



9^{EMES} RENCONTRES NORD-SUD IMEA/IRD/ESTHER
26 novembre 2014, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

« VIH/SIDA, au-delà des chiffres...»

Avec le soutien des laboratoires
GILEAD, BRISTOL-MYERS SQUIBB, JANSSEN & VIIV

Compte-rendu

Pour la 9^{ème} année consécutive, les Rencontres NORD-SUD IMEA-IRD/UMI 233 ont convié les acteurs de la lutte contre le VIH/Sida dans les pays en développement et singulièrement en Afrique Sub-Saharienne. Trente ans plus tard, les réponses à la pandémie VIH sont évaluées à l'aune des statistiques tels que le nombre de PVVIH, la mortalité, la « couverture antirétrovirale », le taux de rétention dans les programmes, le taux de prévention de la transmission mère-enfant... Au-delà de ces chiffres, quelle est la réalité de terrain? Comment sont-ils calculés? Avec quelle précision? Comment sont-ils interprétés? Comment évaluer la dynamique de l'épidémie? Certes, 60% des PVVIH auraient besoin d'un traitement ARV mais quels en seraient les bénéfiques réels, individuels et collectifs? Comment numérateurs et dénominateurs ont-ils été déterminés? Comment évaluer la cascade de soins? Quelle est la pertinence des indicateurs d'efficience d'un programme de lutte contre le VIH utilisée par les organismes internationaux? Comment les coûts sont-ils calculés et interprétés?

Conférence introductive : Epidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest

Actualité oblige, **Serge EHOLIE** (CHU Treichville, Côte d'Ivoire) rappelle en préambule les faits marquants des épidémies antérieures à virus Ebola. En Novembre 2014, près de 15000 cas avaient été déclarés au Sierra Leone, en Guinée Conakry, au Liberia, au Mali et le taux de décès moyen était de 36 % (Guinée 60.7%, Liberia 40% et Sierra Leone 21%) La maladie tuerait progressivement moins (meilleure immunité, amélioration de la prise en charge voire diminution de la virulence). A cette même date, 570 soignants ont été déclarés malades, avec un taux de mortalité de 57% : les contaminations surviennent majoritairement dans les centres de santé non dédiés à Ebola : la plupart des malades présentent des symptômes (fièvre, diarrhées...) communs à d'autres pathologies infectieuses classiques et le diagnostic n'est souvent pas évoqué. Le taux de contagiosité (indice Ro) du virus Ebola est estimé à 1.34 à 1.83. Les formes asymptomatiques sont fréquentes : 45% des contacts proches asymptomatiques d'un malade Ebola ont développé une séroconversion IgG Ebola. (Lancet 2000 Jun 24;355(9222):2210-5). De plus, beaucoup de cas sont cachés et les enterrements tenus secrets afin d'éviter les réactions de rejet des proches des défunts : par rapport aux données de l'OMS, la sous déclaration des cas serait de l'ordre de 50 %.

Il ne faut pas négliger les conséquences sociétales et médicales des pays touchés : pathologies habituelles (paludisme, cholera, etc..) moins prises en charge, écoles fermées, système de santé désorganisé, famille déchirée, nombreux orphelins, dans un contexte d'insuffisance sanitaire.

Comment évaluer l'incidence de l'infection par le VIH par la méthode du rétrocalcul à partir des données de surveillance épidémiologique : l'exemple du Cameroun

Jacques NDAWINZ (UMRS 1136 INSERM/UPMC, Paris) relate l'intérêt du rétrocalcul : la majorité des pays à revenus faibles ou intermédiaires utilisent le logiciel EPP basé sur un modèle épidémiologique aux données de prévalence existantes puis l'incidence est estimée à partir de prévalences ajustées (Spectrum). Une modification méthodologique des analyses des données faites par l'Onusida explique une « baisse » artéfactuelle de l'incidence et de la prévalence entre 2006 et 2007. Les modifications méthodologiques tous les deux ans, ne permettent pas une comparaison cohérente des résultats.

Un nouveau modèle de rétrocalcul est développé à partir du nombre de nouvelles personnes mises sous antirétroviraux (ARV) et du taux de CD4 connu au moment de la mise sous ARV; la validité de ce modèle est montrée sur des données camerounaises issues des cohortes (CNLS + enquête sur 55 sites, 5000 dossiers patients étudiés). Cette méthode est facile à implémenter car elle est basée sur des données colligées en routine et utilisant très peu d'hypothèses. Cependant, l'incertitude reste grande si le délai entre le diagnostic de l'infection et la mise sous ARV est long, comme c'était le cas au début de l'épidémie VIH au Cameroun.

Conclusion des analyses récentes (Onusida et rétrocalcul) : l'épidémie du VIH au Cameroun n'est pas contrôlée et 2/3 des nouveaux cas sont des femmes.

Evaluation de l'incidence de l'infection VIH à partir d'une enquête transversale en population

Stéphanie BLAIZOT (Université de Lyon) analyse le modèle d'estimation de l'incidence à partir des données de prévalence. L'étude se situe à Ndhiwa (Kenya), où la prévalence du VIH en 2012 est estimée à 24% de la population (27% chez les femmes, 20% chez les hommes). L'intervalle des âges de la population étudiée, est de 15 à 59 ans et la prévalence atteint un pic entre 40-45 ans (homme ou femme) : la prévalence augmente du fait des nouvelles infections, puis son taux diminue au-delà du pic, reflet de la survie des personnes infectées. Le modèle utilise les données de cette enquête transversale de prévalence de l'infection VIH selon l'âge pour évaluer l'incidence. La probabilité de survivre et celle de s'infecter d'une année à l'autre sont calculées. Les incidences retrouvées correspondent aux données observées : elle est plus forte chez les femmes que chez les hommes, plus intense durant les jeunes années de la population féminine, tandis que ce pic chez les hommes est observé plus tardivement vers l'âge de 25 ans.

Mais ce modèle repose sur l'hypothèse d'un taux d'incidence constant sur la période étudiée et nécessite d'avoir une bonne connaissance des taux de mortalité (ou de surmortalité) et de tenir compte de l'aléa de l'échantillon.

Au-delà des chiffres des « Enquêtes Démographiques et Santé » : Exemple d'une étude au Burundi

Christian LAURENT (UMI 233, Montpellier) prend l'exemple d'une étude au Burundi pour analyser les Etudes Démographiques de Santé (EDS). Elles sont réalisées en population générale, régulièrement, avec une méthodologie standardisée sur des échantillons de grande taille. Depuis 15 ans les coordonnées géographiques sont également recueillies. Depuis 2001, des tests VIH sont effectués lors de ces EDS. Au Burundi, dans la région des Grands lacs, 8087 personnes ont été testées selon cette méthodologie. Des méthodes statistiques sont appliquées aux données de l'EDS 2010. Les prévalences ne sont pas identiques d'une région à l'autre et varient même en intra régional. Après analyse des données des EDS, on remarque que la répartition des services de prise en charge des PVVIH n'est pas en adéquation avec la prévalence (en dehors de Bujumbura) : Les

centres de prise en charge sont plus nombreux dans la région Sud où la prévalence est moindre. L'enquête menée ne concerne néanmoins que 5% des zones de dénombrement, les grappes sont déplacées de 2 à 10 km pour respecter la confidentialité et donc des données peuvent être biaisées....Les données des EDS sont obtenues à moindre coût et sont globalement encore peu utilisées pour orienter les décisions sanitaires.

Que valent les tests biologiques de mesure de l'incidence du VIH ?

Francis BARIN, (CNR VIH et INSERM U966, Tours) a mis au point dans son laboratoire des tests « maison », afin d'évaluer l'incidence VIH ; ces tests visent à différencier une infection VIH dite récente (inférieure à 6 mois) d'une infection chronique. Leur validation a été effectuée dans les cohortes Seroco et Primo, puis chez des donneurs de sang réguliers avec suivi sérologique. Ces tests sont appliqués aux sérologies de découvertes VIH récentes et un modèle statistique a été élaboré (Le Vu, Lancet Inf Dis, 2010) pour estimer l'incidence du VIH, à partir des tests effectués et renseignés par les déclarations obligatoires de découverte de sérologie VIH. Cependant, le stade d'infection VIH et/ou le traitement peuvent fausser dans une petite proportion ces tests. L'étude CEPHIA (Kassanjee, AIDS 2014) a comparé des tests commerciaux dans cet objectif et des différences de spécificité de 10% entre deux tests ont été retrouvées.

Les caractéristiques des réponses immunitaires différentes d'une population à l'autre et la diversité des souches VIH, devraient donc être prises en compte pour évaluer la performance d'un test dans une population donnée pour calculer l'incidence VIH.

Épidémiologie moléculaire et clusters de transmission du VIH

. L'exemple des MSM en Afrique

Martine PEETERS (UMI 233, Montpellier) décrit l'épidémiologie moléculaire du VIH parmi les HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) en s'appuyant sur les clusters virologiques en Afrique. Il est reconnu que la prévalence du VIH est 10 à 15 fois supérieure parmi les HSH par rapport à la population générale, en Afrique, même si la plupart des HSH doit se cacher, voire se marier et ont également des relations hétérosexuelles. L'impact virologique de ces données est analysé. L'épidémiologie moléculaire du VIH étudiée par H Ndiaye (AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Sep;29(9):1265-72 ; J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Oct 1;52(2):249-52) au Sénégal, montre que 40% de sous type C circule parmi les HSH, versus une petite minorité dans la population générale. Elle prouve qu'un cluster d'un virus sous type C est commun entre des femmes et des HSH infectés. Jung M (PLoS One. 2012;7(3):e33579. doi: 10.1371/journal.pone.0033579. Epub 2012 Mar 28) met en évidence un ancêtre commun des clusters de ce sous type C introduit au Sénégal parmi les HSH dans le début des années 1980. De même en Afrique du Sud, au Kenya, au Togo, et en RDC, sont décrits des clusters de même sous type (C ou CRFO2-AG) commun entre des HSH et des femmes. Ainsi les clusters de VIH circulant parmi les HSH sont différents par rapport à ceux de la population générale, avec des chaînes de transmission identifiées, même si des femmes sont touchées. Par ailleurs, des co-infections par plusieurs clusters du même sous-type virologique sont décrites parmi les HSH. Cette surveillance virologique est également nécessaire pour la surveillance de la transmission de virus résistant aux antirétroviraux.

. L'exemple des MSM en Ile de France

Laurence MORAND-JOUBERT (Hôpital Saint Antoine, Paris) a réalisé une étude phylogénétique des VIH d'une population non traitée et dépistée autour d'un quartier de Paris (le Marais). La période concernée est 2008 à 2011. Deux virus sont considérés comme étant du même cluster si la distance entre les séquences génétiques est inférieure à 0.015%. Parmi les 547 patients inclus, 92% sont contaminés par relations entre HSH, la médiane de charge virale (CV) était de 4.69 log et celle des CD4 à 447/mm³ au moment de l'inclusion. 71% des génotypages ont été effectués lors du diagnostic et le test d'infection récente EIA RI de F. Barin est effectué. 20% des virus des patients appartiennent à un cluster, sous type B majoritairement. Il n'y a pas de différence significative en terme de CD4 et de CV, et en pourcentage de virus comportant des résistances primaires (10%)

selon les clusters. Les patients d'un cluster donné sont plus jeunes et plus récemment infectés que les autres.

La majorité des HSH dépistés le sont alors que l'infection est considérée comme chronique.

Leçons apprises par l'évaluation du fardeau d'autres endémies : critiques de la mesure de la mortalité liée au paludisme

Lise DENOEU (Epicentre, Paris) critique les études estimant la mortalité liée au paludisme selon différentes analyses. D'importants efforts financiers ont été effectués pour lutter contre le paludisme dans les années 2000 et en 2010 ; l'OMS annonçait une réduction de 26% des décès et une diminution de l'incidence de 17%, liés au paludisme, de 2000 à 2010. Or Murray (Lancet. 2012 ;379(9814):413-31) rapporte à un taux de décès lié au paludisme deux fois supérieur à celui du rapport de l'OMS pour la même période. Les critiques ont porté sur les qualités des données recueillies dans des conditions difficiles puisque 30% de la population mondiale vit dans des régions où seulement 5% des décès sont enregistrés... Les méthodes de calculs conduisent à des estimations différentes. Même si Murray et l'OMS se rejoignent pour constater une décroissance du nombre de décès liés au paludisme en 2013, les nombres absolus diffèrent. Conclusion : il vaut mieux améliorer les bases de données, plutôt que de complexifier les méthodes de calculs et tenir compte plutôt des évolutions que des données absolues. En cas de baisse, on conclut que les luttes sont efficaces, en cas de hausse, on affirme que les méthodes de recueil et de calculs des données se sont améliorées...

Évaluation en population générale de la cascade de soins : exemple du Malawi/ Kenya/Afrique du Sud

David MAMAN (Epicentre, Paris) a évalué la cascade de soins en Afrique (Kenya, Malawi et Afrique du Sud). L'objectif initial de réduire la mortalité dans la prise en charge des PVVIH a désormais aussi rejoint celui de réduire la transmission du VIH. On recueille les données des PVVIH sous ARV, de ceux dans la filière de soins mais sans ARV, et de ceux non suivis. On quantifie la charge virale de ces différentes populations, rapportées à la population générale non infectée par le VIH. L'incidence et la prévalence du VIH peuvent être mesurées, de même que l'efficacité des prises en charge. Dans ces trois pays, MSF intervient mais selon des programmes différents. Au total, 9802 foyers (sondage en grappe) ont été visités, interrogés et chaque personne consentante a été testée pour le VIH, avec examens complémentaires chez 96% des 4117 PVVIH. Un haut niveau de suppression virologique dit « populationnel » est observé dans l'ordre décroissant du Malawi, en Afrique du Sud et enfin au Kenya. Ce gradient est très probablement lié aux anciennetés respectives de passage à l'échelle des ARV dans ces trois pays. L'absence de diagnostic est la raison principale de la perte dans la cascade de soins. Ces études coûteuses avec biais de déclaration, ne sont réalisables que si la prévalence du VIH est supérieure à 5%.

Comment évaluer les perdus de vue et les décès dans les files actives

Didier EKOUEVI (Inserm U 897 Bordeaux, site ANRS, Cote d'Ivoire) analyse les données de perdue de vue et de décès dans les files actives. Le nombre de patients sous ARV croît, mais seulement 37% des PVVIH en ayant besoin sont traités en Afrique (19 à 41%). Les décès sont évalués sur une base déclarative essentiellement. Et l'International Epidemiologic Database to Evaluate AIDS (IeDEA) concernant l'Afrique de l'Ouest rapporte des taux de mortalité très variables entre les pays et entre les cohortes, reflétant les difficultés de suivi et de déclaration. **X Anglaret** (J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Mar 1;35(3):320-3) montre que les probabilités de survie à 3 ans varient de 73% à 56% selon qu'il y ait ou pas de recherche active des PVVIH suivis (téléphone, pages nécrologiques dans la presse, visites de la famille). D'autres critères doivent être retenus pour évaluer l'impact des ARV. Mais on constate que 37% des PdV (au-delà de 180 jours) sont décédés en Afrique du Sud (Cornell J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Oct 1;67(2):e67-75), les transferts d'un centre à un autre sont fréquents. Le taux de rétention dans la filière de soins est utile, mais ce taux est surestimé dans les données programmatiques, par rapport aux recueils IeDEA par exemple. Les recueils de données doivent être standardisés avec des outils simples. La rétention dans les programmes est une priorité

et il faut permettre une approche communautaire pour espérer qu'en 2020, 90% des patients seront diagnostiqués, 90% traités et 90% avec une charge virale indétectable selon les objectifs de l'OMS : D Ekouevi y ajoute un dernier point : 90% en rétention de soins.

Qualité des soins : « Indicateurs de processus » versus « Indicateurs de résultats ». Approche comparative Tuberculose et VIH.

François BOILLOT (Alter Sante, Montpellier) compare des indicateurs d'évaluation de la qualité des soins (indicateurs de processus versus résultats). Pour renseigner la chaîne de valeur conceptuelle des indicateurs de systèmes de santé (OMS 2008), des indicateurs variés sont nécessaires (infrastructure, personnel, prévalence, etc...) Dès les années 80, ces processus ont été bien établis pour la prise en charge de la tuberculose, avec édition de rapports annuels de l'OMS : le pourcentage de guérison sans contrôle bactériologique et le taux de décès diminuent peu. Le taux de résistance bactériologique reste stable au cours du temps (OMS 2014) ; la seule franche amélioration est la diminution du taux d'abandon de traitement. Ce même modèle a été utilisé pour évaluer les cohortes de PVVIH pris en charge. S'il s'avère que les résultats de suivi clinique sont satisfaisants, le suivi virologique (grâce notamment aux papiers buvards) révèle, lui, un fort taux d'échec (entre 40 et 50%) (Boillot, AFRAVIH 2014) probablement dû à une augmentation de la résistance virologique. L'approche TB n'est donc pas applicable au suivi VIH. Et d'autres évaluations sont utiles : moyens techniques de prise en charge (laboratoire, techniciens), pourcentage de techniciens formés, taux de rupture de stock des intrants, etc... Reste à savoir si la charge financière de la mesure de ces indicateurs facilitera la mise en place d'une filière de soins de qualité.

Coût/Efficacité, Prix des ARV

Yazdan YAZDANPANA (Université Paris VII) analyse l'impact des études coûts/efficacités sur les recommandations. Suite à la preuve d'un rapport coût/efficacité favorable du dépistage VIH à toute la population, les autorités sanitaires ont recommandé un dépistage VIH à proposer au moins une fois en 2006 aux USA. Idem, en 2006, en France : suite à la publication (P Sax, CID, 2005 ; 41 :1316-23) en faveur du coût/efficacité du test génotypique au début de la découverte d'une séropositivité VIH, ce dernier doit faire partie du bilan initial depuis 2006. Mais les recommandations américaines n'ont pas suivi l'étude qui a montré que l'utilisation des génériques ARV était coût-efficace (Walensky, Ann Intern Med. 2013 Jan 15;158(2):84-92). La notion du coût n'apparaît que très récemment dans les recommandations françaises actualisées en 2014 (rapport Morlat 2013 actualisé). Plusieurs études (Inde, M Bender, CID, 2010 ; Cote d'Ivoire, E Bendavid, AIDS 2011) ont démontré le coût/efficacité du ténofovir versus la stavudine, malgré le coût absolu supérieur du ténofovir. L'utilisation de la charge virale VIH a été démontrée coût/efficace dans le suivi des PVVIH par S. Boyer et E. Delaporte (Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):577-86.), malgré la conclusion contraire d'articles antérieurs. Concernant la transmission du VIH, le traitement comme prévention (TasP) a un meilleur rapport coût/efficacité quand il est pris plus précocement, que le traitement pré exposition (PreP) (I Cremin, AIDS. 2013 Jan 28;27(3):447-58). Souvent les études destinées à évaluer leur intérêt séparent le TasP, le PreP et la promotion du dépistage, alors que tout est relié. L'OMS utilise plusieurs critères pour établir ses recommandations, dont des recueils de données locales et des modèles mathématiques spécifiques, dans lesquels les critères de coût efficacité sont pris en compte.

En Egypte, les recommandations ont été de traiter les patients atteints d'une hépatite C avec une fibrose modérée (F1-F2), du fait de la meilleure réponse attendue (2012). Pourtant, D Obach montre que seul le traitement des patients plus fibrosés (F4) (CID, 2014 Apr;58(8):1064-71) étaient efficaces. Les recommandations vont-elles suivre ?

Quels sont les déterminants du coût des médicaments au Nord et au Sud ?

Benjamin CORIAT (Université Paris XIII) décrit les déterminants du coût et du prix des médicaments. Le coût du médicament comprend celui de la recherche (souvent publique pour la recherche fondamentale, puis par des firmes industrielles pour le développement clinique), de sa

fabrication, du stockage et du marketing. Les industries pharmaceutiques bénéficient initialement des brevets (une vingtaine d'années) ce qui signifie l'absence de concurrence, donc le laboratoire pharmaceutique recevra des « rentes » pendant quelques années. Le passage dans le domaine public ouvre à la concurrence et à une baisse compétitive des prix. Ceux ci sont théoriquement libres aux USA (mais poids des assurances) et pour les médicaments remboursés en France, ces prix sont négociés selon plusieurs critères retenus par le Comité Economique des Produits de Santé, avec les laboratoires pharmaceutiques. (ASMR, prix des traitements équivalents, volume de vente, conditions d'utilisations). Au Sud, l'accord TRIPS jusqu'à la date butoir 2005 a permis de « générer » des ARV commercialisés avant cette date. Les ARV mis sur le marché après 2005 ne sont plus aussi facilement génériques : la hausse importante du prix des secondes et troisième lignes de traitements est constatée. Le coût global du traitement antirétroviral est majoré : augmentation de la population à traiter, précocité de la mise sous ARVs, augmentation du prix des ARVs. D'autres initiatives existent pour diminuer le prix des traitements : la pré-qualification des médicaments de l'OMS, DNDI concernant un nombre limité de molécules et le Medecine Patent Pool mais peu accessible. Certains génériqueurs reculent devant les lourdeurs de ces procédures et les prix des génériques varient selon les pays. B. Coriat préconise donc de modifier le « business model » des laboratoires pharmaceutiques selon la nature du médicament, du temps qu'il sera utilisé (durée courte ou vie entière), et selon le nombre de personnes concernées par ce traitement, et non pas d'appliquer toujours le même modèle.

Discussion et conclusion : D. COSTAGLIOLA (Inserm, UMR 943, Paris) : le chiffre parfait n'existe pas, mais il est raisonnable d'utiliser au moins deux méthodes différentes pour confronter des résultats et les discuter. G RAGUIN prône l'intérêt de dénominateurs communs transparents pour les analyses afin que les politiques de santé publique soient décidées en connaissance de cause et cite pour finir Mark Twain (1835-1910) : « Les faits sont têtus, alors qu'avec les statistiques, on peut s'arranger ».

Compte Rendu rédigé par Dr Pauline Campa, IMEA (non validé par les orateurs)