prenatal HIV-testing in West Africa. AIDS Care. 2008 Apr;20(4):413-8.*

Annexes

I. Article 1: Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso



Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso

Malik Coulibaly^{1*}, Nicolas Meda^{1,2}, Caroline Yonaba³, Sylvie Ouedraogo⁴, Malika Congo⁵, Mamoudou Barry⁶, Elisabeth Thio¹, Issa Siribé¹, Fla Koueta⁴, Diarra Ye⁴, Ludovic Kam³, Stéphane Blanche⁷, Phillipe Van De Perre⁸, Valérie Leroy⁹, for the MONOD Study Group ANRS 12206[†]

1 Projet MONOD ANRS 12206, Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Site ANRS Burkina, Université de Ouagadougou, Ouagadougou, Burkina Faso, **2** Centre Muraz, Bobo Dioulasso, Burkina Faso, **3** Service de Pédiatrie, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso, **4** Service de Pédiatrie Médicale, CHU Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso, **5** Laboratoire de Bactériologie - Virologie CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso, **6** Service de laboratoire, CHU Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso, **7** Groupe hospitalier Necker- Enfants malades, Paris, France, **8** Inserm U1058, Université Montpellier 1, Montpellier, France, **9** Inserm, U897, Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Abstract

Objective: The World Health Organization (WHO) has recommended a universal antiretroviral therapy (ART) for all HIV-infected children before the age of two since 2010, but this implies an early identification of these infants. We described the Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission (PMTCT) cascade, the staffing and the quality of infrastructures in pediatric HIV care facilities, in Ouagadougou, Burkina Faso.

Methods: We conducted a cross-sectional survey in 2011 in all health care facilities involved in PMTCT and pediatric HIV care in Ouagadougou. We assessed them according to their coverage in pediatric HIV care and WHO standards, through a desk review of medical registers and a semi-structured questionnaire administered to health-care workers (HCW).

Results: In 2011, there was no offer of care in primary health care facilities for HIV-infected children in Ouagadougou. Six district hospitals and two university hospitals provided pediatric HIV care. Among the 67 592 pregnant women attending antenatal clinics in 2011, 85.9% were tested for HIV. The prevalence of HIV was 1.8% (95% Confidence Interval: 1.7%–1.9%). Among the 1 064 HIV-infected pregnant women attending antenatal clinics, 41.4% received a mother-to-child HIV transmission prevention intervention. Among the HIV-exposed infants, 313 (29.4%) had an early infant HIV test, and 306 (97.8%) of these infants tested received their result within a four-month period. Among the 40 children initially tested HIV-infected, 33 (82.5%) were referred to a health care facility, 3 (9.0%) were false positive, and 27 (90.0%) were initiated on ART. Although health care facilities were adequately supplied with HIV drugs, they were hindered by operational challenges such as shortage of infrastructures, laboratory reagents, and trained HCW.

Conclusions: The PMTCT cascade revealed bottle necks in PMTCT intervention and HIV early infant diagnosis. The staffing in HIV care and quality of health care infrastructures were also insufficient in 2011 in Ouagadougou.

Citation: Coulibaly M, Meda N, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, et al. (2014) Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso. PLoS ONE 9(10): e111240. doi:10.1371/journal.pone.0111240

Editor: Julian W. Tang, Alberta Provincial Laboratory for Public Health/University of Alberta, Canada

Received: April 16, 2013; **Accepted:** September 29, 2014; **Published:** October 31, 2014

Copyright: © 2014 Coulibaly et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The study was supported in part by the MONOD ANRS 12206 project granted by the European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), the CRP-santé in Luxembourg and the French ANRS-Inserm. Dr. Malik Coulibaly is a fellow PhD candidate of the Doctoral School of Society, Politics and Public Health, Bordeaux, France funded by the MONOD consortium. The content of this publication is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of any of the institutions mentioned above. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: coulibaly@yahoo.fr

† Membership of the MONOD Study Group ANRS 12206 is provided in Appendix S1.

Introduction

Despite the efficacy of Prevention of Mother-To-Child- HIV Transmission (PMTCT), Human Immunodeficiency Virus (HIV) pediatric infection still occurs in Africa because of the lack of operational access to this intervention. Without any intervention, mortality of HIV infected children can reach up to 35% before the first birthday and up to 52% before the second birthday [1,2], and the untreated survivors would need substantial care [3]. However early antiretroviral treatment routinely started before 12 weeks of

age significantly increases infant survival by 76%, reduces morbidity and enhances immunological benefits [4,5,6,7]. The 2010 World Health Organization (WHO) revised guidelines recommend early antiretroviral treatment in all HIV infected children less than two years of age, regardless of their immune status [8]. These guidelines also recommend a routine Early Infant Diagnosis (EID) from six-weeks of age of all HIV-exposed children. EID requires sophisticated technology before 18 months of age because of the persistence of maternal antibodies in infants [9]. In addition, the uptake at each step in the EID cascade

highlights that even with the highest reported level of uptake, nearly half of HIV-infected infants may not successfully complete the cumulative cascade [10]. In sub-Saharan Africa, HIV-exposed infants continue to suffer from insufficient access to EID and antiretroviral therapy. In 2010, a survey was conducted in Burkina Faso, Ghana and Côte d'Ivoire, to identify the major challenges regarding HIV prophylaxis for children in West Africa [11]. The results of this survey indicated that only a small proportion of HIV-exposed newborns received antiretroviral prophylaxis. Scaling-up management of early pediatric HIV infection remains challenging in West African countries in 2011. But there is a need to increase the PMTCT coverage and to trace the children born in the setting of the PMTCT programs [12]. It is crucial to identify the barriers at the national level. Burkina Faso is a West-African developing country where HIV prevalence was about 1.0% in 2010 [13]. HIV EID in children born to HIV-infected mothers is organized in cascade from the district health care facilities, towards district hospital laboratories, to the university hospital laboratories. There are few data on the full PMTCT cascade coverage and postnatal services in regard to infants born to HIV-infected mothers. Problems are related to resource management, and lack of assessment of sites.

We described the access to pediatric HIV diagnosis and care in Ouagadougou, the capital of Burkina Faso. We also assessed the health care facilities regarding the conformance of staff and infrastructures with WHO standards for the care of HIV infected infants in Ouagadougou in 2010–2011.

Methods

Access to HIV care for infants in Burkina Faso

Burkina Faso is administratively divided into 13 regions, 45 provinces and 351 rural and urban municipalities. In 2011, the public health system was organized around four types of hospitals: district, confessional, regional, and university hospitals. Besides the public health facilities, Burkina Faso had also a large number of private health care facilities and traditional healers [14].

The "big" Ouagadougou equated the Center region with a population of 2 136 582 inhabitants in 2011, of whom 39.7% were children less than 15 years of age [14]. The Center region was the most populous and urbanized of the 13 administrative regions of Burkina Faso, with a land area of 2 869 square kilometers [15]. We identified in this region two university hospitals, five district hospitals, one confessional hospital, eight hospitals without surgical units, and 81 primary health care facilities [16]. According to the 2010 health and demographic survey, the HIV prevalence in Ouagadougou was estimated at 2.1% (95% CI: 1.5–2.7) in 2010 [13].

PMTCT services are integrated in the national health system. All pregnant women who come for antenatal care in a health care facility are expected to be counseled for HIV testing. In case of consent, HIV screening is performed on-site using rapid HIV antibody tests, with a simultaneous HIV result delivery. The pregnant women who attend antenatal consultation with a documented positive result are also tested for the sake control, unless that they are already treated with antiretroviral drugs. In any case, there were included in the PMTCT cascade.

In Burkina Faso, the option A of PMTCT was still recommended in 2011 and HIV-infected pregnant women were eligible to antiretroviral treatment on the basis of CD4 count. Pregnant women with more than 350 cells/mm³ CD4 count were prescribed zidovudine at 28 weeks gestation in antepartum. In intrapartum, at onset of labor, a single dose of nevirapine and the first dose of zidovudine/lamivudine were given. In postpartum, a

daily zidovudine/lamivudine was given for seven days. Whenever the pregnant women's CD4 count was inferior or equal to 350 cells/mm³ a triple antiretroviral therapy was started as soon as diagnosed, and continued for life. Infants received a daily nevirapine dose from birth up to one week after the complete cessation of breastfeeding. When mothers were not breastfeeding or were on antiretroviral drugs, infants were given a daily nevirapine dose up to six weeks of age. Infant breastfeeding was the most recommended feeding option.

After delivery, HIV-infected mothers and their children were advised to go to the nearest health care facility for a postnatal visit and an EID performed since six weeks of age. This EID was based on a first deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction (DNA PCR) test on a Dried Blood Spot (DBS) and was scheduled once a month. The DBS were sent for processing by the corresponding district hospital to one of the three laboratories in Ouagadougou region (the university hospital Yalgado Ouédraogo, the university hospital Charles de Gaulle, and the Saint Camille hospital). All HIV tests results were sent back to the health care facilities via the corresponding district hospitals. In case of a first positive DBS result, a second DNA PCR test is performed on a blood sample to confirm HIV infection [17].

Context and study design

The study was conducted in the implementation phase of the MONOD ANRS 12206 clinical trial (ClinicalTrials.gov registry n°NCT01127204), which was approved by the national ethics committee and the Burkina Faso Ministry of Health. The study was conducted in the capital of the country (Ouagadougou). Health professionals who were interviewed and parents of children who were enrolled for treatment provided a clear written consent. The ethics committee approved the consent procedure. The informed consent was waived for the use of aggregate register data.

The ANRS 12206 MONOD trial is a randomized controlled trial whose aim is to assess a simplified once daily antiretroviral treatment in virologically suppressed HIV infected children initially treated with a triple therapy containing lopinavir/ritonavir before the age of two (Appendix S1).

We undertook a cross-sectional survey from January 2011 to January 2012, to evaluate the performance of PMTCT cascade, and the conformance of infrastructures and staff in health care facilities with pediatric HIV services in Ouagadougou.

Study site and population

We included all the health care facilities providing PMTCT services, infant HIV diagnosis and antiretroviral treatments in Ouagadougou. We first used their 2011 aggregate data to document the PMTCT cascade. Then, in each health care facility, we interviewed all the heads of the various services: health districts, health care facilities, PMTCT services, laboratories, pharmacies, pediatric services, statistics and epidemiology surveillance division, and human resource services.

Data collection

We used 2010 and 2011 Ministry of Health statistical yearbook, as the reference figures [14,16]. We designed a semi-structured questionnaire with three sections according to the staff targeted: pediatric, laboratory and pharmacy services. Two medical epidemiologists, one midwife and one sociologist carried out the desk review and interviewed the selected health professionals. The questionnaire reviewed variables related to PMTCT statistics (cascade of HIV care from antenatal services to EID of HIV-exposed children at six weeks of age and antiretroviral treatment care for HIV-infected children), infrastructures, laboratory

reagents, essential drug management and health professionals staffing (doctors, nurses, pharmacists, and laboratory technicians). The staff interviews helped to check registers and identify difficulties faced in providing early HIV infant diagnosis and treatment, and possible solutions.

In 2011, there were 103 health care facilities providing PMTCT services in Ouagadougou and we collected data from all of them. In each health care facility, there was a statistics manager who was in charge of collecting data monthly in a register provided by the Ministry of Health. Pregnant women received for antenatal consultation were recorded in a register that was later used by the statistics manager. A report was then sent to the district head of statistics and epidemiology surveillance division, who compiled the different health care facility reports with Excel software. In our study, we monthly recorded data in term of aggregate number of the different variables related to the PMTCT cascade, from the health care facility registers as well as the district registers, for comparison. In case of discrepancies, we monitored the data recording process to correct the errors. Finally, we were able to document individual data for the HIV-infected children diagnosed and transferred to HIV pediatric care for antiretroviral treatment in the MONOD trial.

For drug management, we checked the registers where the drug management was recorded to determine the availability of drugs and stock-outs. We checked the availability of antiretroviral drugs needed for the national guideline treatment: zidovudine or stavudine or abacavir, lamivudine or emtricitabine, nevirapine or efavirenz, and lopinavir/ritonavir. For opportunistic infection treatment and prophylaxis, we checked the availability of the following drugs: cotrimoxazole, nistatine, miconazole, amphotericin B, ciprofloxacin, ceftriaxone, acyclovir, and anti-tuberculosis drugs.

Finally, we checked the laboratory reagent management and availability with the responsible of laboratories in the corresponding registers.

To document the PMTCT cascade, we used the Ministry of Health method to estimate the expected number of pregnancies, based on the expected number of births multiplied by 1.10 [14]. The expected number of births is equal to the number of women of childbearing age multiplied by the corrected fertility rate of the Center region, equal to 0.1247. The logic of multiplying the expected number of births by 1.10 to obtain the number of expected pregnancies comes from a study of Sedgh et al. who found that 10% of pregnancies end in abortions in Western Africa [18].

Essential infrastructure requirement for health care centers

In 2008, WHO published an operational manual for HIV high prevalence resource constraint settings, to assess health care facilities serving HIV infected people [19].

The WHO defines health care facility's space, design, power supply, water, hygiene and sanitation, and equipment requirements to be able to deliver quality HIV prevention, care and treatment services. We assessed health care facilities using the following WHO criteria: space, privacy and confidentiality, infection control (tuberculosis infection and HIV infection), safe water supply and hygiene (sanitation, hand washing and other hygiene practices, waste management, latrine/toilet, and cleaning), communications, power, and fire safety. The standards require using color-coded waste containers and fire extinguishers. Space requirement is at least 9 m² for consultation room, 2.25 m² for counseling room, 9 m² for laboratory specimen analysis room, and 9 m² for pharmacy room [19].

We checked the space available in pediatric consultation ward, laboratory, and pharmacy rooms. This criteria was classified as conform if the available space was superior or equal to that required by the WHO standards. We also checked other qualitative criteria such as the availability of power supply, infection control and the respect of privacy and confidentiality by health professionals. The conformance was good if all the criteria were met. For laboratory tests, we assessed the capacity for performing the required tests in hospitals, without neither shortages of laboratory reagents nor failure of medical devices.

Finally, the conformance was good if antiretroviral drugs and drugs for opportunistic infection treatment and prophylaxis were available to treat HIV infected children with a regimen recommended by the national guidelines.

Statistical analysis

The prevalence of HIV infected pregnant women was calculated by dividing the number of HIV infected pregnant women by the total number of pregnant women screened for HIV infection. The 95% confidence intervals were determined

according to the following formula: $(P - Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} + \frac{1}{2n},$

$P + Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} + \frac{1}{2n})$ [20] where $p =$ prevalence, $n =$ sample size. We described the coverage of pediatric HIV services and the flow from HIV-exposed children to access to ART, of HIV-infected children. The cascade of care was compiled on Microsoft Excel software using proportions. All the proportions of the PMTCT cascade were calculated by dividing the total number of favorable cases by the number of eligible cases with their 95% confidence intervals according to the formula previously mentioned.

Results

From the 103 health care facilities providing PMTCT services in Ouagadougou in 2011, 127 health professionals were interviewed: 7 (5.5%) pediatricians, 5 (3.9%) general practitioners, 10 (7.9%) pharmacists, 5 (3.9%) nurse-epidemiologists, 75 (59.1%) nurses, 7 (5.5%) midwives, 9 (7.1%) pharmacist assistants, 5 (3.9%) laboratory technicians, 2 (1.6%) biologists, and 2 (1.6%) human resource managers.

Staffing in pediatric HIV health services

In 2010, there was no HIV treatment for HIV-infected children in primary health care facilities in Ouagadougou. All pediatric HIV care was provided by the six district hospitals, and two university hospitals. In these hospitals, a total of 225 health professionals were directly involved in pediatric HIV infection care, and among them 40% worked in the two university hospitals (Table 1). Overall, 10.7% were pediatricians, 4.4% general practitioners, 19.1% nurses, 5.8% counselors, 8.9% pharmacists, and 29.8% laboratory technicians. Six of the eight hospitals had at least one pediatrician.

In 2010, the total population of children less than 15 years old in the whole region was estimated at 811 115 [16]. With an HIV prevalence of 0.26% in children less than 15 years old [11], we estimated the number of HIV infected children less than 15 to be about 2 109 (811 115 × 0.26%) in Ouagadougou. With 24 pediatricians in this area (10.7% of the overall staff dedicated to pediatric HIV care), one pediatrician was responsible for 33 797 (811 115/24) children less than 15 years age of whom 88 (2 109/24) were HIV infected.

Table 1. Staff involved in HIV pediatric care per health district or university hospitals, and qualification, in Ouagadougou, in 2010.

	Pediatricians	General practitioners	Pharmacists	Laboratory technicians	Psychologist/counselors	Nurses	Others	Total
District hospitals	8	9	6	38	6	30	36	133
Mean per hospital	1.6	1.8	1.2	7.6	1.2	6	7.2	26.6
University hospital	16	1	14	29	7	13	12	92
Mean per hospital	8	0.5	7	14.5	3.5	6.5	6	46

Others: pharmacy assistants and laboratory assistants.
doi:10.1371/journal.pone.0111240.t001

When evaluating the conformance of health staff requirements of the WHO standards in the health district hospitals [19], the staff is overall insufficient: general practitioners are less than 1/10 000, and pharmacists are less than 1/20 000 in all the five health districts of Ouagadougou. We had more than 1/4000 nurses in four health districts. Overall, both physician and pharmacist staff were scarce.

PMTCT cascade

In 2011, out of the 76 935 expected pregnancies in the Center region, 67 592 attended at least one antenatal consultation (87.8%). Among the pregnant women attending antenatal consultation, 58 036 accepted to be HIV-tested (85.9%) and the HIV prevalence was 1.8% (95% CI: 1.7%–1.9%). Furthermore, 441 out of the 1 064 HIV-infected pregnant women (41.4%) benefitted from a PMTCT intervention (option A). Then, only 313 (29.4%) HIV-exposed infants (0–18 months) had an HIV virologic test on a DBS, and 306 (97.8%) among these infants tested received their results, usually within a month, but sometimes within a four-month period. Still among the infants tested, 40 children were initially identified as HIV-infected, and 33 (82.5%) out the infants tested, were referred to the MONOD study sites before the age of two for an HIV test confirmation using a deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction (DNA PCR). With three children identified as false positive (9%) and 30 (91%) confirmed to be HIV-infected, the HIV prevalence was estimated to be 9.6% (95% CI: 6.3%–12.9%). Finally, 27 children (90.0%) were enrolled in the MONOD ANRS 12206 trial and treated with a triple lopinavir/ritonavir based therapy (Table 2). Their median age at diagnosis was 13 months [IQR: 7–19].

Seven children (17.5%) were not referred for HIV care. One of them died before his laboratory result was released. The six remaining did not come back for their laboratory results and we were not able to contact them because of missing telephone numbers or addresses in the health care facility registers.

Among the six (18.2%) children who were referred to MONOD clinical sites, but were not enrolled in the trial to start an antiretroviral therapy, two died before being able to initiate treatment because of their advanced stage of HIV disease. One was lost to-follow-up after his father refusal to consent for treatment, and three were finally controlled as HIV-negative and not eligible for antiretroviral treatment.

Infrastructures

The conformance of infrastructures was globally gauged “not conform” because of two criteria: safe waste management and fire safety. Indeed, none of the health care facilities had either segregate color-coded waste containers or fire extinguishers.

Essential laboratory tests and apparatus

The availability of essential laboratory tests was checked in health care facilities (Table 3). The lack of some of the laboratory tests was associated to either a failure/lack of the corresponding laboratory apparatus or a reagent shortage. The table 4 displays the reasons for the laboratory non conformance. In addition, lack of apparatus maintenance has been underlined in all the health care facilities.

Essential drugs

The availability of essential antiretroviral drugs was quite good in 2010, and the conformance was judged to be good in spite of few shortages which did not affect the treatment of HIV-infected patient according to national guidelines. A shortage of seven days

Table 2. The PMTCT cascade until HIV pediatric care in Ouagadougou, 2011.

Designation	Number	Percentage (%)	Confidence
			Interval 95%
Pregnant women expected	76 935	100%	-
Pregnant women attending antenatal consultation	67 592	87.8 (100%)	[87.6–88.0]
Pregnant women having been counseled for HIV testing	60 156	89.0	[88.8–89.2]
Pregnant women having been HIV-tested	58 036	85.9 (100%) (96.5% of the counseled women)	[85.6–86.1]
HIV-infected pregnant women	1 064	1.8 (100%)	[1.7–1.9]
Pregnant women exposed to PMTCT intervention	441	41.4	[38.4–44.4]
HIV-exposed infants having been HIV-tested using DBS	313	29.4 (100%)	[26.6–32.2]
DBS tests results returned	306	97.8	[96.0–99.6]
Infants identified as HIV-infected on the first DBS test (100%)	40	12.8	[8.9–16.6]
HIV-infected infants referred to pediatric care	33	82.5	[71.9–95.5]
Infants confirmed as HIV-infected on the second test (DNA PCR on blood sample)	30	9.6 (100%)	[6.3–12.9]
HIV-infected infants initiated on antiretroviral therapy	27	90.0	[79.2–100.0]

100% is the reference number.

DNA PCR = deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction.

DBS = dried blood spot.

doi:10.1371/journal.pone.0111240.t002

was observed for lopinavir/ritonavir, lamivudine and abacavir in Charles de Gaulle university hospital in 2010. In addition, Bogodogo district hospital noticed a shortage of 30 days for the combination lamivudine + nevirapine + stavudine (triomune junior). The drugs for opportunistic infections were available and conform to WHO standards, but they were not free of charge for HIV-infected patients in 2010, except anti-tuberculosis drugs and cotrimoxazole.

Discussion

This cross-sectional survey assessed for the first time the staff, the infrastructures and the PMTCT cascade from prenatal PMTCT up to pediatric HIV care, in all health care facilities providing pediatric HIV care services in Ouagadougou. We documented that only 40% of HIV-infected women received a PMTCT intervention and less than a third of HIV-exposed children were tested during the postnatal period. Moreover, it provides a description of the health care system in this country, useful to understand some of the weaknesses of the system when it comes to the issue of EID in all HIV exposed children, and their access to antiretroviral therapy.

There are several drawbacks in our observations. Firstly, the incompleteness of the data collected may be the source of information bias in this study. Our study method was partially

based on desk review, where we checked the statistics in the available registers. Unfortunately, we could not get all the information related to our objectives. For instance, it had not been possible to routinely determine the duration of laboratory reagent shortage. Secondly, we were not able to really link one-to-one the PMTCT with the postnatal data, and we assumed that each HIV-pregnant woman was supposed to give one alive pregnancy outcome, without taking into account multiple pregnancy outcomes or stillbirth. Furthermore, some of the infants tested in 2011, had their mothers attend their first antenatal consultation in the preceding years, and some of the pregnant women tracked in 2011 will give birth in 2012 as well, resulting in a kind of compensation allowing the PMTCT and EID coverage estimates. Consequently, we feel that these figures were accurate enough to understand the overall patient flow throughout the health care system services. Thirdly, the conformance of health care services was determined with respect to the WHO standards, ideally suitable for district hospitals [19]. These standards might not be suitable when applied to university hospitals, where a higher standard of care is expected. Lastly, in terms of representativeness, our results showed a similar proportion of antenatal consultations among pregnant women in Ouagadougou, compared to the rest of the country (88%) [14]. As a matter of fact, Ouagadougou had a greater number of private health facilities compared to the rest of the country [14], and their statistics were

Table 3. Conformance of Ouagadougou hospitals according to WHO standards, in 2010.

WHO criteria of conformance	District hospital	University hospital
	N = 6	N = 2
	# conform/N	# conform/N
Infrastructure		
Room space >9 m ²	6/6	2/2
Power (electricity) available	6/6	2/2
Tap water available	6/6	2/2
Tuberculosis infection control (ventilated waiting rooms, cough control, good patient flow)	6/6	2/2
HIV infection control (injection safety, appropriate use and disposal of sharps, personal protective equipment for staff, post exposure prophylaxis available)	6/6	2/2
Waste management (3 color-containers available)	0/6	0/2
Privacy of patient's test protected	6/6	2/2
Communication (land line available)	6/6	2/2
Fire extinguisher available	0/6	0/2
Conclusion	Not conform	Not conform
Laboratory test available		
Rapid HIV antibody test	4/6	2/2
DBS	6/6	2/2
CD4 count	1/6	1/2
Hemoglobin determination	5/6	2/2
Serum alanin aminotransferase	4/6	2/2
Serum creatinin & blood urea nitrogen	4/6	2/2
Bilirubin determination	4/6	2/2
Lactic acid	5/6	2/2
Blood sugar	4/6	2/2
Tuberculosis diagnostics	6/6	2/2
Pregnancy test	6/6	2/2
Urine dipstick for sugar and protein	6/6	2/2
Conclusion	Not conform	Not conform
Drugs available		
Antiretroviral drugs	6/6	2/2
Opportunistic infection drugs	6/6	2/2
Conclusion	Conform	Conform
Staff		
One general practitioner for 10 000	0/6	Not applicable*
One pharmacist for 20 000	0/6	Not applicable*
One nurse for 4 000	4/6	Not applicable*
Conclusion	Not conform	Not applicable

*The university hospitals are located in the center region, but patients are referred from the whole country.
doi:10.1371/journal.pone.0111240.t003

not included in our figures. As a result, the number of antenatal consultations was lower than that was really carried out in Ouagadougou. However, in our study, we considered all pregnant women who were on PMTCT antiretroviral protocol with the hypothesis that their children would be referred to the public system if they were found to be HIV-infected.

Our study helped to identify major challenges facing EID and antiretroviral treatment access for children in Burkina Faso. A survey conducted in Burkina Faso, Ghana and Côte d'Ivoire, from

January 2010 to February 2011 had already reported the lack of access to child PMTCT prophylaxis [11]. Our results confirm that in the urban setting of Ouagadougou. The level of missed opportunities was so high that it was difficult to cover sufficiently with PMTCT intervention, the mother-infant couple, estimated at 59%, as well as to offer EID to all HIV-exposed children, reaching 71%. We also conclude that these missed opportunities should be greater at the national level considering the fact that the health

Table 4. Reasons for Ouagadougou laboratory non conformance in 2010.

Laboratory tests non available	District hospitals N = 6		University hospitals N = 2	
	Lack or apparatus failure	Reagent shortage	Lack or apparatus failure	Reagent shortage
Rapid HIV antibody test	Non applicable	2	Non applicable	0
CD4 count	5	5	1	0
Hemoglobin determination	1	0	0	0
Serum alanin aminotransferase	1	1	0	0
Serum creatinin & blood urea nitrogen	1	1	0	0
Bilirubin determination	1	1	0	0
Lactic acid	1	0	0	0
Blood sugar	1	1	0	0

doi:10.1371/journal.pone.0111240.t004

care system would be more complex and thus weaker at the rural level in comparison to the urban one.

Some factors could explain these missed opportunities and could be separately addressed. Firstly, the low awareness of HIV prevention and care services in the community could explain the non-attendance of EID services or the rejection of these services by families. In Burkina Faso, only 20.1% of the population attended the secondary school in 2008/2009 [21] and therefore we think that substantial efforts should be developed to make them aware of the benefit of PMTCT services. In addition, men should also be targeted in education, because they are likely to be reluctant to carrying out HIV screening, and they can greatly support their wives in using PMTCT services [22,23].

Secondly, we highlighted the lack of adequate quantitative and qualitative health care workers (HCW) to cover the needs. At the six-week postnatal visit for instance, due to the fact that nurses were not all trained to perform DBS, the DBS could only be performed one day in a month. Mothers who would like have their infant HIV-tested could only return on this unique day, leading to a high attrition rate because of the inadequate offer of this simple service.

Thirdly, the inaccessibility to EID services is also related to the health system organization, as the current DBS sample circuit and transportation is too complicated and should be simplified. Indeed, the need to go through each district hospital while the final laboratory test is performed in each university laboratory hospital should be considered. It would be more efficient to perform the DBS directly in the health care facilities, to limit the lost to follow-up rate. In the neighboring country of Côte d'Ivoire, we had a similar problem of low coverage rate of EID, favored by the civil war, with only 24% of the HIV exposed children early diagnosed in 2010 [24]. In comparison, a study carried out in 2008, showed that DNA polymerase chain reaction testing in routine was 35.2% for children hospitalized in Malawi, but their age was not specified [25].

Similarly, the low PMTCT intervention coverage is related to problems in the health service organization. When a pregnant woman attends antenatal consultation in a health care facility, she is counseled and screened for HIV with a rapid HIV antibody test. In case of HIV infection, she is referred to the referent district hospital in order to carry out the other tests such as CD4 count, before visiting a doctor who would prescribe an option A

antiretroviral treatment, mainly based on nevirapine. Then, she is later sent back in the former health care facility, to pursue her antenatal follow-up. Although not documented, we assume that some pregnant women could not reach the district hospitals, thus increasing the number of lost to follow-up. This could explain why a lot of pregnant women attend antenatal consultation but do not benefit from PMTCT intervention, when they are HIV-infected.

Fourthly, there are also laboratory related challenges, with the need to offer routine services while the HIV-prevalence is still low, leading to frequent laboratory reagent shortages. Thairu et al. also confirmed our results about maintenance and reagent stock management, in their study in Burkina Faso and Zimbabwe [26]. A frequently-cited barrier to expansion of EID programs is the cost of the required laboratory assays.

Thus, substantial sequential barriers explain the low PMTCT and EID complete cascade coverage, and the lack of personnel and infrastructure requirements. A review reported that even with the highest reported levels of uptake, nearly half of HIV-infected infants may not complete the cascade successfully [10].

Additionally, we raise the overall problem of the EID strategy performances. In settings with low HIV prevalence or well performing PMTCT program, vertical transmission rates may be as low as 2% at six weeks and the positive predictive value of a single test will be approximately 50%, meaning that only half of infants who are tested positive are truly infected [27,28]. For this reason, a confirmatory test is essential, especially in the context of a low HIV prevalence country such as Burkina Faso. Indeed, in our study, the high rate of false positive DBS (9%) highly affects the positive predictive value of the national HIV screening strategy. Acknowledging this, the test confirmation is a priority and laboratories should implement reliable quality control system and constantly work on maintaining high quality standards of EID.

Antiretroviral access for HIV-infected children looked good in our study when compared to the estimates of the Ethiopian study, where only 8.4% of positive babies had access to antiretroviral treatment [29]. But, it is important to point out the contribution of the Monod trial implementation in our results, which set up a network whose aim was to improve the coverage of pediatric antiretroviral therapy beyond the EID.

A shortage of some antiretroviral drugs was observed in two health care facilities for several days, as a result of delays in

reporting. In effect, antiretroviral drugs are provided by the Ministry of Health division for HIV/AIDS (Comité Ministériel de Lutte contre le Sida), and they required periodic reports, before delivery. Hence, a delay in providing a report will ultimately end in a delay in drug supply.

Moreover, while all antiretroviral drugs were free of charge in Burkina Faso in 2010, the opportunistic infection drugs are charged to families. It has already been reported that having to pay for HIV treatment and laboratory tests, increases the risk of lost to follow-up [30].

When analyzing the conformance of health centers with respect to the PMTCT cascade, we can point out that the infrastructure requirements are almost met, and that the absence of fire extinguishers and segregate color-coded waste containers, did not affect antenatal consultation rate which is quite good in a developing country setting such as this. However, the non conformance to laboratory test requirements explained why we observed an attrition of the cascade at the number of children tested for HIV infection. The conformance of pharmacies was found to be good and consequently two-third of HIV infected children were treated. The missed opportunity for treatment was related to communication and pregnant women HIV testing circuit problem.

Globally, the causes of non conformance at the district and university hospitals are almost similar because they are public centers (except Saint Camille hospital), run by the Ministry of Health. The causes could be a lack of resources, or a mismanagement of the available resources.

The problem could be alleviated by improving the communication process between the peripheral health services and the national procurement system. The community awareness should also be improved and contextualized to the socio-cultural needs of the region.

Moreover, training in a large scale on DBS practicing and in HIV care among HCW would be useful and promote task shifting activities [31,32,33]. Finally, characteristics of the health care facilities could be determinant in improving the pediatric HIV care in Africa as reported in the HEART project [34]: characteristics associated with favorable children enrolment in care are nutritional support, linkages with associations of people living with HIV, access to EID and integration of PMTCT services. Applying the South African strategies to improve antiretroviral treatment in the province of KwaZulu-Natal could be beneficial. In addition to training all the staff in contact with mothers and children, they carried out campaigns aimed at increasing HIV testing during immunization and clinics, routinely testing of HIV in children with tuberculosis and malnutrition, and

systematically testing for HIV, all children admitted at hospital [35]. However, in Burkina Faso, as the HIV prevalence is lower than that of South Africa, it would be more efficient to start the systematic HIV diagnosis by screening first the children with rapid HIV antibody tests. Expanding these characteristics to improve pediatric HIV treatment in Burkina Faso, warrants further evaluation for improving the scaling up of pediatric HIV care. Finally, as it was reported in South Africa, it is possible to improve the identification of HIV-infected children and ensure a prompt start on ART when needed with relatively simple measures, limited staffing and budgets [35].

Despite an overall good access to prenatal services in Ouagadougou in 2011, there are still many missed opportunities for both the prevention of mother-to-child transmission and the early access to diagnosis and antiretroviral therapy for HIV-infected children before two years of life. The government should look forward to improving the awareness and education among the population, training health care workers for HIV diagnosis and care, facilitating the access to EID and making health care facilities more attractive to families. In addition, the DBS circuit should be simplified to avoid lost to follow-up. Early access to EID and to antiretroviral therapy will require political willingness and leadership to address these health system barriers in Burkina Faso.

Supporting Information

Appendix S1 The ANRS 12206 MONOD Collaboration Study Group. (DOC)

Acknowledgments

We acknowledge the Head of Ministry of Health division for AIDS (Comité Ministériel de Lutte contre le Sida), in Burkina Faso, Dr Marie-Joseph Sanou, the regional Director of Health, Dr Amédée Prosper Djiguemdé and all heads of health care facilities in Ouagadougou and their staff for their contribution to data collection. We are grateful to the French GIP ESTHER for its assistance to HIV infected children in Burkina Faso. We would like to give special thanks to Pr Louis Rachid Salmi for his helpful suggestion on using WHO standards.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: M. Coulibaly NM VL PV SB DY LK CY SO MB IS ET M. Congo. Performed the experiments: M. Coulibaly IS ET. Analyzed the data: M. Coulibaly IS VL. Contributed reagents/materials/analysis tools: CY M. Congo MB NM VL PV. Wrote the paper: M. Coulibaly VL SB PV NM FK. Edit the manuscript: VL SB PV ET MB LK CY SO IS DY FK M. Congo.

References

- Newell ML, Brahmabhatt H, Ghys PD (2004) Child mortality and HIV infection in Africa: a review. *AIDS* 18 Suppl 2: S27–34.
- Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, et al. (2004) Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 364: 1236–1243.
- Desmonde S, Coffie P, Aka E, Amani-Bosse C, Messou E, et al. (2011) Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Cote d'Ivoire, 2004–2009. *BMC Infect Dis* 11: 182.
- Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, et al. (2012) Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis* 54: 878–881.
- Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, et al. (2012) Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *PLoS Med* 9: e1001273.
- Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, Rakgotho M, Pillay V, et al. (2008) Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. *AIDS* 22: 1333–1343.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, et al. (2008) Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 359: 2233–2244.
- WHO (2010) Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision.
- Nielsen K, Bryson YJ (2000) Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am* 47: 39–63.
- Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, et al. (2011) Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med* 9: 59.
- Tehidjou HK, Maria Martino A, Goli LP, Diop Ly M, Zekeng L, et al. (2012) Paediatric HIV infection in Western Africa: the long way to the standard of care. *J Trop Pediatr* 58: 451–456.
- Ndongdoki C, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Amani-Bosse C, et al. (2013) Universal HIV screening at postnatal points of care: which public health approach for early infant diagnosis in Cote d'Ivoire? *PLoS One* 8: e67996.

13. Ministère de l'Economie et des Finances Burkina Faso (2011) Enquête Démographique et de Santé et à indicateurs Multiples (EDSBF-MICS IV) 2010. Ouagadougou, Burkina Faso. 50 p. Available: www.measuredhs.com/pubs/pdf/PR9/PR9.pdf. Accessed 2012 September 12.
14. Ministère de la Santé Burkina Faso (2012) Annuaire statistique 2011. Ouagadougou, Burkina Faso. 244 p. Available: http://www.sante.gov.bf/phocadownload/Annuaire_statistique_2011.pdf. Accessed 2013 May 27.
15. Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso (2011) La région du centre en chiffres. Ouagadougou, Burkina Faso. 7 p. Available: http://www.insd.bf/n/contenu/statistiques_regions/regions_en_chiffres_en_2011/reg_chif_c_2011.pdf. Accessed 2014 August 4.
16. Ministère de la Santé Burkina Faso (2011) Annuaire statistique 2010. Ouagadougou, Burkina Faso. 204p. Available: http://www.sante.gov.bf/phocadownload/Publications_statistiques/Annuaire/annuaire_statistique_sante_2010.pdf. Accessed: 2014 October 5.
17. Ministère de la Santé Comité Ministériel de Lutte contre le SIDA Burkina Faso (2008) Normes et protocoles de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso. Ouagadougou.
18. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH (2007) Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 370: 1338–1345.
19. WHO (2008) Operations Manual for Delivery of HIV Prevention, Care and Treatment at Primary Health Centres in High-Prevalence, Resource-Constrained Settings. Geneva, Switzerland. 392 p.
20. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M (2007) *Biostatistics: A guide to Design, Analysis, and Discovery*: Elsevier. 502 p.
21. Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso (2013) Tableau 05.34: Evolution du taux brut de scolarisation de l'ensemble du secondaire (en %). Ouagadougou, Burkina Faso. Available: <http://www.insd.bf/n/contenu/tableaux/T0534.htm>. Accessed 2013 May 27.
22. Desgrees-Du-Lou A, Brou H, Djohan G, Becquet R, Ekouevi DK, et al. (2009) Beneficial effects of offering prenatal HIV counselling and testing on developing a HIV preventive attitude among couples. Abidjan, 2002–2005. *AIDS Behav* 13: 348–355.
23. Brou H, Djohan G, Becquet R, Allou G, Ekouevi DK, et al. (2008) Sexual prevention of HIV within the couple after prenatal HIV-testing in West Africa. *AIDS Care* 20: 413–418.
24. Folquet-Amonissani M, Dainguy M. E, Amani-Bossé C, Elian-Kouakou J, Méa-Assandé V, et al. Early infant diagnosis and access to pediatric HIV care: barriers and challenges in Abidjan, Ivory Coast in 2011; 2012; Washington DC, USA.
25. Van Rompaey S, Kimfuta J, Kimbono P, Monn C, Buve A (2011) Operational assessment of access to ART in rural Africa: the example of Kisantu in Democratic Republic of the Congo. *AIDS Care* 23: 686–693.
26. Thairu L, Katzenstein D, Israelski D (2011) Operational challenges in delivering CD4 diagnostics in sub-Saharan Africa. *AIDS Care* 23: 814–821.
27. WHO (2010) WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, Switzerland. 64 p.
28. WHO (2014) March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland. 128 p.
29. Nigatu T, Woldegebriel Y (2011) Analysis of the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) service utilization in Ethiopia: 2006–2010. *Reprod Health* 8: 6.
30. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, et al. (2013) Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the leDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62: 208–219.
31. Zachariah R, Ford N, Philips M, Lynch S, Massaquoi M, et al. (2009) Task shifting in HIV/AIDS: opportunities, challenges and proposed actions for sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 549–558.
32. Creek T, Tanuri A, Smith M, Seipone K, Smit M, et al. (2008) Early diagnosis of human immunodeficiency virus in infants using polymerase chain reaction on dried blood spots in Botswana's national program for prevention of mother-to-child transmission. *Pediatr Infect Dis J* 27: 22–26.
33. Oga MA, Ndongoki C, Brou H, Salmon A, Bosse-Amani C, et al. (2011) Attitudes and practices of health care workers toward routine HIV testing of infants in Cote d'Ivoire: the PEDI-TEST ANRS 12165 Project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 Suppl 1: S16–21.
34. Adjorlolo-Johnson G, Wahl Uheling A, Ramachandran S, Strasser S, Kouakou J, et al. (2013) Scaling up pediatric HIV care and treatment in Africa: clinical site characteristics associated with favorable service utilization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62: e7–e13.
35. Bland RM, Ndirangu J, Newell ML (2013) Maximising opportunities for increased antiretroviral treatment in children in an existing HIV programme in rural South Africa. *BMJ* 346: f550.

II. Article 2: Prevention and Care of paediatric HIV infection in Ouagadougou, Burkina Faso: knowledge, attitudes and practices of the caregivers

Coulibaly Malik ^{a,f}, Thio Elisabeth^a, Yonaba Caroline^d, Ouédraogo Sylvie^c, Meda Nicolas^{a,b}, Kouéta Fla^c, Dahourou Désiré Lucien^{a,f}, Kalmogho Angèle^d, Gansonré Mady^c, Diarra Yé^c, Kam Ludovic^d, Leroy Valériane^{e,f}, for the MONOD Study Group*.

^aProjet MONOD, ANRS 12206, Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso.

^bCentre Muraz, Bobo Dioulasso, Burkina Faso.

^cCHU Charles De Gaules, Service de Pédiatrie médicale, Ouagadougou, Burkina Faso.

^dCHU Yalgado Ouédraogo, Service de Pédiatrie, Ouagadougou, Burkina Faso.

^eUniversité de Bordeaux, Institut de Santé Publique Epidémiologie et Développement, Bordeaux, France.

^fInserm, Centre Inserm U897 "Epidémiologie et Biostatistique", Bordeaux, France

Corresponding author

Malik Coulibaly

Address: 09 BP 168 Ouagadougou, Burkina Faso

E-mail: coulmalik@yahoo.fr

E-mail addresses of the authors:

Valériane Leroy: <Valeriane.Leroy@isped.u-bordeaux2.fr>

Nicolas Meda <nicolas.meda@gmail.com>;

Elisabeth THIO <thioelisabeth@yahoo.fr>;

Caroline Yonaba <caroyonaba@yahoo.fr>;

Fla KOUETA <kouetafla@yahoo.com>;

Diarra Yé <yediarra@hotmail.com>;

Désiré Lucien Dahourou <ddahourou@yahoo.fr>;

Angèle Zan <zangele2001@yahoo.fr>;

Mady Gansonré <madygnr@yahoo.fr>;

Sylvie Ouedraogo <ouedraogo_sylvie@yahoo.fr>;

Ludovic Kam <prkaml@yahoo.fr>;

Running heading: caregivers' knowledge, attitudes and practices about paediatric HIV

Abstract: 349/350 words

Text: 2916 words

Tables: 3

References: 27

Abstract

Background: The paediatric Human Immunodeficiency Virus (HIV) epidemic still progresses because of operational challenges in implementing prevention of mother-to-child HIV transmission (PMCT) programs. We assessed the knowledge, attitudes and practices (KAP) of children's caregivers regarding mother-to-child transmission (MTCT) of HIV, paediatric HIV infection, early infant diagnosis (EID), and paediatric antiretroviral treatment in Ouagadougou, Burkina Faso.

Methods: We undertook a qualitative survey in the four public hospitals managing HIV exposed or infected children, in Ouagadougou in 2011. A sociologist used a semi-structured questionnaire to interview caregivers of children less than five years old attending the paediatrics wards on their KAP. Study participants were divided into four groups as follows: those who did not yet know their children's HIV infection status, those who were waiting for their children's HIV test results, those who were waiting for antiretroviral treatment, and those who were already on antiretroviral treatment.

Results: A total of 37 caregivers were interviewed. The mean age was 32.5 years, and 29 (78%) were mothers. Seventy-three percent of caregivers had primary or higher level of education, and 41% described their occupation as "housewife". Overall, 97% of caregivers knew that the main route of HIV transmission for infants was through mother-to-child transmission and 38% specified that it occurred during pregnancy or delivery. Five percent thought that mother-to-child transmission of HIV occurred during conception. PMTCT interventions could help prevent infant HIV infection according to 87% of caregivers. Thirty five percent of caregivers stated EID as a prevention strategy. Fifty-four percent of the participants believed that replacement feeding option would prevent mother-to-child transmission of HIV; 65% stated that they would prefer medical practitioners seek caregivers' consent before carrying out any HIV-test for their child, and that caregivers' consent was not compulsory before antiretroviral treatment. All caregivers thought that it was necessary to treat HIV-infected children, although they did not know what interventions could be done.

Conclusions: This study highlighted the low level of caregivers' knowledge on paediatric HIV prevention and care in Ouagadougou. Awareness programs targeting caregivers need to be strengthened in order to improve the uptake of HIV early infant diagnosis and care.

Key words: HIV infection, caregivers, early infant diagnosis, paediatrics, Africa

Introduction

An estimated 3.3 million of children under 15 years of age are currently living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) worldwide, with the majority in sub-Saharan Africa [1]. The infant mortality among perinatally HIV-infected children is high and can reach 52% at two years of age in the absence of antiretroviral treatment [2-3]. In 2008, the World Health Organization (WHO) recommended the universal early antiretroviral treatment (ART) for all HIV-infected children less than 12 months of age, irrespective of clinical status or symptomatology, because early infant antiretroviral treatment has proved to be efficient in improving their survival [4]. This recommendation was extended to all children less than 24 months of age in 2010 [5]. However, only 34% of eligible children for treatment were actually on ART at the end of 2012, compared with a 63% adult coverage, and only 35% of infants born to HIV-positive mothers had an early infant HIV diagnosis (EID) in their first two months of life [1]. This inequity in access to EID and ART in children is worst in West Africa, compared to East and Southern Africa [6].

To improve early access to paediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings, it is crucial to implement public health strategies to promote the acceptability of HIV EID at the community level, targeting both health care professionals and children's caregivers [7]. This is even truer in West Africa [8-9].

Thus, it is crucial to understand caregivers' knowledge and perception in order to understand the barriers to paediatric HIV prevention and treatment strategies. Caregivers' knowledge regarding paediatric HIV care is important for children's antiretroviral treatment adherence as reported elsewhere [10-14].

Burkina Faso is a West African developing country with a gross national income per capita of \$1,500 in 2013 [15]. The overall schooling rate at primary school in 2009/2010 was estimated at 74.8% [16]. The public health system was divided into three levels: the health districts, the regional hospitals, and the university hospitals. In addition, there were 398 private health care facilities operating in the country in 2012 [17]. The 2010 health and demographic survey reported a national HIV prevalence of 1.0%, reaching 2.1% (sample size 2018) in Ouagadougou [18].

The 2010 health demographic survey also revealed that 98.3% of women (sample size 17,087) and 98.1% of men, aged from 15-49 years (sample size 6,500) were aware of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in the whole country. In Ouagadougou, the capital of the country, 99.4% (sample size 2,240) of women and 99.8% (sample size 977) men were aware of AIDS. The use of condom as a mean of HIV prevention was known for 78.0% (sample size 17,087) of women and 90.1% (sample size 6,500) of men, aged from 15-49 years in the country. Knowledge related to the limited sexual intercourses to a single HIV-uninfected partner as a mean of prevention of sexual transmission, was mentioned by 86.1% of women and 91.6% of men aged from 15-49 years [18]. According to a study conducted in 2009 in Bobo Dioulasso, only 27.3% (82/300) of women were aware of HIV MTCT through breastfeeding [19].

In Ouagadougou, Burkina Faso, it has been reported that 71% of HIV exposed children did not have access to EID in 2011 [20]. Several factors are associated with this big gap: poor health facilities, health workers' and caregivers' low level of knowledge, negative attitudes and bad practices. In 2014, few data were available on caregivers' knowledge about EID and paediatric HIV care in Burkina Faso's field conditions. Thus, the objective of our study was to assess the knowledge, attitudes, and practices of the parents/caregivers regarding mother-to-child-transmission (MTCT) of HIV infection, EID, paediatric HIV infection, and antiretroviral treatment for HIV-infected children in Ouagadougou in 2011.

Methods

Study setting

The present study was carried out in the only four public hospitals providing antiretroviral treatment to HIV-infected children in Ouagadougou. Two of them were university hospitals: Yalgado Ouédraogo (YO) university hospital and Charles De Gaulle (CDG) paediatric university hospital. YO was the country's largest referral hospital and CDG the national referral paediatric hospital.

The two other study sites were district hospitals (Boulmiougou and Nongr-Massom) which also served as reference hospitals for their respective health districts. Some of the study sites characteristics are described in the table 1. Beds occupancy rate was calculated by dividing the number of days of inpatient care by the number of bed days available. The number of days of inpatient care was defined by adding the total number of days in which each patient occupied a bed in a health facility over the year. The number of bed days available was determined by multiplying the number of available beds in the health facility times the number of days in the year.

Our study was part of a larger multidisciplinary (sociology, immunology, virology, pharmacokinetics, nutrition) research project aimed to improve EID and ART initiation with lopinavir/ritonavir before the age of two years among HIV-infected children, and to assess strategies for the simplification of ARV among children who had achieved virological suppression after one year of ART (the MONOD ANRS 12206 project).

Study Design

We conducted a two-week qualitative cross-sectional survey in January 2011 in Ouagadougou. Based on the 2010's Ministry of health records, we selected the four public hospitals which provided paediatric HIV care in Ouagadougou in 2010 [21]. In order to represent all the stages of paediatric HIV cascade of care, we chose to have four groups of caregivers in our sample: caregivers' children HIV status unknown, caregivers' children HIV test result pending, caregivers' children HIV infection confirmed but untreated with antiretroviral drugs, and caregivers' HIV-infected children treated with ART. In the first place, caregivers were identified in the paediatric wards of the study sites, especially in the units where the HIV-infected children were treated. Then, the sociologist visited the symptomatic children (severe malnutrition for instance) seeking the children already screened for HIV but who were not yet on antiretroviral treatment. Lastly, she looked among the outpatient caregivers consulting in paediatric wards, for those whose children's HIV infection status was unknown. This group of "unknown HIV infection status" represented the general population of children's caregivers. In each unit visited, all caregivers with children less than five years old were contacted for enrolment in the study. Those who consented were face-to-face interviewed using a semi-structured questionnaire. To maintain confidentiality, each caregiver was interviewed in a room. The sociologist who carried out the interview had been trained and had experience in HIV/AIDS care. The interviews were done in French and in Mooré (a national language), languages in which the sociologist was fluent.

The sample size was determined according to the information saturation method [22]. The answers were tape-recorded, further transcribed, and analysed both manually by the sociologist, and with Stata software for the quantitative data. The comparison between groups was carried out using Pearson χ^2 or Fisher's exact test if at least one expected frequency was < 5 . The confidence interval was set at 95% and the significance P-value < 0.05 .

The questionnaire was designed to collect the caregivers' knowledge, attitudes and practices about prevention of HIV infection, MTCT, EID, paediatric HIV infection, and antiretroviral treatment for HIV-infected children in Ouagadougou.

The study was implemented as a situational analysis of the ANRS 12206 MONOD trial (ClinicalTrials.gov registry n°NCT01127204) and approved by the national ethics committee and the Ministry of Health. All the interviewees gave their written clear consent.

Results

Overall, 47 caregivers of eligible children were enrolled in the study, of whom 37 (79%) consented to be interviewed. The refusal proportion was 21% (10/47). Among the caregivers who accepted the interview, the mean age was 32.5 years \pm 7 years, 78% were women, and 84% lived with their partner. Seventy-three percent of caregivers had primary or higher education, and 41% described their occupation as "housewife" (Table 1). Each caregiver interviewed belonged to one of the four groups of HIV paediatric care: caregivers whose HIV-infected child was on ART (n=11), caregivers whose child was known to be HIV-infected but not yet on ART (n=4), caregivers waiting for their child's HIV test results (n=5), and those just attending outpatient paediatric ward with an unknown HIV status child (n=17), as described in Table 2.

Knowledge on prevention of mother to-child-transmission (PMTCT), EID, and treatment of HIV

Overall, 97% of caregivers knew that the main transmission route for HIV-infected infants was through their mothers. Thirty eight percent specified that mother-to-child transmission occurred during pregnancy or delivery. For instance a mother stated: *"if the mother ignores her own HIV infection status, or if she is aware of it and does not benefit from mother-to-child HIV prevention treatment, she can infect her foetus during pregnancy"*. Another caregiver said: *"during delivery if the delivery table and the materials used on an HIV-infected woman is not well cleaned"*. Some of them declared: *"during delivery if there are wounds"* or *"a child can be infected when the umbilical cord is cut"*. Five percent of caregivers thought that infant HIV transmission can occur during sexual intercourses, at the time of conception. For instance, a caregiver said that *"an infant can get the disease through sexual intercourse (at conception) if the parents are HIV-infected"*.

To the question about how can we prevent children's HIV infection, 87% of the caregivers responded that testing mothers and providing antiretroviral drugs to the HIV-infected ones (PMTCT interventions) can help prevent children's HIV infection. A caregiver mentioned: *"to protect infants from the disease, when a woman is pregnant, she must attend a health centre for HIV testing, and if she is infected, she should be given some drugs to prevent her infant from being infected"*. Fifty-four percent were aware that breast milk substitutes could prevent HIV transmission.

For EID, 86.5% had a general knowledge on diagnostic method using blood sample, among them those attending paediatric ward with an unknown HIV status child were the most represented (Table 2). However, 16% of caregivers felt that the EID was not necessary if the child was not symptomatic; 65% stated that health workers should obtain caregivers' consent before carrying out any HIV-test. *"Concerning infant HIV diagnostic, health worker should not seek caregivers' consent, but they can inform them"* said another caregiver. Infant HIV diagnosis should be motivated by the child's recurrent illnesses, for 27% of caregivers. *"I have not performed HIV test for my child yet, because he is healthy, he is not frequently sick"*, said one parent.

As for antiretroviral treatment, 65% thought that caregivers' consent is not compulsory before treating an HIV-infected child with antiretroviral drugs. "A caregiver stated that *"doctors must not seek caregivers' consent, because they are the ones who know what is good for the child"*. The caregivers' knowledge perception of consent is summarised in table 2.

Finally, for HIV infection management, all caregivers thought that it was necessary to treat HIV-infected children, although they did not know what type of interventions should be done. A caregiver said: *"it is important to treat HIV-infected children because it makes them healthier. See, my daughter has regained health and she is playing"*.

PMTCT interventions included EID for only 35% of the caregivers.

There was no statistical significant difference between groups of caregiver's whose children were already HIV tested (groups 1+2+3) and those coming for outpatient consultation (group 4) regarding knowledge and attitudes (Table 3).

Practice of children's HIV testing

Among the twenty participants (51.1%) who carried out the HIV test of their children, 17 (45.9%) revealed that the major reason underlying their decision was the frequent illnesses of their children. For those who tested their children because of illness symptoms, two mentioned additional reasons for testing: PMTCT intervention and the death of the child's mother. Furthermore two (5.4%) caregivers admitted that they tested their children because of the positive HIV status of the parents. One (2.7%) caregiver did not specify his motivation for carrying out the HIV test.

One mother revealed that her child was tested without her consent.

Among the 17 (48.9%) caregivers who had not tested their children, six (16.6%) justified their attitude by the mother's negative test result after the prenatal HIV testing. The other reasons for not testing the children were: healthy appearance (2.7%) of the child and unawareness of the possibility of carrying out the test of the child without a medical prescription (2.7%). In addition, one (2.7%) caregiver said: *"my child is three years old, he is still young and he can do his HIV test later"*. The eight (21.6%) remaining caregivers who had not tested their children provided no explanation.

Discussion

This survey gave an insight of caregivers' knowledge and attitude about PMTCT, paediatric HIV infection diagnostic, existing prevention and HIV treatment strategies for children in Ouagadougou in 2011. Firstly, this study showed that despite an overall knowledge of MTCT modes, a few misconceptions still existed. Secondly, we highlighted the low level of knowledge among caregivers about the importance of performing EID even in asymptomatic HIV-exposed children allowing an earlier access to ART. Our results are useful to understand the barriers of EID uptake and paediatric HIV care in West-African children.

We could discuss a few study limits. Although, our sample size was limited, the sampling method was adapted to qualitatively understand some perceptions, at the different steps of the cascade of paediatric HIV care from access to PMTCT services, EID services, and child care in Ouagadougou.

In addition, considering a group of "caregivers of HIV exposed but confirmed uninfected children" could have enriched the understanding of KAP in Ouagadougou, but it was not feasible in the cross-sectional design at the time of attendance in paediatric care.

A total of 21% of caregivers refused to participate in this survey, highlighting the possible lack of confidentiality and fear of stigma already mentioned in a similar context [20]. This lack of confidentiality may have also influenced the information collected among the responders, mainly in minimizing their difficulties facing the health care system or the health care workers.

Nevertheless, we were able to understand to some extent, caregivers' knowledge, attitudes and practices at the different stages of paediatric HIV care cascade.

Our results showed that caregivers were globally aware of the HIV infection disease. We assume that this is the result of HIV prevention campaigns at community level in Burkina Faso since the early years when first cases of HIV infection were reported [23-24].

Similarly, knowledge about PMTCT and EID using blood samples method was appreciable among caregivers, and there was no statistically significant difference between the groups when it comes to the method used to test their children. This result could be related either to a lack of statistical power, or to an absence of difference in terms of knowledge attitude and practices. However, as we expected a difference in knowledge about PMTCT and EID method in favour of those who were already in contact with HIV health care providers (groups 1+2+3), because of their frequent interactions with health staff, we could raise the hypothesis that health visits were not efficiently utilized to raise their awareness. So, health care providers should take advantage of the medical visits to cope with these issues. In addition, caregivers misunderstanding and low level of knowledge about EID in asymptomatic children still remained. This could impede the routine EID coverage, and ultimately delay the ART treatment. This could partially explain the EID bottleneck in the 2011 cascade of care in Ouagadougou, with only 29% of HIV-exposed children testing within their first year of life [20]. Improving the coverage of the paediatric HIV care cascade at each stage requires addressing these misunderstandings through awareness campaigns. For instance in South Africa, a study showed that EID rate can be improved by using some strategies including awareness campaigns [25].

Some caregivers were reluctant to the practice of an EID without their consent, highlighting the fear of a possible stigmatization or mistrust of health workers' practices. Conversely, they did not perceive the importance of consent prior to the infant antiretroviral treatment, whereas this formal consent would increase caregivers' adherence to their infant ARV treatment [11, 14].

It is interesting to notice that all of the caregivers thought that early antiretroviral treatment was necessary for all HIV-infected infants, and this would decrease the mortality and morbidity rate if the service was accessible to the population. This could explain why we recorded a small proportion of refusal among caregivers referred for their infant HIV treatment initiation in the recruitment phase of the MONOD trial, implemented in Ouagadougou. The results of this trial will be presented elsewhere.

Some issues related to staff practices, such as carrying out the HIV test without caregivers' prior consent, may be addressed by improving training in paediatric wards, as it has already been reported in Côte d'Ivoire [9] and South Africa [26]. However, changing caregivers' attitudes may require interventions to raise their awareness at both individual and community level.

As for healthcare providers, they should actively promote HIV testing and care-seeking for children, by seizing all opportunities with caregivers.

Conclusions

In conclusion, although awareness of paediatric HIV infection among caregivers is significant in Ouagadougou, some misconceptions related to the moment of transmission and the importance of performing routine EID in all HIV-exposed children, still persist. These issues must be addressed by strengthening awareness campaigns and promoting best practices among medical staff. Therefore, changing caregivers' attitudes may require interventions at both individual and community level. Healthcare providers should actively promote HIV testing and care-seeking for children in order to improve the uptake of EID among HIV-exposed children in Burkina Faso.

List of abbreviations

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

ANRS: Agence Nationale de Recherche pour le SIDA et les hépatites virales (French National Agency for AIDS and viral hepatitis)

ART: Antiretroviral Treatment

CRP-Santé: Centre de Recherche Publique pour la Santé (Public Research Centre for Health)

EDCTP: European and Developing Countries Clinical Trial Partnership

EID: Early Infant Diagnosis

HIV: Human Immunodeficiency Virus

KAP: Knowledge, Attitudes and Practices

MTCT: Mother-To-Child Transmission

PMTCT: Prevention of Mother-To-Child Transmission

Vs: Versus

WHO: World Health Organisation

Competing interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Authors' contributions

VL and NM conducted the overall study coordination. ET and MC conducted the study on the field. MC, DLD and ET performed the analysis and drafted the manuscript. LK, FK and DY supervised the study. SO, MG, AK and CY corrected the study protocol and the manuscript. All the authors reviewed, edited and approved the manuscript.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the families, the centre region director of health, the Ministry of Health division for HIV/AIDS, the heads of health districts in the centre region, and Kigocha Okengo for proof-reading the manuscript. We also thank the MONOD trial funders: the French National Agency for AIDS and viral hepatitis (ANRS), the European and

Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), the Luxembourg Public Research Centre for Health (CRP-Santé). Malik Coulibaly is a fellow PhD candidate funded by the MONOD consortium co-funders (see additional file 1).

References

1. **2013 Global fact sheet**
[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/20130923_FactSheet_Global_en.pdf]
2. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F: **Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis.** *Lancet* 2004, **364**:1236-1243.
3. Newell ML, Brahmbhatt H, Ghys PD: **Child mortality and HIV infection in Africa: a review.** *AIDS* 2004, **18 Suppl 2**:S27-34.
4. Violaro A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA: **Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.** *N Engl J Med* 2008, **359**:2233-2244.
5. **Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach - 2010 revision.** [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf]
6. **Global report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013**
[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf]
7. Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V: **Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions.** *BMC Med* 2011, **9**:59.
8. Ndongdoki C, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Amani-Bosse C, Menan H, Ekouevi D, Leroy V: **Universal HIV screening at postnatal points of care: which public health approach for early infant diagnosis in Cote d'Ivoire?** *PLoS One* 2013, **8**:e67996.
9. Oga MA, Ndongdoki C, Brou H, Salmon A, Bosse-Amani C, Timite-Konan M, Leroy V: **Attitudes and practices of health care workers toward routine HIV testing of infants in Cote d'Ivoire: the PEDI-TEST ANRS 12165 Project.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, **57 Suppl 1**:S16-21.
10. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ: **The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children.** *Pediatr Infect Dis J* 2004, **23**:1035-1041.
11. Arrivé E, Anaki MF, Wemin ML, Diabate B, Rouet F, Salamon R, Msellati P: **Assessment of adherence to highly active antiretroviral therapy in a cohort of African HIV-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **40**:498-500.
12. Muller AD, Bode S, Myer L, Stahl J, von Steinbuchel N: **Predictors of adherence to antiretroviral treatment and therapeutic success among children in South Africa.** *AIDS Care* 2011, **23**:129-138.
13. Haberer J, Mellins C: **Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy.** *Curr HIV/AIDS Rep* 2009, **6**:194-200.
14. Wrubel J, Moskowitz JT, Richards TA, Pranke H, Acree M, Folkman S: **Pediatric adherence: perspectives of mothers of children with HIV.** *Soc Sci Med* 2005, **61**:2423-2433.
15. **Countries - Burkina Faso** [<http://www.who.int/countries/bfa/en/>]

16. Institut National de la Statistique et de la Démographie Burkina Faso: *Tableau 05.34 : Evolution du taux brut de scolarisation de l'ensemble du secondaire (en %)*. Ouagadougou, Burkina Faso; 2013.
17. Ministère de la Santé Burkina Faso: *Annuaire statistique 2012*. Ouagadougou, Burkina Faso; 2013.
18. Ministère de l'économie et des finances Burkina Faso: *Enquête Démographique et de Santé et à indicateurs multiples (EDSBF-MICS IV) 2010*. . Ouagadougou, Burkina Faso; 2011.
19. Nacro B, Barro M, Gaudreault S, Dao B: **Prevention of mother to child transmission of HIV in Burkina Faso: breastfeeding and wet nursing**. *J Trop Pediatr* 2010, **56**:183-186.
20. Coulibaly M, Meda N, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, Barry M, Thio E, Siribie I, Koueta F, Ye D, et al: **Missed opportunities for early access to care of HIV-infected infants in Burkina Faso**. *PLoS One* 2014, **9**:e111240.
21. **Annuaire statistique 2010**.
[http://www.sante.gov.bf/images/stories/pdf/annuaire_statistique_sante_2010.pdf]
22. Fontanella BJ, Ricas J, Turato ER: **[Saturation sampling in qualitative health research: theoretical contributions]**. *Cad Saude Publica* 2008, **24**:17-27.
23. Bertrand JT, O'Reilly K, Denison J, Anhang R, Sweat M: **Systematic review of the effectiveness of mass communication programs to change HIV/AIDS-related behaviors in developing countries**. *Health Educ Res* 2006, **21**:567-597.
24. Pulerwitz J, Michaelis A, Weiss E, Brown L, Mahendra V: **Reducing HIV-related stigma: lessons learned from Horizons research and programs**. *Public Health Rep* 2010, **125**:272-281.
25. Bland RM, Ndirangu J, Newell ML: **Maximising opportunities for increased antiretroviral treatment in children in an existing HIV programme in rural South Africa**. *BMJ* 2013, **346**:f550.
26. Yeap AD, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Churchyard GJ, Geissler PW, Grant AD: **Factors influencing uptake of HIV care and treatment among children in South Africa - a qualitative study of caregivers and clinic staff**. *AIDS Care* 2010, **22**:1101-1107.
27. **Annuaire statistique 2011**
[http://www.sante.gov.bf/phocadownload/Annuaire_statistique_2011.pdf]

Table1: Characteristics of study site hospitals in Ouagadougou, Burkina Faso, 2011 [27]

	Physicians	Pharmacists	Nurses	Mid-wives	Beds in wards	Bed occupancy rate (%)
Yalgado Ouédraogo university hospital	128	13	113	35	733	88.9
Chrales De Gaulle peadiatric university hospital	23	3	57	0	143	61.2
Boulmiougou district hospital	10	3	80	41	62	52.3
Nongr-Massom district hospital	13	1	40	26	95	0.7

Table2: Socio-demographic description of children's caregivers according to their child HIV status, Ouagadougou, Burkina Faso, 2011.

	Total N=37 (%) 100%	Group 1 N=11 (%) 100%	Group 2 N=4 (%) 100%	Group 3 N=5 (%) 100%	Group 4 N=17 (%) 100%
Mean age (years)	32.5±1.1	31.5±2.0	35±4.0	29.6±4.4	33.4±1.6
Education					
No schooling	10 (27)	5 (46)	1 (25)	3 (60)	1 (6)
Primary	7 (19)	3 (27)	1 (25)	2 (40)	1 (6)
Secondary	11 (30)	2 (18)	2 (50)	0 (0)	7 (41)
Post-secondary	9 (24)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	8 (47)
Occupation					
House wives	15 (40)	6 (55)	1 (25)	3 (60)	5 (29)
Students	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (18)
Civil servant	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (24)
Private sector	15 (40)	5 (45)	3 (75)	2 (40)	5 (29)
Sex					
Male	8 (22)	0 (0)	1 (25)	1 (20)	6 (35)
Female	29 (78)	11 (100)	3 (75)	4 (80)	11 (65)
Marital status					
Single	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
Married/co-habiting	31 (84)	10 (90)	2 (50)	4 (80)	15 (88)
Widowed/separated	5 (13)	1 (10)	2 (50)	1 (20)	1 (6)

Group 1: caregivers of HIV-infected child currently treated with antiretroviral therapy

Group 2: caregivers of HIV-infected child not yet initiated on antiretroviral therapy

Group 3: caregivers waiting for their child's HIV post-test result

Group 4: caregivers attending paediatric ward, with an unknown HIV child status.

Table 3: Caregivers' knowledge, attitudes and perceptions in Ouagadougou, Burkina Faso, 2011.

	Total N=37 100%	Group 1 N=11 100%	Group 2 N=4 100%	Group 3 N=5 100%	Group 4 N=17 100%	Groups 1+2+3 N=20 100%	P-value (Group 1+2+3 vs Group 4)
Caregiver's knowledge of existing interventions to prevent MTCT of HIV							
Yes	30 (81)	7 (64)	4 (100)	3 (60)	16 (94)	14(70)	0.16
No	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (5)	
No response	6 (16)	4 (36)	0 (0)	1 (20)	1 (6)	5 (25)	
Caregiver's knowledge regarding existing methods of infant HIV diagnosis							
Yes	32 (86)	8 (73)	4 (100)	5 (100)	15 (88)	17 (85)	0.77
No	5 (14)	3 (27)	0 (0)	0 (0)	2 (12)	3 (15)	
Caregiver's knowledge regarding existing treatment of HIV-infected infants							
Yes	37 (100)	11 (100)	4 (100)	5 (100)	17 (100)		Not applicable
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Caregiver's attitude regarding the practice of their child systematic HIV testing							
For	31 (84)	11 (100)	3 (75)	4 (80)	13 (76)	18 (90)	0.26
Against	6 (16)	0 (0)	1 (25)	1 (20)	4 (24)	2 (10)	
Caregiver's attitude regarding the antiretroviral treatment of HIV-infected children							
For	37 (100)	11 (100)	4 (100)	5 (100)	17 (100)	20 (100)	Not applicable
Against	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	
Parent's consent needed for child HIV-test							
Yes	24 (65)	8 (73)	3 (75)	4 (80)	9 (53)	15 (75)	0.16
No	13 (35)	3 (27)	1 (25)	1 (20)	8 (47)	5 (25)	
Parent's consent needed for child treatment							
Yes	11 (30)	6 (55)	0 (0)	1 (20)	4 (24)	7 (35)	0.25
No	24 (65)	4 (36)	3 (75)	4 (80)	13 (76)	11 (55)	
No response	2 (5)	1 (9)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	

Group 1: caregivers of HIV-infected child currently treated with antiretroviral therapy

Group 2: caregivers of HIV-infected child not yet initiated on antiretroviral therapy

Group 3: caregivers waiting for their child's HIV post-test result

Group 4: caregivers attending paediatric ward, with an unknown HIV child status.

Vs= versus.

III. Article 3: Caregiver's knowledge, attitudes, perceptions and self-reported adherence to antiretroviral treatment in children less than five years in West Africa (Burkina Faso, and Côte d'Ivoire)

Authors

Camille Ndongki^{1,3}, Malik Coulibaly^{3,2}, Fla Kouéta^{4,9}, Clarisse Bossé-Amani⁵, Elisabeth Thio², Maxime Oga^{5,6}, Caroline Yonaba^{7,9}, Véronique Méa-Assande⁸, Désiré Lucien Dahourou², Suzanne Kouadio⁵, Nicolas Meda^{2,9}, Marguerite Timité-Konan^{5, 10}, Diarra Yé^{4,9}, Stéphane Blanche¹¹, Valériane Leroy^{1,3} for the MONOD ANRS 12206 Study Group (Additional file 1).

Affiliations

1. Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université Bordeaux, Bordeaux, France.
2. Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Université de Ouagadougou, Projet Monod, Ouagadougou, Burkina Faso.
3. Centre de Recherche Inserm, Unité U897, Université Bordeaux, Bordeaux, France.
4. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Charles de Gaulle, Ouagadougou
5. Programme PACCI, Site ANRS, Projet Monod, Abidjan, Côte d'Ivoire
6. Unité de Formation et de Recherche (UFR), Communication Milieu et Société, Département d'Anthropologie et de Sociologie, Université de Bouaké, Côte d'Ivoire
7. Service de pédiatrie, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso.
8. Formation Sanitaire Urbaine Avocatier-Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire.
9. Université de Ouagadougou, Ouagadougou, Burkina Faso
10. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire
11. EA 3620, CHU Necker, Université Paris Descartes, Paris, France.
- 12.

Corresponding author

Malik Coulibaly Avenue de l'Université, 09 BP 168 Ouagadougou, Burkina Faso

E-mail: coulmalik@yahoo.fr

Telephone: +226 71121230

Abstract

Background

We assessed caregiver's knowledge, attitudes, and perceptions of antiretroviral treatment (ART) administration, their self-reported four-day adherence to ART, and its correlates, among Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected children <5 years in Abidjan, Côte d'Ivoire, and Ouagadougou, Burkina Faso.

Methods

We conducted a cross-sectional study in four paediatric HIV care centres in Ouagadougou and Abidjan in 2011. All consenting caregivers of HIV-infected children <5 years on ART for at least three months, were consecutively interviewed on their knowledge, attitudes, perceptions and practices about paediatric ART by sociologists. Adherence was defined as the proportion of caregiver's self-reported doses taken by children compared to the prescribed doses in the last four days preceding the interview. Correlates of adherence were investigated by logistic regression.

Results

Overall, 130 couple child-caregivers were included. The children median age was 3.6 years, (Inter-Quartile Range [IQR], 2.3-4.7). Their caregivers were predominantly mothers (89%) with a median age of 32 years, (IQR: 28-36). They thought that they easily administered ART to their child for 81%. The main reasons for child treatment refusal were the unpalatable taste and lassitude due to the lifelong duration. The median duration of children ART was 15 months (IQR: 6.2 - 25.9). Among the 97 caregivers with adherence survey data, 45% of caregivers knew writing, 77% had to manage another ART in the family, and 78% of fathers were aware of the child's HIV status. According to caregivers, 89% had a very good adherence >95%, 4% an adherence between 80% and 95%, and 7% < 80%.

The caregivers' self-reports were consistent with the prescription dosage for 79% of the children, underestimated for 16% and, overestimated for 5%. The main cause of non-compliance was forgetfulness (10%). Child's acceptance of ART was the main factor significantly associated with adherence >95% (adjusted odd ratio: 5.1, 95% CI: 1.1-25.1), adjusted on hours of drugs taken, perinatal antiretroviral prophylaxis, caregivers' ability to write.

Conclusions

In West-Africa, ART paediatric adherence for <5 years, looks good according to caregiver's reports. However, ART palatability remains crucial. The life-long adherence issue should be addressed by appropriate policy including awareness improvement and child-friendly drug formulation boost.

Keywords

Adherence, HIV infection, children, antiretroviral, West Africa

Background

Despite the progress recorded in the struggle against Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, paediatric HIV infection still remain significant because of operational challenges in implementing Preventing Mother-to-child Transmission (PMTCT) programmes. In 2012, there were 3.3 million of children under 15 years living with HIV, and 260 000 new infections, of whom the majority were living in Africa [1].

In the absence of antiretroviral treatment (ART), 52% of HIV infected children would die before two years of age [2]. As an early ART initiation has proved to reduce the infant mortality by 76%, the World Health Organization (WHO) recommended the routine early initiation of ART in all HIV infected infants in 2008, extended to all HIV infected children below the age of two years in 2010 [3-5].

However, if early ART is required to improve HIV infected child survival, adherence to ART is vital to prevent resistance and maintain the effectiveness of antiretroviral treatment regimen [6].

Adherence to ART is a challenge, particularly for children with a lifelong perspective of treatment: its monitoring and the understanding of its determinants are needed. Vreeman et al. indicated in a systematic review, that most studies from low and middle-income countries reported a paediatric adherence superior to 75%, whereas most studies from high-income countries report adherence inferior to 75% [7]. These studies were conducted in children aged of 5 years in median at ART initiation [8]. In Côte d'Ivoire, a full adherence of two-third has been reported in children [9].

According to a study implemented in Indian children less than 12 years old, the determinants of adherence rely on the medication, the child, the caregiver, the family and the healthcare services [10]. In South-Africa, children who were receiving protease inhibitor-based regimens demonstrated higher rates of virological suppression, even with poor treatment adherence (<80%). In children, boosted protease inhibitors seem to be more forgiving of poor adherence than do nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors [11]. Children rely on a caregiver, frequently HIV-infected, to administer medication. Syrup are difficult to measure and sometimes unpalatable [12].

If paediatric adherence has been assessed by several authors, only a few of them have focused on children less than five years old in sub-Saharan settings, and none in West-Africa [7, 13]. Therefore, the aim of our cross-sectional study was to assess the caregiver's knowledge, attitudes, and perceptions of paediatric antiretroviral treatment administration, their self-reported four-day adherence to ART, and its correlates, among Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected children <5 years in Abidjan, Côte d'Ivoire, and Ouagadougou, Burkina Faso.

Methods

Settings and study population

The study was conducted in the population of all comers attending one of the following clinical centres taking care of HIV-infected children in Ouagadougou and Abidjan: the Yalgado Ouedraogo, and Charles de Gaulle university hospitals in Ouagadougou [14], and the CePRef, and Abobo-Avocatier health care centres in Abidjan, Côte d'Ivoire [15]. Briefly, these centres offer a package of care to the children and their families through a comprehensive approach: after HIV diagnosis, children received medical treatment with cotrimoxazole prophylaxis, treatment of acute opportunistic infections, and antiretroviral therapy if eligible according to the National AIDS programmes in these countries. These centres were the recruitment sites of the ANRS 12206 MONOD trial (ClinicalTrials.gov registry number: NCT01127204), a paediatric clinical trial assessing the feasibility of simplifying the long-term treatment after a 12-15 month initial treatment based on lopinavir/ritonavir (see additional file 1).

Study design

We conducted a cross-sectional study: all consenting caregivers of HIV-infected children, less than five years old, treated for at least three months, attending one of the above four paediatric HIV care centres in Abidjan and Ouagadougou, from March 2011 to September 2011, were consecutively interviewed on their practices about paediatric ART.

Study procedure

The study was carried out by four sociologists and supervised by the MONOD site coordinators. We used two structured questionnaires to guide the interview with the caregivers. The first questionnaire was designed to assess the child antiretroviral treatment adherence within the four days preceding the interview and the second one helped identify the adherence determinants. The choice of four days recall was based on the fact that recalls beyond one week are subject to potential memory biases. We also used a conformity grid assessment to compare the caregivers' reports about the children treatment dosage, with the medical prescription given.

The questionnaires reviewed the socio-demographic characteristics, caregivers' knowledge, attitudes and perceptions about paediatric HIV infection, antiretroviral drugs, and antiretroviral treatment adherence. The sharing information about child HIV status within the couple, and with other family members, availability of financial support, parent HIV status and HIV treatment, and causes of non-adherence.

The adherence of the last four days was defined as the percentage of doses (cumulative number of tablets / spoons / syringes) self-reported given to the child during the last four days preceding the interview divided by the doses prescribed in the four days preceding the interview. The treatment and reported doses were checked in the medical registers and the prescription sheets.

Furthermore, we defined three levels of adherence: very good adherence for a proportion superior to 95%, moderate adherence for a proportion comprised between 80% and 95%, and non-adherence for less than 80%.

This study was conducted under the standard of care clinical procedures and was part of a multidisciplinary study (sociology, pediatrics, pharmacology, virology) approved by the ethics committees of both Burkina Faso and Cote d'Ivoire. There was no written individual consent requested. Nevertheless, verbal parent's consent to contribute to the study was requested for collecting data on child health. Moreover, all the data records analyzed in the database were anonymized.

Statistical analysis

The sample size was set at 130 pair caregivers-children, taking into consideration a confidence interval of 95%, a precision of 9%, a refusal rate of 5%, and a full adherence of 67% [9]. We used Pearson Chi-square test for the comparisons and conducted a multivariate logistic regression model to determine the factors associated with child adherence to ART. All the statistical analysis was performed with SAS 9.1 (TS1M3).

Results

A total of 130 couple child-caregivers consented to participate in the study. The figure 1 displays the enrolment process flow (Figure 1). The table 1 describes the children and their caregivers' main characteristics (Table 1). The caregivers were predominantly mothers (76.9%) followed by other family members (15.4%), both parents (4.6%) and fathers alone (3.1%). They were living with their families or families in-law (87.7%) and 39.2% knew writing. In the families of HIV infected children, mothers were more likely to reveal their own HIV test result (91,4%) while the father HIV positive status was revealed in only 38.5% of the cases. Among those disclosing their positive HIV status, the proportion of treated mothers with antiretroviral drugs reached 77% and was similar to that of fathers. The father was aware of the child's HIV status in 76.9% of the cases, and this resulted in a family crisis in 16.9% of the cases.

Caregiver's knowledge, attitudes and perceptions on paediatric antiretroviral drugs

Out of the 130 caregivers, 98.7% were aware of the need to regularly give the ART to their child and 63.8% already discussed the antiretroviral side effects with the child's physician. They mainly reported vomiting (47.0%), diarrhoea (44.6%), rash (45.8%), dizziness (20.5%), headache (15.7%), anaemia (10.8%), and sleep disorders (3.1%) as side effects. In case of side effects occurrence, the parent's attitudes were to rapidly seek a physician (88.5%), to stop the treatment (3.1%) or to change the treatment (2.3%).

The ART initiation represented a "hope to improve the child health" for 96.2% of the caregivers. However, it was also "a remind of their guilt" for 22.3% of them; 63.8% thought that ART is not needed when children are not ill; 34.6% gave it without appreciating it; 17.7% feared what they were told about ART. Most of the caregivers, 94.6% thought that they were

skilled enough to dispense themselves ART to their child and 64.6% would not feel at ease if they forgot a drug intake. In addition, the timing of medication intake regarding meals, the intervals between doses, the number of doses per day, the drugs' conservation, their taste, the quantity of drugs' intakes, their side effects, the treatment formulation, were not declared binding by more than 70% of the caregivers. For 83.0% of the caregivers, the timing of drugs intake would suit their professional activities.

The main constraints for caregivers were the life-long duration of the treatment (52.3%), the consequence of stigmatization resulting in having to discretely give the drugs (39.2%), and the compliance with the drug intake schedule (30.8%).

Concerning the perception of the antiretroviral drug efficacy, 89.2% of the caregivers thought that their children health has improved. However, eight (6.2%) of them estimated that the health status of children was stagnant, and for six (4.6%) caregivers, it worsened.

According to caregivers, the main risks of mismanaging ART were the risk of developing opportunistic infections (90.8%), death (29.2%), treatment failure (25.4%), and viral resistance to treatment (16.9%).

Caregiver's practices of paediatric antiretroviral drugs

Parents usually kept medicines out of the reach of children (84.6%), in a dry and cool place (67.7%). Most parents (73.1%) did not confuse drugs thanks to the drug box colour or bottle cap syrup. Parents used a unique spoon or dozer (82.3%), or had the pill preconditioned, to administer the same dose of medication to their children. The main difficulty in the preparation of child treatment was the different drug presentations (syrups or tablets), given according to drug availability in health centres.

To remember the different moments of administering child medication, most parents used their mobile phone alarms (63.8%). To ensure the continuity of the child care when travelling, 57.0% of parents brought their child with them, while the others referred to another family member: 29.2% of parents reported the drug intakes instructions, and 13.8% preconditioned child's medications.

According to parents, antiretroviral drug administration was easy for 80.8% but the main reasons for treatment refusal were the drug unpalatable taste (47.7%) and the lassitude due to long-term treatment duration (19.3%).

Parents dissolved the tablets in water (79.2%) or porridge (27.7%) to facilitate their intakes. In case of drug rejection, 66.2% immediately restored the dose and 20.0% gave them the following dose. In case of medication refusal, parents resort to flattery (49.2%); gavages (26.7%); explanation of treatment (13.1%) or mixture of the drug with meal/porridge (4.6%).

Adherence assessment during the four last days

The adherence assessment was available for 74.6% of the children. The median duration of children antiretroviral treatment was 15 months (IQR: 6.2 - 25.9). Caregivers reported a very good adherence (> 95%) for 88.7%, (95% CI: 82.4%-95.0%), an average adherence [80% - 95%] for 4.1% (95% CI: 0.2%-8.0%) and a bad adherence (<80%) for 7.2% (95% CI: 2.0-12.7%-10.0%). The caregivers' self-reports were consistent with the ART prescription for 79.4% of the children (95% CI: 68.7%-85.3%); underestimated for 15.5% (95% CI: 8.3%-22.7%) and overestimated for 5.1% (95% CI: 0.7%-9.5%). The main cause of non-compliance reported, was forgetfulness (10.3%).

Out of the 97 children, 8.2% had their treatment regimen modified or discontinued during the last three months because of drug stocks out, 5.2% for relocations of mother and child, and 4.1% for treatment intolerance.

Factors associated with very good adherence to ART

Previous maternal or postnatal PMTCT exposures were significantly associated with non adherence in univariate analysis but this association did not persist in the adjusted analysis. Adjusted on PMTCT exposure, caregiver ability to write, convenience of drugs intake schedule, the ease in the course of antiretroviral administration was found to be significantly associated with very good adherence in the logistic regression analysis (Table 2).

Discussion

This study was one of the first studies providing qualitative and quantitative data on caregiver's report of paediatric adherence to ART and its correlates in HIV-infected children under five years old in West Africa. Of note, adherence to antiretroviral drugs in operational conditions of HIV care in West-Africa among children less than five years old looked overall excellent. The ease in ART administration to the child was crucial for caregivers. However, the taste of sticking to the drug administration schedules and performing it for a life-long perspective remain the hardest constraints to overcome.

Our study displays few limitations. First, the sample size targeted initially estimated to 200 was not finally achieved in post political crisis in both countries. In fact, the attendance of children under five years treated with antiretroviral drugs were declining in health centres not only because of more effective PMTCT interventions, but also because of delay in the access to early infant diagnosis and antiretroviral treatment in West African children [14, 16]. In addition, thirty-three caregiver/child dyads missed the adherence assessment because of missing data related to either the prescribed doses recorded in the registries of patient books, or the caregivers self report. As a result, we lost statistical power and could not deeper investigate, for instance, the risk factors of non-adherence.

Another difficulty in our study was related to the absence of adherence measurement gold standard. Several methods have been used to report adherence to antiretroviral drugs in children, such as visual analogue scale, pill count, return of remaining drugs, pharmacokinetic measures, viral load measurement, and questionnaires. [13, 17-18]. These methods were

sometimes combined, or used individually. Viral load in the absence of antiretroviral concentration measurements is probably a reliable marker of adherence [19]. Unfortunately, viral load measurements were not routinely available in our population for logistical reasons, and we were not able to provide such an objective assessment of adherence. In our study design, we chose two methods of adherence assessment, one of them being based on the caregivers' adherence self-report of the last four-day. This method could possibly be overestimated due to memory or complaisance biases. Thus, to assess differences, we also estimated adherence taking into account the ratio of child's doses given and reported by the parents compared to the prescribed doses on the order or in the medical record. This allowed a pretty good consistency appraisal between the caregivers declaration (79.4%) compared to medical prescription.

Despite the differences in the measurement methods, we were able to provide data on adherence to paediatric antiretroviral drugs and our finding suggested that adherence was high and quite similar to that of other African studies. For instance, in South Africa, Davies et al. found that 79% of three years median age children achieved an annual average adherence superior or equal 90%, using both medication return and questionnaire methods [13].

In Uganda, another study using three methods of antiretroviral drug adherence measurement in 170 children aged from two to eighteen years, reported the following results: the three-day self-reported superior or equal to 95% adherence was 89.4%, the clinic-based pill counts superior or equal to 95% adherence to treatment was 94.1%, and for the unannounced pill count method, only 72% was recorded [20]. Similarly, Haberer also used three methods of adherence measurement including MEMS (Medication Event Monitoring Systems) and reported results superior to 93%, in Zambian children of six years median age [18]. Among 204 Ethiopian children, the thirty days optimum (superior or equal to 95%) adherence rate was 80.9% [21]

However, children adherence to antiretroviral drugs is reported to be less noteworthy in other West African sites. Barro et al. in 2011, found that only 48% of the children aged from 30 months to 15 years had an adherence rate superior or equal to 95%, based on the pill count method in Burkina Faso [17]. Arrivé showed that two-thirds of the cohort of HIV-infected children reported a full adherence to ART in 2005 in Côte d'Ivoire [9]. In Togolese children, Polisset reported a full adherence to ART of 42% in a cohort of 74 children of six years median age, using the caregivers' self-report method [22]. We can hypothesize that the lower adherence reported in the latter studies could be explained either by the local context of the different region of Africa or by the children age, as they were conducted in children older than five years, where the adherence is more influenced by children' behaviour rather than that of their caregivers.

As regard factors associated with adherence, we also showed that the ease in the administration of antiretroviral drugs was predictable to a good adherence. Others factors were reported elsewhere. In Uganda, a history of at least two hospitalizations was found to be associated with good adherence [20]. Others studies in Ethiopia reported that receiving a cotrimoxazole prophylaxis, unawareness of their own HIV status or their parent's HIV

infection status [23], having a mobile phone, or a alarm clock [24] were factors associated with good adherence. Finally, in South-Africa parent schooling superior to high school, access to potable water and electricity were environment factors favouring good adherence [13].

Conversely, some factors related to parents have been reported to be associated to a low adherence, such as absence of sharing serological status [20] [22, 25], difficulty in treatment administration [13, 22, 24], fear of stigmatization, transportation cost [24], poverty, treatment misunderstanding [24, 26], belief in divine healing [27], and depression [28-30].

Other factors related to treatment were also reported as being associated to non-adherence. There were treatment based on Non-Nucleoside Inhibitors of Reverse Transcriptase (NNIRT) [22], palatability [13, 31], high number of daily dosage [22, 24, 32], and absence of nutritional support [24, 33].

Furthermore, child related factors such as sex (girl), orphan status [22, 32], schooling [18] were also mentioned as favouring non adherence.

Children adherence to antiretroviral drugs is a complex issue, and the long-term adherence challenge may be exacerbated in resources limited settings, as lassitude can jeopardise the earlier endeavour. Sometimes elderly family members have to take care of children whose parents have passed away, finally being burdened with several dependants. Additionally, financial insecurity might oblige the caregivers to work in multiple temporary employments, making it hard to stick to a consistently managed medication scheme [12]. The problem should be globally addressed with appropriate interventions designed to raise awareness, and improve caregivers' economic status.

Conclusions

Although adherence to paediatric ART among less than five years old HIV infected children in West-Africa is globally good, it is important to improve the caregivers' knowledge related to antiretroviral drugs administration, management schedule, and side effects. The ease in drug administration remains crucial. Global interventions should address caregivers' awareness and boost child-friendly drug formulation development.

List of abbreviations

ART: Antiretroviral treatment

MEMS: Medication Event Monitoring Systems

NNIRT: Non-Nucleoside Inhibitors of Reverse Transcriptase

Competing interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Author's contributions

CN and VL contributed to the study design, data analysis and interpretation; CN, MC and VL drafted the first report of the manuscript, which all authors subsequently reviewed, edited and approved. FK, CY, VMA, CAB, DLD, SK, DY, were involved in the conduct of the field study, ET, MO were the sociologist in charge of the interviews. MTK, NM, SB, and VL were co-investigators of the MONOD project and contributed to data interpretation.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the families, the Health Ministries of Burkina Faso and Côte d'Ivoire and all the MONOD trial funders: the French National Agency for AIDS and viral hepatitis (ANRS), the European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), the Luxembourg Centre for Health Research (CRP-Santé). Malik Coulibaly is a fellow PhD candidate funded by EDCTP within the MONOD consortium co-funders (see additional file 1).

References

1. 2013 Global fact sheet
[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/20130923_FactSheet_Global_en.pdf]
2. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F: Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004, 364:1236-1243.
3. WHO: *Report to the WHO technical reference group, paediatric HIV/ART care guideline group meeting*. Geneva, Switzerland; 2008.
4. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008, 359:2233-2244.
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach - 2010 revision.
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf]
6. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberger JD, Chesney MA, Moss A: Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000, 14:357-366.
7. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM: A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27:686-691.
8. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, Davies MA, Kariminia A, Wools-Kaloustian K, Aka E, et al: Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and

Africa: a comparative analysis of the leDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 62:208-219.

9. Arrivé E, Anaki MF, Wemin ML, Diabate B, Rouet F, Salamon R, Msellati P: Assessment of adherence to highly active antiretroviral therapy in a cohort of African HIV-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 40:498-500.

10. Paranthaman K, Kumarasamy N, Bella D, Webster P: Factors influencing adherence to anti-retroviral treatment in children with human immunodeficiency virus in South India--a qualitative study. *AIDS Care* 2009, 21:1025-1031.

11. Muller AD, Myer L, Jaspan H: Virological suppression achieved with suboptimal adherence levels among South African children receiving boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009, 48:e3-5.

12. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, Farley J, Malee K: Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics* 2006, 118:e1745-1757.

13. Davies MA, Boulle A, Fakir T, Nuttall J, Eley B: Adherence to antiretroviral therapy in young children in Cape Town, South Africa, measured by medication return and caregiver self-report: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2008, 8:34.

14. Coulibaly M, Meda, N, Yonaba, C, Ouédraogo S, Congo M, Barry M, Thio E, Siribié I, Koueta F, Yé D, Kam L, Blanche S, Van De Perre P, Leroy V, for the MONOD Study Group ANRS 12206: Missed opportunities for early access to care of HIV-infected infants in Burkina Faso. *Plos One*, in press.

15. Anaky MF, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Toure S, Seyler C, Fassinou P, Dabis F, N'Dri-Yoman T, et al: Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cote d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ* 2010, 88:490-499.

16. Ndongoki C, Dicko F, Ahuatchi Coffie P, Kassi Eboua T, Ekouevi DK, Kouadio K, Edmond Aka A, Malateste K, Dabis F, Amani-Bosse C, et al: Antiretroviral treatment response of HIV-infected children after prevention of mother-to-child transmission in West Africa. *J Int AIDS Soc* 2014, 17:18737.

17. Barro M, Some J, Foulongne V, Diasso Y, Zoure E, Hien H, Francois R, Michel S, Drabo A, Tamboura H, et al: Short-term virological efficacy, immune reconstitution, tolerance, and adherence of once-daily dosing of didanosine, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected African children: ANRS 12103 Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, 57 Suppl 1:S44-49.

18. Haberer JE, Cook A, Walker AS, Ngambi M, Ferrier A, Mulenga V, Kityo C, Thomason M, Kabamba D, Chintu C, et al: Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure, and paradoxical income effects. *PLoS ONE* 2011, 6:e18505.
19. Navarro J, Perez M, Curran A, Burgos J, Feijoo M, Torrella A, Caballero E, Ocana I, Ribera E, Crespo M, Falco V: Impact of an Adherence Program to Antiretroviral Treatment on Virologic Response in a Cohort of Multitreated and Poorly Adherent HIV-Infected Patients in Spain. *AIDS Patient Care STDS* 2014.
20. Nabukeera-Barungi N, Kalyesubula I, Kekitiinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P: Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr* 2007, 27:123-131.
21. Azmeraw D, Wasie B: Factors associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among children in two referral hospitals, northwest Ethiopia. *Ethiop Med J* 2012, 50:115-124.
22. Polisset J, Ametonou F, Arrive E, Aho A, Perez F: Correlates of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children in Lome, Togo, West Africa. *AIDS Behav* 2009, 13:23-32.
23. Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K: Adherence to highly active antiretroviral therapy and its correlates among HIV infected pediatric patients in Ethiopia. *BMC Pediatr* 2008, 8:53.
24. Biadgilign S, Deribew A, Amberbir A, Deribe K: Barriers and facilitators to antiretroviral medication adherence among HIV-infected paediatric patients in Ethiopia: A qualitative study. *SAHARA J* 2009, 6:148-154.
25. Vreeman RC, Nyandiko WM, Ayaya SO, Walumbe EG, Marrero DG, Inui TS: The perceived impact of disclosure of pediatric HIV status on pediatric antiretroviral therapy adherence, child well-being, and social relationships in a resource-limited setting. *AIDS Patient Care STDS* 2010, 24:639-649.
26. Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Nyamukapa C, Gregson S: Challenges faced by elderly guardians in sustaining the adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children in Zimbabwe. *AIDS Care* 2011, 23:957-964.
27. Wanyama J, Castelnuovo B, Wandera B, Mwebaze P, Kambugu A, Bangsberg DR, Kanya MR: Belief in divine healing can be a barrier to antiretroviral therapy adherence in Uganda. *AIDS* 2007, 21:1486-1487.

28. Byakika-Tusiime J, Crane J, Oyugi JH, Ragland K, Kawuma A, Musoke P, Bangsberg DR: Longitudinal antiretroviral adherence in HIV+ Ugandan parents and their children initiating HAART in the MTCT-Plus family treatment model: role of depression in declining adherence over time. *AIDS Behav* 2009, 13 Suppl 1:82-91.
29. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S: The role of depression in predicting antiretroviral adherence in Ugandan parents and their children initiating HAART in the MTCT-plus family treatment model: commentary on Jayne Byakika-Tusiime et al. 2009. *AIDS Behav* 2009, 13:969-972.
30. Park J, Nachman S: The link between religion and HAART adherence in pediatric HIV patients. *AIDS Care* 2010, 22:556-561.
31. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN: Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child* 2012, 97:293-297.
32. Bhattacharya M, Dubey AP: Adherence to antiretroviral therapy and its correlates among HIV-infected children at an HIV clinic in New Delhi. *Ann Trop Paediatr* 2011, 31:331-337.
33. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F: Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2011, 25:611-621.

Table 1: Caregivers and children characteristics in Ouagadougou and Abidjan in 2011

Children and caregivers characteristics	Number (%)
	N=130
Children characteristics	
Girls	65 (50.0)
Median age (years), [IQR]*	3.6 [2.3-4.7]
PMTCT exposure	18 (13.8)
Caregivers' characteristics	
Female	115 (88.5)
Median age (years), [IQR]*	32 [28-36]
Can write	51 (39.2)
Christian	62 (47.7)
Living with a partner or husband	90 (69.2)
Living in a communal courtyard	66 (50.8)
Living with their family	114 (87.7)
Parent's vital status	
Mother deceased	9 (6.9)
Father deceased	10 (7.7)
Declaration of family members HIV infection status	
Mother HIV positive	117 (91.4)
Father HIV positive	50 (38.5)
Other children screened for HIV (≥ 1)	44 (33.8)
Family member on antiretroviral treatment	
Mother treated	91 (77.7)
Father treated	39 (78.0)
At least two other persons treated	96 (73.8)

*IQR= inter quartile range; PMTCT: Preventing Mother-to-Child-Transmission

Table 2: Factors associated with ART adherence >95% (N=97) in children < 5 years in Ouagadougou and Abidjan in 2011. Logistic regression analysis.

	Univariate analysis			Adjusted analysis		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Maternal PMTCT* exposure	0.2	0.1-1.0	0.05	0.8	0.1-11.3	0.91
Child PMTCT* exposure	0.2	0.05-0.8	0.03	0.1	0.01-2.0	0.14
Caregiver can write	2.4	0.6-9.8	0.21	4.0	0.8-19.4	0.08
Convenience of drug intake schedule	3.5	0.9-13.9	0.07	3.7	0.8-17.0	0.09
Ease in the course of antiretroviral administration	2.7	0.7-10.4	0.15	5.1	1.1-25.1	0.04

CI= confidence interval; OR=odds ratio, *PMTCT: Prevention of Mother-to-Child Transmission.

Additional file

Additional file 1: Definition of the ANRS 12206 MONOD Collaboration Study Group

Figure

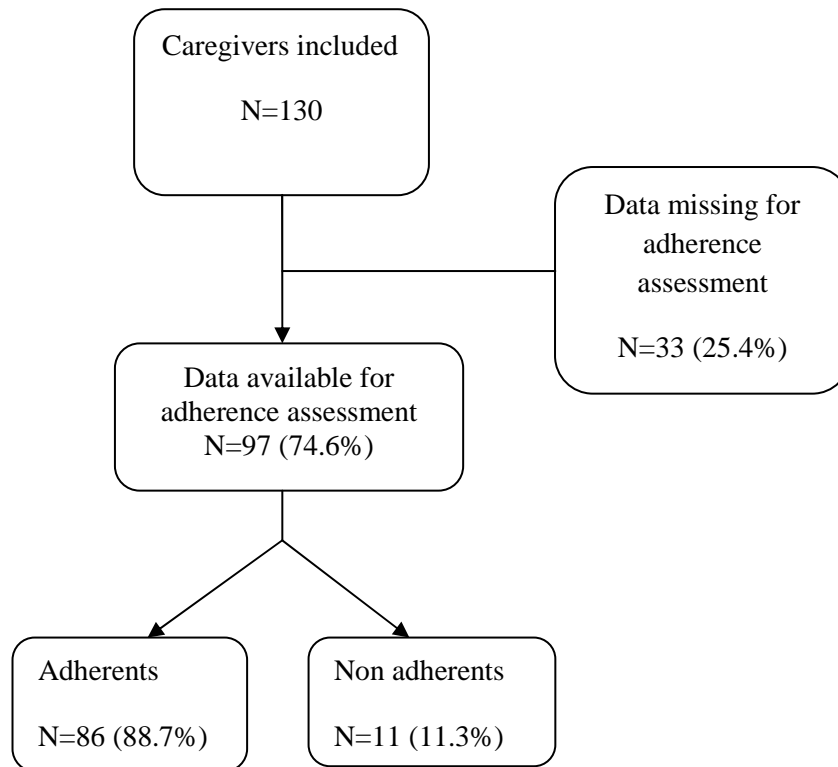


Figure1: Flow chart of children' caregivers for antiretroviral adherence study in Ouagadougou and Abidjan in 2011

IV. Article 4 : Missed opportunities of inclusion in a cohort of HIV-infected children initiated on antiretroviral treatment before the age of two in West-Africa, 2011-2013

Désiré L DAHOUROU^{§1,2}, Madeleine AMORISSANI-FOLQUET^{3,4}, Malik COULIBALY^{1,2}, Divine AVIT-EDI³, Nicolas MEDA^{1,5}, Marguerite TIMITE-KONAN^{3,6}, Vic ARENDT⁷, Diarra YE^{5,8}, Clarisse AMANI-BOSSE³, Roger SALAMON^{2,9}, Philippe LEPAGE¹⁰, Valériane LEROY^{2,9}, for the MONOD ANRS 12206 Study Group.

Affiliations

¹ MONOD Project, ANRS 12206, Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso.

² Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), University of Bordeaux, Bordeaux, France.

³ PACCI Programme, Site ANRS, Projet Monod, Abidjan, Côte d'Ivoire.

⁴ Pediatric Department, CHU of Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire.

⁵ University of Ouagadougou, Burkina Faso

⁶ Pediatric Department, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire.

⁷ Retrovirology Laboratory, CRP-Santé, Luxembourg

⁸ Pediatric Department, CHU Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso

⁹ Inserm, Unité U-897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France.

¹⁰ Pediatric Department, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

[§] Corresponding author: Désiré L DAHOUROU, MONOD Project, ANRS 12206, Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso, P.O. Box 09 BP 168, Ouagadougou, Burkina Faso.

Tel: +226 77283891; e-mail: ddahourou@gmail.com

E-mail addresses of authors:

MAF: amorissanifolquet@hotmail.fr

MC: coulmalik@yahoo.fr

DA : divineshine2005@yahoo.fr

NM : nicolas.meda@gmail.com

MTK: timite_marguerite@yahoo.fr

VA: vic_arendt@chl.lu

DY: yediarra@hotmail.com

CAB: abclarisse@yahoo.fr

RS : Roger.Salamon@isped.u-bordeaux2.fr

PL : Philippe.LEPAGE@huderf.be

VL: Valeriane.Leroy@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract

Introduction: WHO 2010 guidelines recommended to treat all HIV-infected children <two years old. We described the inclusion process and its correlates of HIV-infected children initiated on early antiretroviral therapy (EART) <two years old in Abidjan, Côte d'Ivoire and Ouagadougou, Burkina Faso.

Methods: All HIV-1 infected children PCR-DNA confirmed on blood sample, <two years old, living within <2 hours home distance, and whose both parents (or mother if she is the only legal guardian or the legal caregiver if parents were not alive) agreed to participate in the MONOD ANRS 12206 project were included in a cohort to receive an EART based on Lopinavir/r. We used logistic regression to identify correlates of inclusion.

Results: Among the 217 children screened and referred to the MONOD health centers, 161 (74%) were included and initiated on EART. The main reasons of non-inclusion were fear of father's refusal (48%), mortality (24%), HIV-infection retesting as negative (16%), and other ineligibility reasons (12%). Having previously disclosed the child's and mother's HIV status to the father (adjusted odds ratio [aOR]: 3.20, 95% Confidence Interval (95% CI): 1.55-6.69), and being older than 12 months (aOR: 2.05; 95% CI: 1.02-4.12) were correlates of EART initiation. At EART initiation, the median age was 13.5 months, 70% reached WHO stage 3/4, and 57% had a severe immune deficiency.

Conclusions: Fear of stigmatization by the father and early competing mortality were the major reasons of missed opportunities of EART initiation. There is an urgent need to involve fathers at an early stage in the care of their HIV-exposed children, and to promote early infant diagnosis to improve their future access to EART and survival.

Keywords: Children, West Africa, HIV, acceptability, early antiretroviral therapy, linkage to care, access to care

Clinical Trial Number: **ClinicalTrial.gov registry n°NCT01127204.**

Introduction

The pediatric epidemic of human immunodeficiency virus (HIV) remains a major concern in the world. In 2012, 3 million children were living with HIV infection worldwide, 91% of whom were in sub-Saharan Africa [1]. Despite a decrease in HIV prevalence among pregnant women over the last decade, the epidemic is still widespread in Burkina Faso (1,7% prevalence in 2011 [2]) and in Côte d'Ivoire (4.5% prevalence in 2009 [3]). Although the coverage of prevention-of-mother-to-child-transmission (PMTCT) programs has improved in both countries, it still remains insufficient. In 2011, 67% and 29% of HIV-infected women received the PMTCT intervention, respectively in Burkina Faso [2] and in Côte d'Ivoire [4] with a growing HIV pediatric epidemic. In the absence of any intervention, the mortality of HIV-infected children remains high, reaching 50% at the age of two [5].

In 2008, the antiretroviral CHER trial demonstrated the efficacy of starting early antiretroviral therapy (EART) before two months of age in reducing infant mortality in HIV-infected infants compared with those treated according to the World Health Organization (WHO) 2006 recommendations: 4% versus 16% respectively [6]. Since then, the WHO recommended the initiation of an EART in all HIV-infected children before the age of 12 months, regardless of their disease progression [7], extended to 24 months in 2010 [8]. Consequently, a systematic early infant diagnosis of HIV was recommended for all HIV-exposed children from the age of six weeks [8] in order to initiate an EART in those infected by HIV.

However, access to EART for HIV-infected children is complex in the African context as operational issues further complicate the situation. Overall, access to ART has significantly improved, but remains insufficient with only 34% of eligible children in sub-Saharan Africa having access to treatment in 2012 compared to 64% of adults [1]. Indeed, first access to early infant diagnosis under the age of 18 months requires sophisticated PCR techniques due to the persistence of maternal antibodies in the child's blood. These techniques are not available everywhere [9]. Secondly, among the barriers, the lack of services delivery, and the low acceptability by health care workers and the community are frequent [10–12]. Consequently, providing a continuum of care for HIV-exposed children remains challenging. Those HIV-infected children who have a chance to access ART are frequently treated late, at an advanced age (median age >5 years) and at an advanced stage of the disease [13,14].

Since the promulgation of the WHO 2010 recommendations, no study has assessed the missed opportunities of the pre-EART cascade beyond HIV diagnosis and the acceptability of EART proposed in HIV-infected children less than two years old in West Africa. We studied the inclusion process and the family acceptability of EART as part of pre-ART cascade and its correlates among HIV-infected children less than two years old in Abidjan and Ouagadougou through the description of the inclusion process in the therapeutic cohort of the MONOD ANRS 12206 trial.

Methods

Settings

The MONOD ANRS 12206 project was funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS), the European & Developing Countries Trials

Partnership (EDCTP), and the Luxembourg CRP-Santé. This was a multicenter project in two West-African countries (Burkina Faso and Côte d'Ivoire) targeted on the EART implementation before two years old as recommended by WHO in 2010. This project was conducted in the two pediatric wards of the Yalgado Ouédraogo and Charles de Gaulle University Hospitals in Ouagadougou, Burkina Faso and in two public pediatric HIV program sites (FSU Abobo-Avocatier, CEPREF-Yopougon) as well as in the two paediatric wards of the Yopougon and Cocody University Hospitals in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Study design

We studied the inclusion process of children screened to be enrolled in the MONOD ANRS 12206 project until their confirmed inclusion. Eligible children were initially included in a 12-month therapeutic prospective cohort with a twice daily EART combination (AZT or ABC) + (3TC+LPV/r) in addition to cotrimoxazole prophylaxis and therapeutic education (teaching the caregiver to follow the doses and hours of treatment).

Participants

All HIV-1 infected children screened by HIV DNA PCR on Dried blood Spot samples under the umbrella of the national screening program in a pediatric urban centers, <2 years old, ART-naive except for PMTCT prophylaxis of HIV were referred with their parents (or the legal caregiver if parents were not alive) to one of the MONOD health care facilities in Abidjan and Ouagadougou to be pre-included. Those HIV-infected confirmed by DNA-PCR on blood sample, with Hemoglobin ≥ 7 g/dl; neutrophils $>750/\text{mm}^3$; creatinine <5 times the normal threshold; aspartate aminotransferase (AST) and alanine-amino-transferase (ALT) <5 times the normal threshold, and whose parents (or mother if she is the only legal guardian or the legal caregiver if parents were not alive) consent to participate in the MONOD ANRS 12206 project, were initiated on EART. Children diagnosed with tuberculosis at pre-inclusion were included in a separate cohort and received an EFV-based therapy because of the drug interaction between LPV/r and tuberculosis treatment [15].

Data collection

Patient's data were collected prospectively using standardized questionnaires at their first contact, pre-inclusion and inclusion visits. Socio-demographic data of mothers and children and PMTCT exposure data were collected at the first contact visit. After obtaining the parents' written informed consent to participate in the project, all socio-demographic data, data related to the father's HIV status, DNA-PCR to confirm the child's HIV status, hematology, biochemistry, , CD4 percentage, and viral load data of the children were collected at the pre-inclusion visit (four weeks before inclusion). At the inclusion visit, children's anthropometric and clinical data were collected. Clinical stage and immunodeficiency were defined according to the WHO recommendations issued in 2006 [16].

Statistical analysis

We described the pre-ART inclusion process of children already diagnosed as HIV-infected and the causes of non-inclusion. We described the socio-demographic characteristics of the children at their first contact and pre-inclusion visits according to their inclusion in the EART

therapeutic cohort. For children with a confirmed HIV infection status, we analyzed the correlates of inclusion in the therapeutic cohort, using a multivariate logistic regression including all uncorrelated variables associated in the univariate analysis with $p < 0.25$. Then, we conducted a stepwise descending analysis.

Baseline categorical data are presented as frequencies (percentage) while continuous variables are presented using the mean and standard deviation (SD) for normally distributed continuous data or using median and inter-quartiles range (IQR) for non-normally distributed continuous data. We compared categorical data using the Chi-squared tests or Fisher exact, and we used the Student's t-test or Wilcoxon rank-sum test to compare continuous data.

Weight-for-height, weight-for-age, height-for-age were used to assess children nutritional status. Each outcome was standardized (Z-score) for age and gender using the WHO growth standards [17]. We defined underweight at baseline as Weight-for-Age Z-score (WAZ) < -2 SD, and stunting as Height-for-Age Z-score (HAZ) < -2 SD.

All the statistical analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) except for anthropometric indicators, analyzed with ENA/Epi info 3.5.1.

Ethical considerations

Both parents (or mother if she is the only legal guardian or the legal caregiver if parents were not alive) of each child enrolled gave their clear written consent to participate in the MONOD ANRS 12206 project which was approved by both national ethics committees of Burkina Faso and Côte d'Ivoire. The consent had to be signed no later than the visit of pre-inclusion.

Results

Cohort profile

From May 2011 to February 2013, 217 children had a first contact visit, and among these 161 were included in the MONOD cohort (156 in the initial cohort and 5 in the tuberculosis cohort). The cumulative rate of inclusion was 74%. The main reasons for non-inclusion (N=56) were linked to the refusal of child's EART by the father or father's denial of child's HIV status (27/56; 48%), early mortality (13/56; 24%), child found to be HIV-negative on retesting (9/56; 16%), and ineligibility for geographical or baseline blood hematology/chemistry disorders (7/56; 12%). Thus, among the 208 HIV-infected children confirmed eligible for treatment, 77% were initiated on EART (95% confidence interval [95% CI]: 71%-83%), (Figure 1).

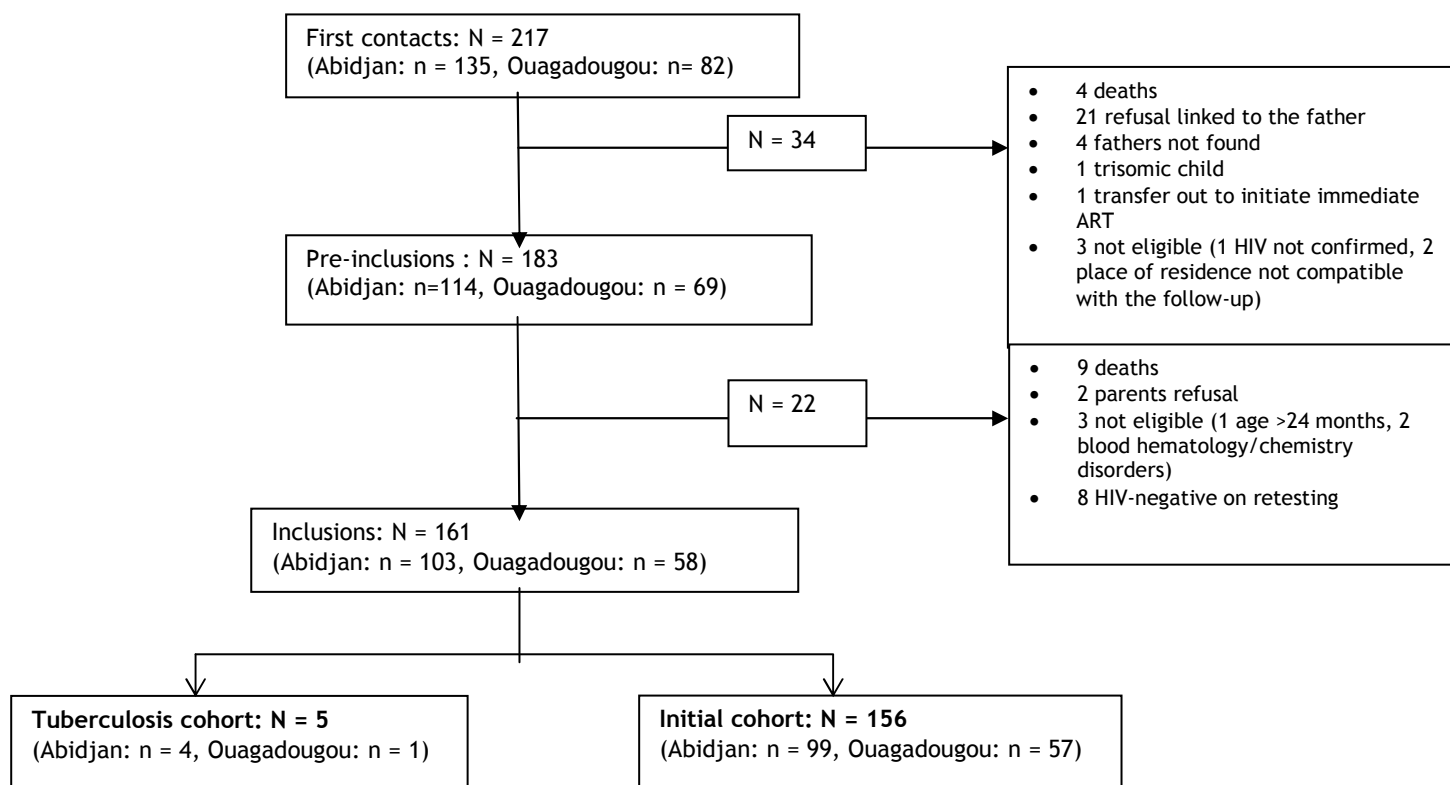


Figure 1. Cohort profile of the ANRS 12206 MONOD Study, Abidjan, Ouagadougou, May 2011-February 2013.

Characteristics of eligible children according to their inclusion in the EART therapeutic cohort (N=208)

Table 1 provides the baseline characteristics of the children according to their inclusion in the MONOD cohort. Overall, the median age at their first HIV diagnosis then at the first contact visit was respectively 8.4 months [inter-quartile range (IQR): 2.9-15.6] and 11.7 months (IQR: 6.0-17.3); 54% were girls. According to the inclusion in the MONOD cohort, there was no difference in median age at first contact. However, median age at first HIV diagnosis was significantly different between included and non-included children ($p=0.03$): children included were 3-months older at first HIV diagnosis than those not included. At the first contact visit, children were most often accompanied by both parents (56.7%); this proportion was significantly higher in children included ($p<0.01$). The mothers of the children included were more often single mothers compared to those of children not included ($p=0.02$). Overall 62% of fathers were informed of the HIV-status of their child and of the mother; this proportion was significantly higher in children included ($p<0.01$).

Table1. Characteristics of eligible children according to their inclusion in the ANRS 12206 MONOD study, Abidjan, Ouagadougou, May 2011-February 2013 (N=208).

	Total N=208	Not included N=47	Included N=161	
Characteristics	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
Median child' age (months) at first contact (IQR)	11.9 (6.4-17.3)	9.5 (5.7-17.0)	12.9 (6.6-17.3)	0.17*
Child' age at first contact (months)				0.08
< 12	105 (50.5)	29 (61.7)	76 (47.2)	
≥ 12	103 (49.5)	18 (38.3)	85 (52.8)	
Median child' age (months) at first HIV diagnosis (IQR)	8.4 (2.9-15.6)	5.9 (2.4-13.0)	9.0 (3.4-16.0)	0.03*
Age at first HIV diagnosis (months)				0.07
< 2	29 (14.1)	10 (22.2)	19 (11.8)	
≥ 2	177 (85.9)	35 (77.8)	142 (88.2)	
Gender				0.87
Male	95 (45.7)	21 (44.7)	74 (46.0)	
Female	113 (54.3)	26 (55.3)	87 (54.0)	
Vital status of the father				<0.01
Alive	146 (70.2)	11 (23.4)	135 (83.8)	
Deceased	10 (4.8)	1 (2.1)	9 (5.6)	
Unknown/Missing	52(25.0)	35 (74.5)	17 (10.6)	
Person accompanying child at the first contact				<0.01**
Mother alone	80 (38.5)	38 (80.8)	42 (26.1)	
Father alone	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	
Both parents	118 (56.7)	8 (17.0)	110 (68.4)	
Legal guardian	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	
Other	5 (2.4)	1 (2.2)	4 (2.4)	
Mother living with the child's father				0.02**
Yes	175 (84.1)	46 (97.9)	129 (80.1)	
No	19 (9.1)	0 (0.0)	19 (11.8)	
Deceased	10 (4.8)	1 (1.8)	9 (5.6)	
Unknown	4 (2.0)	0 (2.1)	4 (2.5)	
Father informed of the mother HIV-status (N=198)				< 0.01
Yes	124 (62.6)	20 (43.5)	104 (68.4)	
No	66 (33.3)	25 (54.3)	41 (27.0)	
Unknown	8 (4.1)	1 (2.2)	7 (4.6)	
Father informed of his child HIV-status (N=198)				< 0.01**
Yes	123 (62.1)	20 (43.5)	103 (67.8)	
No	74 (37.4)	26 (56.5)	48(31.5)	
Unknown	1 (0.51)	0 (2.1)	1 (0.7)	

IQR: Interquartile range; *p-value from Wilcoxon rank-sum test; **p-value from Fisher's exact test

Correlates of inclusion were investigated in a multivariate analysis (Table 2). Children whose both parents attended the first contact visit were 10 times more likely to be included and initiated on EART. In the final adjusted analysis, we found that children were more likely to be included when they were older than 12 months at the first contact visit (adjusted Odds Ratio (aOR): 2.05; 95% CI: 1.02-4.12), and when the father was informed about the HIV-status of both the mother and the child (aOR: 3.20, 95% CI: 1.55-6.69), (Table 2).

Table 2. Factors associated with inclusion in the ANRS 12206 MONOD study, Abidjan, Ouagadougou, May 2011-February 2013 (N=208).

Characteristics	Unadjusted	Bivariate	Adjusted	Multivariate
	Analysis		Analysis	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Child' age at first contact (months)				
< 12	Reference		Reference	
≥ 12	1.80	0.92-3.50	2.05	1.02- 4.12
Child' age at first HIV diagnosis (months)				
< 2	Reference			
≥ 2	2.13	0.91- 4.99		
Gender				
Male	Reference			
Female	0.95	0.49-1.82		
Person accompanying child at the first contact				
Mother or legal guardian	Reference			
Both parents or other	10.24	4.59-22.84		
Father informed of HIV status of the mother and/or his child				
No/ Unknown	Reference		Reference	
Mother and child	3.04	1.50-6.19	3.20	1.55-6.59
Mother only	5.18	1.10- 24.34	6.21	1.29-29.78
Child only	3.96	0.82-19.04	4.08	0.83-19.89

Baseline variables of children included according to study sites

The baseline characteristics of the 161 children included in the MONOD cohort are described in Table 3 according to their study site. The median age at ART initiation of children enrolled was 13.7 months [IQR: 7.7 to 18.4]. This age was significantly different between the two study sites ($p=0.03$): children in Ouagadougou were 2-months older than those in Abidjan. The children were female (54%) and lived with both parents (67%) regardless of the study sites. Overall, the main caregivers were mothers (83%). However more fathers in Ouagadougou (26%) than in Abidjan (1%) were main caregivers ($p=0.01$). In Abidjan, parents were significantly more likely to have tap water, electricity and refrigerators at home compared to those in Ouagadougou. Over half (51%) of the mothers did not receive any prenatal PMTCT intervention and only 35% had an ongoing antiretroviral therapy at the time of inclusion of their child. Over half (51%) of the children included had not received any postnatal prophylaxis for PMTCT. Self-report of the father's HIV testing was unknown for 14% of the children. Only 64% of the fathers had carried out an HIV test, but this proportion was significantly higher in Abidjan than in Ouagadougou: 68% versus 57% respectively ($p = 0.02$). Among the fathers who underwent screening for HIV infection, 40% were reported to be HIV-infected, of whom 51% were on ART.

Table 3. Baseline socio-demographic characteristics of the 161 HIV-Infected children included in the ANRS 12206 MONOD study according to site (Abidjan, Ouagadougou, May 2011-February 2013).

Characteristics	Total	Abidjan	Ouagadougou	p
	N=161 N (%)	N=103 n (%)	N=58 n(%)	
Median child'age at ART initiation (IQR)	13.6 (7.7-18.4)	12.9 (6.7-18.3)	14.6 (10.1-19.5)	0.03
Child'age at EART initiation (months)				
< 12	70 (43.5)	50 (48.5)	20 (34.5)	0.08
≥ 12	91 (56.5)	53 (51.5)	38 (65.5)	
Gender				0.38
Male	74 (46.0)	50 (48.5)	24 (41.4)	
Female	87 (54.0)	53 (51.5)	34 (58.1)	
Main caregiver				<0.01
Mother	133 (82.6)	93 (90.3)	40 (69.0)	
Father	16 (9.9)	1 (1.0)	15 (25.8)	
Other	12 (7.5)	9 (8.7)	3 (5.2)	
Type of housing				0.02
Individual housing	83 (51.5)	46 (44.7)	37 (63.8)	
Common housing	78 (48.5)	57 (55.3)	21 (36.2)	
Tap water at home				<0.01
Yes	108 (67.1)	87 (84.5)	21 (36.2)	
No	53 (32.9)	16 (15.5)	37 (63.8)	
Electricity at home				<0.01
Yes	120 (74.5)	98 (95.2)	22 (37.9)	
No	41 (25.5)	5 (4.8)	36 (62.1)	
Fridge at home				0.02
Yes	36 (22.4)	29 (28.2)	7 (12.1)	
No	125 (77.6)	74 (71.8)	51 (87.9)	
Orphan				0.17
Both parents alive	146 (90.7)	91 (88.4)	55 (94.8)	
Mother deceased	6 (3.7)	6 (5.8)	0 (0.0)	
Father deceased	9 (5.6)	6 (5.8)	3 (5.2)	
Family structure				0.65
Two parents	109 (67.3)	71 (68.9)	38 (65.5)	
Single parent/Missing	52 (32.1)	32 (31.1)	20 (34.5)	
Mother on ART***				0.06
Yes	56 (34.8)	42 (40.8)	14 (24.1)	
No	94 (58.4)	53 (51.4)	41 (70.7)	
Unknown	11 (6.8)	8 (7.8)	3 (5.2)	
Maternal PMTCT prophylaxis				0.79
Yes	66 (41.0)	41 (39.8)	25 (43.1)	
No	83 (51.5)	55 (53.4)	28 (48.3)	
Unknown	12 (7.5)	7 (6.8)	5 (8.6)	
Postnatal PMTCT prophylaxis				0.93
Yes	66 (41.0)	43 (41.7)	23 (39.7)	
No	83 (51.5)	52 (50.5)	31 (53.4)	
Unknown	12 (7.5)	8 (7.8)	4 (6.9)	

Father having undergone testing for HIV				0.03
Yes	103 (64.0)	70 (68.0)	33 (56.9)	
No	35 (21.7)	24 (23.3)	11 (19.0)	
Unknown	23 (14.3)	9 (8.7)	14 (24.1)	
Father HIV-infected*** (N=103)				0.06**
Yes	41 (39.8)	29 (41.4)	12 (36.4)	
No	59 (57.3)	41 (58.6)	18 (54.5)	
Unknown	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (9.1)	
Father on ART*** (N=41)				0.87**
Yes	21 (51.2)	14 (48.3)	7 (58.3)	
No	18 (43.9)	13 (44.8)	5 (41.7)	
Unknown	2 (4.9)	2 (6.9)	0 (0.0)	

EART: early antiretroviral therapy; PMTCT: prevention-of-mother-to child-transmission; IQR: Interquartile range;

*p-value from Wilcoxon rank-sum test; **p-value from Fisher's exact test; ***Based on self-report

At the initiation of the antiretroviral therapy, 62% of the children had reached WHO clinical stage 3 or 4: this proportion was significantly higher in Ouagadougou than in Abidjan, 88% versus 48% respectively ($p < 0.01$). The median percentage of CD4 cells was 20% [IQR: 13.5 to 26.2] and 85% of children had moderate to severe immune deficiency at baseline. The proportion of these children was higher in Ouagadougou ($p < 0.01$). Children from Ouagadougou had a significantly lower CD4 percentage compared to those in Abidjan ($p < 0.01$). Children included in Ouagadougou were significantly more malnourished than those in Abidjan when considering all anthropometric indicators, with their average weight-for-age, height-for-age, and weight-for-height z-scores being significantly lower ($p < 0.01$). The median hemoglobin level was 9.0 grams per deciliter [IQR: 8.2 to 9.9] and 80% of children had a hemoglobin < 10 grams per deciliter, this proportion was higher in Ouagadougou ($p < 0.01$). The average viral load was 6 log₁₀ (SD: 1.1), children from Ouagadougou had a significantly higher viral load compared to those in Abidjan ($p < 0.01$) (table 4).

Table4. Baseline clinical, anthropometric, hematological, immunological and virological characteristics of the 161 HIV-Infected children included in the ANRS 12206 MONOD study according to site (Abidjan, Ouagadougou, May 2011-February 2013).

Characteristics	Total	Abidjan	Ouagadougou	p
	N=161 N (%)	N=103 n (%)	N=58 n(%)	
WHO stage at ART initiation				<0.01
I	48 (29.8)	41 (39.8)	7 (12.1)	
II	13 (8.1)	13 (12.6)	0 (0.0)	
III	63 (39.1)	34 (33.0)	29 (50.0)	
IV	37 (30.0)	15 (14.6)	22 (37.9)	
Weight-for-age z-score				
Mean (SD)	-2.4 (1.7)	-2.0 (1.6)	-3.1 (1.5)	<0.01
≥-2	75 (46.6)	61 (59.2)	14 (24.1)	<0.01
[-2; -3]	28 (17.4)	13 (12.6)	15 (25.9)	
<-3	58 (36.0)	29 (28.2)	29 (50.0)	
Height-for-age z-score				
Mean (SD)	-2.3 (1.8)	-1.9 (1.9)	-2.8 (1.6)	<0.01
≥-2	78 (48.5)	61 (59.2)	17 (29.3)	<0.01
[-2; -3]	34 (21.1)	17 (16.5)	17 (29.3)	
<-3	49 (30.4)	25 (24.3)	24 (41.4)	
Weight-for-height z-score				
Mean (SD)	-1.6 (1.5)	-1.3 (1.5)	-2.2 (1.5)	<0.01
≥-2	103 (64.0)	77 (74.8)	26 (44.9)	<0.01
[-2; -3]	30 (18.6)	15 (14.6)	15 (25.8)	
<-3	28 (17.4)	11 (10.6)	17 (29.3)	
Hemoglobin at initiation (g/dl)				
Median (IQR)	9.0 (8.2-9.9)	9.2 (8.5-10.0)	8.4 (7.8-9.5)	<0.01*
≥ 10	32 (19.9)	25 (24.2)	7 (12.1)	0.03**
[9-10]	48 (29.8)	34 (33.0)	14 (24.1)	
[7-9]	79 (49.1)	42 (40.8)	37 (63.8)	
Missing	2 (1.2)	2 (2.0)	0 (0.0)	
Median CD4 percentage at ART initiation (IQR)	19.5 (13.5-26.2)	21.5 (15.6-28.8)	16.6 (11.0-23.5)	<0.01*
Immune status at ART initiation				0.58
Normal	21 (13.0)	14 (13.6)	7 (12.1)	
Moderate	20 (12.5)	16 (15.5)	4 (6.9)	
Advance	25 (15.5)	15 (14.6)	10 (17.2)	
Severe	92 (57.1)	56 (54.4)	36 (62.1)	
Missing	3 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.7)	
Mean Viral Load at ART initiation (log10)	6.1 (1.1)	5.9 (1.1)	6.5 (0.9)	<0.01
Viral load class at ART initiation				0.02
≤ 6 log	64 (39.7)	48 (46.6)	16 (27.6)	
>6 log	95 (59.0)	53 (51.4)	42 (72.4)	
Missing	2 (1.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	

Immune status: Age < 11 months Normal CD4% > 35%, Moderate CD4% \leq 35% and \geq 30%, Advance CD4% \leq 25% and \geq 29%, severe CD4% < 25%; Age \geq 11 months: Normal CD4% > 30%, Moderate CD4% \leq 25% and \geq 30%, Advance CD4% \leq 20% and \geq 24%, severe CD4% < 20%
SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range; ART: antiretroviral therapy; *p-value from Wilcoxon rank-sum test; **p-value from Fisher's exact test; ***WHO 2006 growth standards

Discussion

Our study, reported for the first time, the infant pre-EART attrition in the West-African settings of intermediate HIV-prevalence, and with a very low coverage of early infant diagnosis (29% in Ouagadougou; 16% in Abidjan). The inclusion rate of children referred after a first positive DBS was 74%. The reasons for non-inclusion in the MONOD cohort included refusal of EART due to fear of the stigmatization by the father, early competing mortality, and non-confirmation of HIV infection by DNA PCR on blood sample. Good communication between parents, especially when the mother's and the child's HIV status is disclosed to the father, and the first contact visit at age older than 12 months were factors associated with the acceptability of the EART in the research context. As a result of the low EID coverage in this context, children were diagnosed at a late age, 8 months of age in median, were referred at a median age of 12 months and subsequently initiated antiretroviral therapy at an advanced age (median 14 months). These figures show a significant delay in Ouagadougou compared to Abidjan. The majority of the children was malnourished and started EART at an advanced clinical and immunological stage. In addition, we reported a limited access to PMTCT interventions with more than half of the children included not having received any PMTCT intervention, despite this being recommended in these settings.

Of the 217 children referred to the MONOD study, 9% were found to be falsely positive after the confirmatory test required before the initiation of EART. Indeed, the positive predictive value depends on the prevalence of the disease in the tested population. As a result, in low HIV prevalence settings as in our context, the rate of false positives remains of concern and justifies the need for a confirmatory test in WHO recommendation [18]. According to the HIV transmission rate of 5%, the rate of false-positive DBS could reach 10.3% [19]. This finding primarily confirms the need to verify the first HIV positive test result in the setting of intermediate HIV prevalence, as recommended by the WHO [18], but further highlights the need for lasting stringent quality control and confirmatory testing. In the African setting, the long delay between the collection of the initial blood samples and the availability of the results for confirmatory testing complicates the disclosure of the initial positive result to the family, as well as the monitoring of the children [20]. The problem of false positive results can also undermine the community trust in reliability of early infant diagnosis, and lead to possible diagnosis and EART delays. It also exposes HIV-uninfected children to the risk of antiretroviral side effects if they are not identified.

We show that EART is feasible in our context, reaching 77% of the children with a confirmed HIV diagnosis. However, despite the referencing network set up to capture children for an EART through the MONOD project, the initiation of antiretroviral treatment was considerably delayed compared to the CHER strategy, especially in Burkina Faso, cumulating the delays of the pre-EART cascade (HIV diagnosis, HIV confirmation, EART initiation). The MONOD cohort aimed at initiating on antiretroviral therapy as soon as possible after early infant diagnosis (from 12 weeks). However, our findings showed that more than half of the children started EART after their first birthday, with high competing mortality before the initiation of EART. Children in Burkina Faso were older at the initiation of EART compared

to those in Côte d'Ivoire. This difference between the study sites can be explained by the fact that there is a closer link between PMTCT services and postnatal services in Abidjan as compared to Ouagadougou. One of the health care centers of the MONOD project in Abidjan included a PMTCT project. Another likely explanation is the fact that the majority of children in Ouagadougou were recruited from the university hospitals while they presented HIV-related symptoms, which led the pediatricians to propose the HIV diagnostic test. This late HIV-infection screening during illness has already been described elsewhere in Ethiopia [21]. Other studies have indicated that pediatric ART is often started too late when children are already advanced in the disease and are immunodeficient [22–27]. This also occurred in the field reality of the MONOD settings and most likely explained the early high mortality rate, highlighting the importance of starting ART as early as possible.

The delay in the initiation of EART is essentially due to early HIV testing being particularly difficult, as already observed in other studies, in low income countries [11,27,28]. This delay in screening can be explained by the lack of services delivery, the time lag in accessing early diagnosis, especially because of insufficient availability of virological diagnostics, the lack of reagents, the time required to perform tests, the lack of support services for the transportation of samples between health care sites and laboratories, the lack of integration of testing with existing programs such as immunization programs; the missed opportunities to diagnose children in hospital, and the low acceptability of early screening by the community or health care workers [11,12,29–32].

We recorded 77% of cumulative rate of EART initiation before the age of two years. Five studies conducted in Africa and Asia have reported proportions of ART initiation ranging between 40% and 99% [33]. This variability can be partly explained by the fact that the studies were performed at different times with different recommendations for antiretroviral treatment initiation. In addition, these studies have included older children with a median age ranging between 2.2 and 6.5 years [33]. In our study, we report that variables related to the quality of communication within the parental couple regarding maternal and child HIV status disclosure proved to be important factors to favor an EART initiation. EART initiation depends on several factors such as cost of transportation, availability of food aid, time constraint, perception of child health, stigma, beliefs and paternal support [34]. In our study the cost of transportation was not considered as an obstacle as we provided transportation fees to the caregivers. The non-disclosure of the maternal and the child's HIV-status to the father was a missed opportunity to initiate an EART. A child's HIV positive status usually indicates maternal infection and the resultant anxiety, fear of blame, social and healthcare discrimination as well as marital abandonment may negatively influence the mother's acceptance of the HIV status of the child [35,36]. Braitstein and al showed that 30% of children' caregivers in Kenya reported that the child was lost-to-follow up because they did not want to share the child's HIV status with their partner [37].

We also found that being older than 12 months at first contact visit increased the probability of initiation of EART. This result is likely due to the delay of HIV-diagnosis, often performed late, but also to the perception of the child's health by the parents. Parents agreed more readily to initiate therapy in children who are symptomatic [34]. Over one third of children included in our study were already severely malnourished. Malnutrition was significantly higher in Ouagadougou than in Abidjan. The WHO clinical stage, and the immunodeficiency status, were also more advanced, consistently reflecting the recruitment bias in the hospital settings in Ouagadougou compared to Abidjan.

Our study also highlighted a limited access to PMTCT intervention in the West African settings, with an intermediate HIV prevalence. More than 50% of the mothers and children did not receive any PMTCT prophylaxis. This is partly due to the missed opportunities of prenatal HIV testing. PMTCT interventions are proposed in a context where stigma remains high and where a significant number of pregnant women do not receive antenatal care. The conditions of access to prenatal and infant HIV diagnosis and antiretroviral treatment upstream of the MONOD project were discussed elsewhere [10]. These results demonstrated the difficulties in the implementation of PMTCT interventions in West Africa. The linkage between PMTCT and postnatal care services needs to be strengthened in order to identify HIV infection and initiate EART at the earliest opportunity[38]. It is urgent to raise awareness of both community and health care workers in order to increase the number of mothers and children receiving PMTCT and achieve the goal of "zero new pediatric infections" [39].

Few cases of tuberculosis were identified in our settings (5/161; 3%), reflecting a difference of contextual morbidity in West Africa compared to South Africa [40]. Finally, our results highlight the delayed pre-ART cascade with a low coverage of EID mentioned in West Africa compared to South Africa [41].

Our study has some limitations. First, our data represent only urban settings, probably reflecting better access to early infant diagnosis and antiretroviral treatment compared to rural settings, where the delay of care could be even longer than that reported in our study. A few variables presented a high number of missing data (data on vital status of the father, his HIV status and antiretroviral treatment). This missing data were mainly related to children whose parents did not accept the inclusion in the MONOD project or those who died before inclusion. Although that selection bias might have affected the precision of our estimate, we feel that it might have underestimated the OR estimates. Finally, the need to get both parents' consent (or mother if she is the only legal guardian or the legal caregiver if parents were not alive) before inclusion and EART of the children in this research context could have also underestimated the true EART acceptability rate. Those children who did not have parents' consent were included in the ART program but not in the research cohort. This may not depict the real life situation, but this allows us to highlight the place of the father in the family's interaction with the field reality and feasibility of coping with a long-term daily ART strategy in mothers and their children. Despite these limitations, our findings are original. This is the first study to document the pre-ART cascade, and family acceptability of EART in children less than two years in the West African context.

Conclusions

Competing early mortality of HIV-infected infant and fear of stigma within the parental couple play a key role in the missed opportunities of EART for children in West-Africa. A public health effort must be made in order to take care of HIV-exposed infants and to identify HIV-infected infants earlier by strengthening linkages between PMTCT and pediatric HIV facilities; increasing community awareness of the need to treat children early, providing a global package of care for HIV-infected mothers (access to antiretroviral therapy, child nutrition, improve socio-economic conditions); involving the father at the earliest opportunity according to maternal willingness, and facilitating communication within couples about the disclosure of the child's HIV status; and finally by fighting against stigma at the community level and among the health care staff. These efforts are needed to provide early HIV care to the infants and to improve their survival as efficiently as shown in the CHER trial [6]. More

recently, in 2015, universal treatment of all HIV infected patients was recommended [42]. But children < 2 years are those with the most advanced stage of the disease, requiring more rapidly ART compared to older ones [43]. In the view of the currently applied and the 2015 guidelines [42], it is required to provide ART as soon as possible for the youngest children at the highest risk of death as a priority compared to the older children.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Acknowledgements

The authors warmly thank the children and their families involved in this project, the staff, the national AIDS program in Côte d'Ivoire and the national AIDS committee in Burkina Faso for their support, Dr Nina Deschamps for the language corrections. Désiré Dahourou is a fellow funded by the ANRS (ANRS12206-B89).

The ANRS 12206 MONOD Collaboration Study Group (as of February 1st, 2015):

Participating sites

Burkina Faso, Ouagadougou: Centre de Recherche International pour la Santé: Malik Coulibaly, Désiré Lucien Dahourou, Nicolas Meda (co-investigator) Colette Ouédraogo, Mamadou Sawadogo, Wilfried Somé, Désiré Sondo, Elisabeth Thio. CHU Charles De Gaulle: Mamadou Barry, William Hiembo, Fla Kouéta, Adama Ouattara, Moussa Ouédraogo, Rasmata Ouédraogo, Sylvie Ouédraogo, Bernadette Congo, Rose Barry, Diarra Yé, CHU Yalgado Ouédraogo: Malika Congo, Edouard Minéné, Marie Coulibaly, Pierre Innocent Guissou Angèle Kalmogho, Ludovic Kam, Emile Ouédraogo, Lassana Sangaré, Caroline Yonaba. Programme Sectoriel Santé de Lutte contre le SIDA et les IST : Ramatou W. Sawadogo. Programme d'Appui au Monde Associatif et Communautaire (PAMAC) : Odette Ky-Zerbo.

Côte d'Ivoire, Abidjan: Programme PACCI: Xavier Anglaret, Clarisse Amani-Bossé, Divine Avit, Christine Danel, Serge Eholié, Didier Ekouévi, Eulalie Kanga, Suzanne Kouadio, Séverin Lennaud, Maxime Aimé Oga, Thérèse N'Dri-Yoman. CHU Cocody : Madeleine Amorissani-Folquet, Evelyne Dainguy, Beugre Kouassi, Jean-Claude Kouassi, Gladys Oka. CHU Yopougon : Kader Keita, Jean Yves Lambin, François Eboua Tanoh, Marguerite Timité-Konan (**co-investigator**). Site Abobo-Avocatier : Véronique Mea-Assande, Site CePreF-enfants : Addi Edmond Aka, Hortense Aka-Dago, Sylvie N'Gbeche, Eugène Messou. Lab CeDReS : Arlette Emieme, Fatoumata Koné, Hervé Menan, Thomas Toni, Vincent Yapo. Programme National de Prise en Charge : Kouamé Abo, Irma Ahoba, David Aka. FSU Abobo-Avocatier : Gbaméné Kouassi. Pharmacie de la Santé Publique : Carine Kodo ; Implementers : Touré Siaka, Pety Touré (ACONDA), Fassinou Ekouevi (EGPAF), Ida Viho (ICAP), Anthony Richard Tanoh, Olivier Blé (Fondation ARIEL GLASER). Community representants: Yaya Coulibaly (RIP+), Philomène Takouo (ONG Bayema). Programme ESTHER : Jean Marie Massumbuko. CIRBA : Kouadio Kouakou, Programme National de Santé Infantile : Dorotheé Koumi, Programme Elargi de Vaccination : Berté Koné.

Methodology and Data Management Center : Inserm U897, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, University of Bordeaux, France: Sophie Dattez, Sophie Karcher, Jérôme Le Carrou, Valériane Leroy (**Coordinating investigator**), Karen Malateste, Pierre Touret. Methodological Support: Caroline Bouyssou, Geneviève Chêne, Valérie Conte, Sophie Desmonde, Delphine Gabillard, Valérie Journot, Roger Salamon.

MEREVA, Bordeaux. **Website:** <http://mereva.isped.u-bordeaux2.fr/monod/Accueil.aspx>

Supporting teams:

CRP-Santé, Luxembourg : Vic Arendt (**co-investigator**), Carole Devaux, Jean-Claude Schmit.

Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique, Bruxelles, Belgique : Philippe Lepage (**co-investigator**)

EA 3620, Université Paris Descartes, Paris, France : Stéphane Blanche (**co-investigator**), Marie-Laure Chaix-Baudier, Deborah Hirt, Christine Rouzioux, Claire Pressiat, Alain Pruvost (CEA), Jean-Marc Treluyer, Saik Urien.

Inserm U1058, Université Montpellier 1, France : Philippe Van de Perre (**co-investigator**).

Administrative Team: Elodie Vernoux (Bordeaux, France), Aminata Paré-Karambiri (Ouagadougou, Burkina Faso), Zouma Tinto (Ouagadougou, Burkina Faso), Adoulaye CISSE (Abidjan, Côte d'Ivoire), Madikona Dosso (Abidjan, Côte d'Ivoire)

MONOD ANRS 12206 Scientific Steering Committee: Roger Salamon (Chair, Bordeaux, France), Valériane Leroy (Coordinating investigator, Bordeaux, France), Nicolas Meda (Co-Investigator, Ouagadougou, Burkina Faso), Marguerite Timite-Konan (Co-Investigator, Abidjan, Côte d'Ivoire), Vic Arendt (Co-Investigateur, Luxembourg), Stéphane Blanche (Co-Investigator, Paris, France), Philippe Lepage (Co-Investigator, Bruxelles, Belgique), Philippe Van de Perre (Co-Investigator, Montpellier, France), François Dabis (Bordeaux, France), Jean-Claude Schmit (CRP-Santé, Luxembourg).

MONOD ANRS 12206 trial independent data monitoring committee meeting: Dominique Costagliola (Chair, Paris, France), Mark Cotton (Cape Town, South Africa), Carlo Giaquito (Bologna, Italie), Diana Gibb (London, UK), Elisabeth Menu (Paris, France).

Promotor: Inserm-ANRS, France: Jean-François Delfraissy (Director), Brigitte Bazin, Marie de Solère, Claire Rekeawicz.

Funding: Centre pour la Recherche en Santé (CRP-Santé), Luxembourg, European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP, reference: IP.2007.33011.002), French INSERM-ANRS, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, University of Bordeaux, France.

The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the French INSERM-ANRS, EDCTP, or University of Bordeaux.

Authors' contributions

VL, MTK, NM, VA, RS, PL were co-investigators of the MONOD project and contributed to data interpretation. DD and VL contributed to the design, data analysis and interpretation; DD

and VL drafted the first report of the manuscript, which all authors subsequently reviewed, edited and approved. MAF, MC, DA, MTK, DY, CAB, DD were involved in the conduct of the field study.

References

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,85053,en.asp>
2. SP/CNLS-IST, ONUSIDA. Rapport d'activité sur la riposte au SIDA du Burkina Faso 2012 [Internet]. [cited 2013 Dec 20]. Available from: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_BF_Narrative_Report%5B1%5D.pdf
3. Conseil national de lutte contre le SIDA. Rapport national 2012 : suivi de La déclaration de politique sur le sida de Juin 2011 [Internet]. [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ctedivoire/>
4. Conseil national de lutte contre le SIDA. Rapport national de la Côte d'Ivoire 2014: suivi de la déclaration de politique sur le SIDA de Juin 2011 [Internet]. [cited 2015 Feb 26]. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ctedivoire/>
5. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *The Lancet*. 2004 Oct;364(9441):1236–43.
6. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2233–44.
7. WHO. Antiretroviral therapy of hiv infection in infants and children: towards universal access [Internet]. WHO. 2006 [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants/en/>
8. WHO. Antiretroviral therapy for hiv infection in infants and children: towards universal access [Internet]. WHO. 2010 [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/>
9. Véronique A-F, Marie-Laure C, Stéphane B, Marianne B, Corinne F, Kadidia T, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol*. 2009 Feb;81(2):217–23.
10. Coulibaly M, Meda N, Yonaba C, Ouedraogo S, Congo M, Barry M, et al. Missed Opportunities for Early Access to Care of HIV-Infected Infants in Burkina Faso. Tang JW, editor. *PLoS ONE*. 2014 Oct 31;9(10):e111240.
11. Ndongdoki C, Brou H, Timite-Konan M, Oga M, Amani-Bosse C, Menan H, et al. Universal HIV Screening at Postnatal Points of Care: Which Public Health Approach for Early Infant Diagnosis in Côte d'Ivoire? Myer L, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug 21;8(8):e67996.

12. Ciaranello AL, Park J-E, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med.* 2011;9:59.
13. Desmond S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in West-African HIV-infected children. *AIDS Lond Engl.* 2014 Jul 17;28(11):1645–55.
14. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2008 Aug;8(8):477–89.
15. CDC | TB | Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [Internet]. [cited 2015 Oct 7]. Available from: http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm
16. WHO | WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/vct/hivstaging/en/>
17. WHO | WHO Child Growth Standards: Methods and development [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 21]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/
18. WHO. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children [Internet]. Geneva; 2010. 64 p. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatic/diagnosis/en/#>
19. Feucht UD, Forsyth B, Kruger M. False-positive HIV DNA PCR testing of infants: implications in a changing epidemic. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2012 Mar;102(3 Pt 1):149–52.
20. Dube Q, Dow A, Chirambo C, Lebov J, Tenthani L, Moore M, et al. Implementing early infant diagnosis of HIV infection at the primary care level: experiences and challenges in Malawi. *Bull World Health Organ.* 2012 Sep 1;90(9):699–704.
21. Berhan Y. Age and CD4 count of vertically HIV-infected children at the time of diagnosis: what are independent predictors for being symptomatic and CD4 counts drop? *J Trop Pediatr.* 2011 Feb 1;57(1):14–23.
22. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS Sept 24 2004.* 2004;18(14):1905–13.
23. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Jul 1;41(1):100–7.

24. O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P, for Medecins Sans Frontieres. In resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS* Oct 3 2006. 2006;20(15):1955–60.
25. Bolton-Moore C M-MM. CLinical outcomes and cd4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in zambia. *JAMA*. 2007 Oct 24;298(16):1888–99.
26. Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ*. 2010 Jul 1;88(7):490–9.
27. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Feb 1;62(2):208–19.
28. Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ, et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all? *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):650–5.
29. Bland RM, Ndirangu J, Newell M-L. Maximising opportunities for increased antiretroviral treatment in children in an existing HIV programme in rural South Africa. *BMJ*. 2013 Feb 27;346(feb27 1):f550–f550.
30. Ghadrshenas A, Ben Amor Y, Chang J, Dale H, Sherman G, Vojnov L, et al. Improved access to early infant diagnosis is a critical part of a child-centric prevention of mother-to-child transmission agenda. *AIDS Lond Engl*. 2013 Nov;27 Suppl 2:S197–205.
31. Oga M, Brou H, Dago-Akribi H, Coffie P, Amani-Bossé C, Ékouévi D, et al. Acceptabilité du test VIH proposé aux nourrissons dans les services pédiatriques, en Côte d'Ivoire, *Significations pour la couverture du diagnostic pédiatrique*. SAHARA-J J Soc Asp HIVAIDS. 2014 Jan 2;11(1):148–57.
32. Oga MA, Ndongoki C, Brou H, Salmon A, Bosse-Amani C, Timite-Konan M, et al. Attitudes and Practices of Health Care Workers Toward Routine HIV Testing of Infants in Côte d'Ivoire: The PEDI-TEST ANRS 12165 Project: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul;57:S16–21.
33. Mugglin C, Wandeler G, Estill J, Egger M, Bender N, Davies M-A, et al. Retention in Care of HIV-Infected Children from HIV Test to Start of Antiretroviral Therapy: Systematic Review. Kranzer K, editor. *PLoS ONE*. 2013 Feb 20;8(2):e56446.
34. Phelps BR, Ahmed S, Amzel A, Diallo MO, Jacobs T, Kellerman SE, et al. Linkage, initiation and retention of children in the antiretroviral therapy cascade: an overview. *AIDS*. 2013 Nov;27:S207–13.
35. Yeap AD, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Churchyard GJ, Geissler PW, et al. Factors influencing uptake of HIV care and treatment among children in South Africa – a qualitative study of caregivers and clinic staff. *AIDS Care*. 2010 Sep;22(9):1101–7.

36. Kimani-Murage EW, Manderson L, Norris SA, Kahn K. 'You opened our eyes': caregiving after learning a child's positive HIV status in rural South Africa. *Health Soc Care Community* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Oct 15]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2524.2009.00891.x>
37. Braitstein P, Songok J, Vreeman RC, Wools-Kaloustian KK, Koskei P, Walusuna L, et al. 'Wamepotea' (They Have Become Lost): Outcomes of HIV-Positive and HIV-Exposed Children Lost to Follow-Up From a Large HIV Treatment Program in Western Kenya: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul;57(3):e40–6.
38. Ekouevi DK, Azondekon A, Dicko F, Malateste K, Toure P, Eboua FT, et al. 12-month mortality and loss-to-program in antiretroviral-treated children: The IeDEA pediatric West African Database to evaluate AIDS (pWADA), 2000-2008. *BMC Public Health*. 2011 Jun 30;11:519.
39. WHO | Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector [Internet]. WHO. [cited 2014 Sep 2]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/>
40. Reitz C, Coovadia A, Ko S, Meyers T, Strehlau R, Sherman G, et al. Initial Response to Protease-Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy among Children Less than 2 Years of Age in South Africa: Effect of Cotreatment for Tuberculosis. *J Infect Dis*. 2010 Apr 15;201(8):1121–31.
41. UNAIDS. *The Gap Report*. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014.
42. WHO | Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [Internet]. WHO. [cited 2015 Oct 7]. Available from: <http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>
43. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2008 Jan 2;22(1):97–105.