

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE
Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé

**Impact des traitements antirétroviraux sur le risque de transmission
sexuelle du VIH en Afrique Subsaharienne : le cas du Cameroun**

THÈSE

Dirigée par le Docteur Patrizia CARRIERI

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Marseille

Le 03 Avril 2013

Par Gilbert NDZIESSI

Pour obtenir le grade de

Docteur d'Aix-Marseille Université

Spécialité

Recherche Clinique et Santé Publique

Membres du Jury de la Thèse:

Dr Nicolas NAGOT, Médecin-Epidémiologiste, CHU de Montpellier, Université Montpellier 1 (Rapporteur)

Dr Sophie GRABAR, Maître de Conférences, Université Paris V (Rapporteur)

Pr Xavier DUVAL, Professeur des Universités, Hôpital Bichat Claude Bernard, Université Paris VII

Pr Eric ROSENTHAL, Professeur des Universités, Hôpital de l'Archet 1, Université de Nice Sophia Antipolis

Pr Roch GIORGI, Professeur des Universités, Hôpital de La Timone, Aix-Marseille Université

Dr Patrizia CARRIERI, Epidémiologiste-Statisticienne, Inserm UMR912, Marseille (Directrice de thèse)

Remerciements

Bien qu'étant un projet individuel, une thèse est portée par bien plus de personnes que son seul auteur. J'aimerais remercier chaleureusement toutes les personnes qui y ont contribué et qui ont encouragé sa réalisation.

Ma première marque de gratitude s'adresse au Docteur Patrizia Carrieri. C'est sous sa direction que cette thèse a été réalisée. Sa rigueur scientifique, ses encouragements et son soutien moral ont permis l'aboutissement heureux de mes travaux de thèse. Grâce à son appui, et ses conseils judicieux, j'ai développé des compétences nécessaires pour assumer dans la sérénité mon avenir de chercheur. Travailler avec une personne aussi qualifiée, humaine et affectueuse a été pour moi un appui considérable.

J'exprime ma profonde gratitude à l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) qui m'a permis, grâce à son financement, de finir dans des bonnes conditions les deux dernières années de ma thèse.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Jean-Paul Moatti qui a accepté que je réalise cette thèse au sein du laboratoire dont il est le Directeur et qui m'a fait l'honneur d'être co-auteur des mes articles.

Je tiens à remercier sincèrement Sylvie Boyer qui m'a beaucoup guidé sur la formulation des hypothèses de recherche et suivi avec rigueur la révision des articles publiés dans le cadre de cette thèse.

Je voudrais également remercier Julien Cohen, qui a suivi toutes les analyses statistiques des articles et m'a apporté beaucoup de nouvelles connaissances sur la méthodologie statistique.

Je remercie également les co-auteurs de mes articles: les Dr. Christian Laurent et le Prof. Eric Delaporte, les Docteurs Bruno Spire, Charles Kouanfack et Camélia Protopopescu; Fabienne Marcellin, Gabrièle Laborde-Balen et Avelin Fobang Aghokeng pour leur appui scientifique, leur relecture aiguisée et leurs commentaires constructifs.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je réserve une pensée particulière pour Perrine Roux car même si elle ne figure pas parmi les auteurs de mes articles, m'a généreusement offert de son temps pour la relecture complète de la thèse et m'a apporté des commentaires et suggestions précieux.

Je suis extrêmement reconnaissant aux Docteurs Sophie GRABAR et Nicolas NAGOT d'avoir accepté d'être les Rapporteurs de ma thèse. Leurs commentaires et suggestions ont permis d'améliorer substantiellement ce document.

Je remercie les professeurs Xavier Duval, Eric Rosenthal et Roch Giorgi pour leur participation au jury de ma thèse. Vos grandes compétences dans vos domaines professionnels respectifs nous sont précieuses.

Je tiens à dire merci du fond du cœur à mes compatriotes et condisciples du programme doctoral Ange Niama et Mimi Moyen pour les moments partagés qui ont contribué à alléger tant soit peu les difficultés et le stress liés à ce parcours.

A mes amis, Ange Wilfried Bininga, Romain Birinbindi, Jean-Medard KanKou, Benoit Libali, Jean René Koule Kongba, Clovis Ackoundzé, Maurile Adonis Ngouala, Abel Moukolo et Nadia Gharet pour leur soutien moral.

Merci à toute ma famille pour son soutien sans faille et ses encouragements indéfectibles tout au long de ces années avec une pensée particulière pour Audrée Gisèle Ndziessi et Geoffry Emman Stevens Ndziessi dont l'aboutissement de ce travail est le fruit incontestable de leurs attentes et sacrifices endurés.

Je salue avec respect et gratitude l'équipe de l'essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER pour l'énorme travail abattu afin de contribuer à l'accès aux antirétroviraux des personnes vivant avec le VIH au Cameroun.

Je ne saurai terminer sans exprimer ma gratitude aux personnes vivant avec le VIH/sida ayant participé à l'essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER au Cameroun.

Sommaire

Production scientifiques issues du travail de la thèse	7
Liste des abréviations.....	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	11
Résumé	13
Abstract	16
Introduction	18
Chapitre 1. Problématique générale.....	21
1.1. Aperçu sur la situation de l'épidémie du VIH/SIDA dans le monde et en Afrique Sousaharienne.....	21
1.2. Traitements ARV et enjeux de prévention du VIH.....	22
1.2.1. Maîtrise de l'épidémie mondiale.....	22
1.2.2. Emergence et diffusion des souches résistantes aux ARV.....	24
1.3. Comportements sexuels chez les PVVIH après l'initiation du traitement ARV: Etat des connaissances	26
1.3.1. Activité sexuelle des PVVIH et son évolution sous traitement ARV	26
1.3.2. Prévalence et évolution des comportements sexuels à risque sous traitement ARV	27
1.3.3. Facteurs associés aux comportements sexuels à risque au cours du traitement.....	29
1.3.4. Relation entre comportements d'observance et comportements sexuels à risque.....	35
1.4. Contexte de la recherche	36
1.4.1. Prévalence et prévention du VIH au Cameroun.....	36
1.4.2. Evolution de l'accès aux traitements antirétroviraux	37
1.5. Objectifs de la recherche	41
Chapitre 2. Aspects méthodologique de la recherche	44
2.1. Présentation de la Sources de données: essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER.....	44
2.3. Variables utilisées pour les analyses	50
2.4. Analyse statistique des données	54
2.5. Principales caractéristiques de l'échantillon	56
Chapitre 3. Résultats.....	59
3.1. Evolution des comportements sexuels chez les PVVIH après l'initiation de traitement ARV dans les hôpitaux ruraux de district au Cameroun: données issues de l'essai Stratall ANRS 12110/ESTHER (article 1)	59
Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroun: Data from the stratall ANRS 12100/ESTHER trial” (article 1).....	59

Résumé	59
Abstract	60
Introduction	61
Methods	63
Results	66
Discussion	69
Conclusions	71
Tableaux et figures	72
 3.2. La non-observance comme prédicteur de comportements sexuels à risque chez les PVVIH lors de la première année de ARV dans le milieu rural au Cameroun: Données issues de l'essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER (article 2)	 75
Adherence as a predictor of sexual behaviors in PLWHA during the first year of ART in rural Cameroon: data from STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial (article 2)	75
Résumé	75
Abstract	76
Introduction	77
Materials and Methods	79
Results	83
Discussion	86
Conclusions	89
Tableaux et figures	90
 3.3. Susceptibilité de transmission du VIH après l'initiation du traitement antirétroviral dans les hôpitaux de district au Cameroun (article 3)	 92
Susceptibility to transmitting HIV after initiation of antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (article 3)	92
Résumé	92
Abstract	94
Introduction	95
Materials and Methods	96
Results	101
Discussion	104
Tableaux et Figures	109
 Chapitre 4. Discussion générale	 113
4.1. Principaux résultats et leurs implications en santé publique	113

4.1.1. L'initiation du traitement ARV chez les PVVIH en milieu rural au Cameroun favorise la reprise d'une activité sexuelle	113
4.1.2...Et une tendance à la baisse des comportements sexuels à risque et de la susceptibilité de transmission du VIH.....	115
4.1.3. Relation entre comportements sexuels à risque, STVIH et observance.....	118
4.1.4. Une communication patient-soignant optimale favorise l'adoption de comportements sexuels à moindre risque	121
4.1.5. Activité sexuelle, utilisation non systématique du préservatif et désir d'enfants: des liens irrécusables	123
4.2. Mise en perspective des résultats	127
Perspective 1. «Dépister et Traiter» : Une piste pour le futur ?	127
Perspective 2. Poursuivre l'accès universel au traitement ARV en Afrique Sub-saharienne pour contribuer à réduire efficacement le risque de transmission du VIH et contrôler l'épidémie de VIH dans le monde.....	129
Perspective 3. Prévention : tenir compte des stratégies combinées de réduction des risques de transmission sexuelle du VIH.....	131
Perspective 4. Contextes socioculturels et socioéconomiques : Pertinence pour la prévention du VIH dans les pays d'Afrique Subsaharienne.....	133
4.3. Forces de la démarche et limites méthodologiques.....	134
Conclusions	138
Perspectives de recherche	140
Références bibliographiques	142
Tirés à part des articles.....	164

Production scientifiques issues du travail de la thèse

Article 1. Gilbert Ndziessi, Julien Cohen, Charles Kouanfack, Sylvie Boyer, Jean-Paul Moatti, Fabienne Marcellin, Christian Laurent, Bruno Spire, Eric Delaporte, Maria Patrizia Carrieri & for ANRS 12110/ESTHER Study Group (2012): Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon – Data from the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial, *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, DOI:10.1080/09540121.2012.701717

Article 2. Gilbert Ndziessi, Sylvie Boyer, Charles Kouanfack, Julien Cohen, Fabienne Marcellin, Jean-Paul Moatti, Eric Delaporte, Bruno Spire, Christian Laurent, Maria Patrizia Carrieri for the STRATALL ANRS 12110/ESTHER Study Group (2012). Adherence as Predictor of Sexual Behaviors in People Living with HIV/AIDS during the First Year of Antiretroviral Therapy in Rural Cameroon: Data from STRATALL ANRS 12110/ESTHER Trial. *PLoS ONE* 7 (6):e36118. doi:10.1371/journal.pone.0036118

Article 3. Gilbert Ndziessi, Julien Cohen, Charles Kouanfack , Fabienne Marcellin, Maria-Patrizia Carrieri, Gabrièle Laborde-Balen, Camélia Protopopescu, Avelin Aghokeng, Jean-Paul Moatti, Bruno Spire, Eric Delaporte, Christian Laurent, Sylvie Boyer, for the STRATALL ANRS 12110/ESTHER Study Group* (2012) Susceptibility to transmitting HIV after initiation of antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon. *PLoS ONE*. (submitted June 27, 2012).

Liste des abréviations

ARV	Traitement antirétroviral
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ADPIC	Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
CENAME	Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et consommables Médicaux Essentiels (Cameroun)
CTA	Centre de Traitement Agrée (Cameroun)
ESTHER	Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau
INSERM	Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
IST	Infection Sexuellement Transmissible
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
ONUSIDA	Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/Sida
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH/Sida
STVIH	Susceptibilité de transmettre le VIH
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TasP	Treat as prevention (Traitement ARV comme moyen de prévention)
UPEC	Unité de Prise en Charge (des PVVIH au Cameroun)
UNICEF	Fond des Nations Unies pour l'enfance
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
UMR	Unité Mixte de Recherche

Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse des principales études sur l'exposition aux ARV et les comportements sexuels à risque chez les PVVIH en Afrique Subsaharienne de 2003 à 2011.....p31-34

Tableau 2. Principales caractéristiques des personnes infectées par le VIH à l'initiation du traitement ARV et selon le groupe d'intervention au Cameroun (essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER, n=459)..... p58

Tableau 3: Baseline main characteristics of 477 patients who had data on sexual activity during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroon (STRATALL ANRS 12110/Esther trial).....p72

Tableau 4. Factors associated with sexual activity among PLWHA enrolled in the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial. Univariate and multivariate mixed-effect logistic regression analyses (N=447; 1,371 visits; 24-month follow-up).....p74

Tableau 5. Baseline characteristics of HIV-infected patients reporting sex with main or casual partner(s) - either HIV negative or unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon (n=212).p90

Tableau 6. Factors associated with inconsistent condom use among HIV-infected patients reporting sex with a main or casual partner(s) - either HIV negative or of unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon: univariate and multivariate analyses using mixed-effect logistic models (212 patients, 344 visits).....p91

Tableau 7. Baseline characteristics of 250 patients with complete data on both condom use and viral load during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial).....p109

Tableau 8. Cross tabulation between incomplete virological suppression (defined as having had at least one detectable viral load (≥ 40 copies/ml) during the previous 6 months) and inconsistent condom use at each follow up time point (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits).....p111

Tableau 9. Factors associated with the susceptibility to transmitting HIV during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroon: univariate and multivariate analysis using mixed-effects logistic model (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits).....p112

Liste des figures

- Figure 1.** Evolution du nombre des structures sanitaires offrant de traitements ARV au Cameroun de 2002 à 2010p40
- Figure 2.** Evolution du nombre de personnes vivant avec le VIH/Sida sous traitements antirétroviraux au Cameroun de 2002 à 2010p40
- Figure 3 . Flowchart de l'essai STATALL ANRS 12110/Esther.....P47
- Figure 4.** Selection of patients reported at least one being sexually activity during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial).....P72
- Figure 5.** Changes in sexual activity during the 24 first months of ART among PLWHA enrolled in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial.....73
- Figure 6.** Changes in the proportions of PLWHA reporting inconsistent condom use (ICU) during follow-up in the Stratall ANRS 12110-ESTHER trial – Group 1: individuals reporting sexual activity before and after ART initiation (n=79); Group 2: individuals sexually inactive at M0 and resuming sexual activity after ART initiation (n=123).....73
- Figure 7.** Selection of patients reported sexual activity at last one with partner either HIV negative or unknown HIV status in the first year of antiretroviral therapy in Cameroun (Stratall ANRS 12110/Esther trial).....P90
- Figure 8.** Selection of patients with complete data on both condom use and viral load during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial).....P109
- Figure 9.** Time trend of the proportion of patients reporting inconsistent condom use with sexual partners either HIV negative or of unknown HIV status over the first 24 months of ART (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits).....p110

Figure 10. Time trend of the proportion of patients with incomplete virological suppression (defined as having had a least one detectable viral load (≥ 40 copies/ml) during the previous 6 months) over the first 24 months (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits).....P110

Figure 11. Time trend of the proportion of patients susceptible to transmitting HIV (i.e. reporting both inconsistent condom use and incomplete virological suppression) over the first 24 months of ART (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits).....P110

Résumé

L'Afrique Subsaharienne demeure l'épicentre de l'épidémie du VIH. Dans cette région où les relations sexuelles non protégées constituent le principal mode de contamination par le VIH, la prévention de la transmission sexuelle du VIH est une préoccupation de santé publique majeure. Suite aux efforts déployés dans le cadre des programmes d'accès universel aux antirétroviraux (ARV), le nombre de services de soins qui proposent ces traitements ainsi que le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) qui y accèdent ont augmenté rapidement au cours de la dernière décennie. Cependant, l'exposition aux ARV peut avoir des effets contradictoires sur la prévention de nouvelles infections par voie sexuelle. D'une part, l'amélioration de la qualité de vie et la récupération d'un état de santé «quasi-normale» peuvent favoriser la désinhibition des comportements sexuels à risque. D'autre part, la thérapie antirétrovirale peut prévenir de nouvelles infections par voie sexuelle, notamment chez les patients ayant une observance élevée et une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois. Dans ce contexte, l'évolution des comportements sexuels chez les personnes bénéficiant d'un traitement ARV va jouer un rôle déterminant dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH. L'objectif de cette thèse est donc d'approfondir les connaissances sur l'évolution et les facteurs associés aux comportements sexuels et de mieux comprendre les relations entre amélioration de l'état de santé, reprise de l'activité sexuelle, réponse aux traitements et comportements sexuels à risque chez les PVVIH exposées aux ARV en Afrique Subsaharienne.

Mes travaux ont pour support les données collectées dans le cadre d'un essai randomisé (essai STRATALL ANRS 12110/Esther) conduit dans neuf hôpitaux de district ruraux au Cameroun. L'objectif principal de l'essai était de comparer l'efficacité clinique de deux approches de prise en charge par ARV: une approche basée uniquement sur un suivi clinique versus une approche basée à la fois sur un suivi biologique (CD4 + charge virale) et un suivi clinique. Quatre cent cinquante neuf (459) PVVIH éligibles au traitement ont été inclus et suivis sur une période de 24 mois. Un recueil longitudinal de données socio-économiques, psychologiques et comportementales à partir des questionnaires administrés en face-à-face a été imbriqué à l'essai. Mon travail s'est focalisé surtout sur les comportements sexuels; je me suis intéressé en particulier à trois dimensions des comportements sexuels et à l'influence que des facteurs individuels et structurels pouvaient avoir sur ces comportements. La première dimension concerne l'activité sexuelle définie comme le fait d'avoir au moins un partenaire

sexuel au cours des 3 derniers mois; la seconde dimension porte sur les comportements sexuels à risque définis par l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois; et la troisième concerne la susceptibilité de transmettre le VIH (STVIH) ensuite définie à la fois par l'absence de suppression virologique stable et par la déclaration des comportements sexuels à risque selon la définition précédente. Au niveau statistique, des graphiques et le test de McNemar ont permis d'apprécier l'évolution au cours du temps de la fréquence des comportements sexuels après l'initiation du traitement. La régression logistique à effets mixtes a été utilisée pour l'analyse des facteurs associés aux différentes variables réponses étudiées.

La première question que je me suis posée était de savoir comment la durée d'exposition aux ARV influence d'une part la reprise de l'activité sexuelle et, d'autre part, les comportements sexuels à risque chez les PVVIH reprenant une activité sexuelle. La proportion des patients sexuellement actifs augmente de 24% entre l'initiation du traitement (32%) et le 24^e mois de traitement (56%). Après ajustement, la durée d'exposition aux ARV était significativement associée à une reprise de l'activité sexuelle chez les PVVIH après l'initiation du traitement, avec une augmentation de 30% de la probabilité de déclarer une activité sexuelle pour 6 mois supplémentaires d'exposition aux ARV. Si les ARV favorisent une reprise de l'activité sexuelle, on observe cependant une tendance à la baisse de la fréquence des comportements sexuels à risque après l'initiation du traitement. Par ailleurs, on observe que la fréquence des comportements sexuels à risque au cours du traitement est moins élevée chez les PVVIH sexuellement inactives que chez celles sexuellement actives avant l'initiation du traitement, suggérant que ces dernières sont moins réceptives aux messages de prévention.

Je me suis ensuite intéressé à la question du lien entre l'observance aux ARV (fondamentale pour la réponse virologique aux traitements) et les comportements sexuels à risque. Les analyses multivariées montrent que les patients observants ont un risque plus faible de déclarer des comportements sexuels à risque par rapport à *baseline* lorsque ces patients n'étaient pas traités. En revanche, lorsque les patients étaient traités et non-observants, le risque était similaire à la situation de *baseline*. De plus, la relation entre non-observance et comportements sexuels à risque est influencée par la relation médecin-patient. Par ailleurs, les analyses mettent également en évidence que les patients désirant un enfant étaient plus susceptibles de déclarer l'utilisation non systématique du préservatif.

Enfin, afin de prendre en compte le rôle du traitement antirétroviral sur la prévention du VIH, je me suis attaché à évaluer la « susceptibilité » de transmettre le VIH sous ARV. La proportion des patients susceptibles de transmettre le VIH connaît une réduction de 49% entre l'initiation du traitement (76%) et le 24^e mois de traitement (27%). Après ajustement sur la fréquence des relations sexuelles et le nombre de partenaires sexuels, la durée d'exposition aux ARV a été trouvée associée à une réduction du risque de plus de 60% pour tous 6 mois supplémentaires de traitement antirétroviral. Par ailleurs, les résultats montrent également que le risque de STVIH était deux fois plus élevé chez les patients reportant un manque d'écoute de la part du personnel de santé.

En conclusion, mes travaux montrent que l'exposition des PVVIH aux ARV entraîne à une reprise de l'activité sexuelle chez les patients qui étaient devenus sexuellement abstinents. En revanche, les comportements sexuels à risque et la susceptibilité des patients à transmettre le VIH par voie sexuelle baissent significativement après l'initiation du traitement, suggérant un effet positif de l'exposition des PVVIH aux traitements ARV sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH. Cependant, un nombre important de patients sous traitement ARV s'engagent encore dans des rapports sexuels non protégés et le risque potentiel de transmission du VIH persiste. Afin de capitaliser l'effet positif des ARV sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH, il est important qu'après le début du traitement, les programmes de soins du VIH en Afrique Subsaharienne continuent de mettre l'accent sur les interventions comportementales de réduction des risques, les comportements d'observance, la prévention périconceptionnelle du VIH, le soutien psychosocial des patients et sur la qualité de la relation patient-soignant.

Mots clés: VIH/Sida, traitement antirétroviral, activité sexuelle, comportements sexuels à risque, risque de transmission sexuelle du VIH, Afrique Subsaharienne, Cameroun.

Abstract

Sub-Saharan Africa remains the region mostly affected by HIV epidemic. In this region where unprotected sex is the main mode of HIV transmission, prevention of HIV sexual transmission is a major public health concern. From universal access to antiretroviral therapies (ART) programs, the number of care services offering ART and the number of people living with HIV/AIDS (PLWHA) treated grew rapidly during the last decade. However, exposure to ART can have contradictory effects on preventing new infections through sexual transmission. On the one hand, the improving of health and quality of life may promote risky sexual behavior disinhibition. On the other hand, antiretroviral therapy can prevent new infections through sexual transmission, especially in patients with high adherence and undetectable viral load for at least 6 months. In this context, the evolution of sexual behavior among people receiving ART will play a role in HIV sexual transmission prevention. The objective of this thesis is to study the evolution and factors associated with sexual behavior and to better understand the relationship between improved health status, resumption of sexual activity, response to treatment and sexual risk behavior among HIV-treated patients in sub-Saharan Africa.

My dissertation is based on data collected during the randomized trial in rural hospitals in Cameroon (STRATALL ANRS 12110/Esther trial), whose main objective was to compare the effectiveness of two HIV-patients monitoring strategies: a clinical approach based only on clinical monitoring versus standard approach based on both biological monitoring (CD4 + viral load) and clinical follow-up. Four hundred and fifty nine (459) PLWHA eligible for treatment were enrolled and followed over a period of 24 months. A longitudinal socio-economic, psychological and behavioral data were collected nested within the trial using questionnaire face-to-face questionnaire. Sexual behaviors were studied from three dimensions: sexual activity defined as having at least one sexual partner in the last 3 months; sexual risk behaviors defined by inconsistent condom use (ICU) during the last 3 months with partners either-seronegative or of unknown HIV status and “susceptibility to transmitting HIV” (STVIH) then defined by both lack of virological suppression and by sexual risk behaviors as defined above. Sexual behaviors frequency trend over time after ART initiation was analyzed using charts and McNemmar test. Logistic regression mixed effects was used to identify factors associated with studied response variables.

The first question of this dissertation was to assess to what extent time since ART initiation could influence one hand, the resumption of sexual activity, and on the other hand, sexual risk behaviors

among patients resumed sexual activity. We observed that sexually active patients proportion increased by 24% between ART initiation (32%) and 24 months (56%). This research shows that time since ART initiation was associated with sexual activity resumption among PLWHA who were sexually inactive prior treatment initiation with 30% increase in the likelihood of reporting sexual activity for 6 months longer on ART. Analyses also show that the increase in the number of sexually active patients after ART initiation was not accompanied by an increase in the number of patients who have sexual risk behaviors. However, the frequency of risky sexual behaviors during follow-up decreased after ART initiation. Moreover, frequency of risky sexual behavior during treatment was lower in patients who were sexually inactive than among those who were sexually active prior ART initiation, suggesting that the latter are less receptive to prevention messages.

The second part of this dissertation addressed the issue of the relationship between adherence to ART and sexual risk behaviors. Multivariate analysis showed that patient adherents to ART were less likely to report risky sexual behaviors compared with baseline. Patients with desire to have a child were more likely to report inconsistent use of condoms. In addition, the relationship between non-adherence and sexual risk behaviors is influenced by the patient-caregivers relationship.

The last part of this dissertation concerns the assessment STVIH. Analyses showed that the proportion of patients likely to transmit HIV reduced by 49% between treatment initiation (76%) and 24 months of treatment (27%) and risk of transmitting HIV decreases by more 60% for each addition 6 months on ART. Moreover, the results showed that the risk of STVIH was twice high in patients reporting a lack of healthcare staff's readiness to listen.

In conclusion, my dissertation shows that exposure to ART for PLWHA has a positive impact on sexual activity, sexual risk behavior and susceptibility of patients to transmit HIV through sexual contact. However, to capitalize this positive effect of ART on HIV prevention, findings suggest strengthening interventions for adherence behaviors, periconceptional prevention and psychosocial support for patients and for better caregiver's communication with seropositive patients in their care pathway.

Keywords: HIV / AIDS, antiretroviral therapy, sexual activity, sexual risk behavior, HIV sexual risk transmission, sub-Saharan Africa, Cameroon.

Introduction

L'Afrique reste de loin le continent le plus touché par l'épidémie du virus de l'immunodéficience acquise (VIH) [1]. L'épidémie de VIH est généralisée, touchant toutes les couches de la population. Paradoxalement, la réponse à l'épidémie dans cette région a été longtemps axée sur le « tout-prévention » à travers les campagnes d'informations sur le Sida, le traitement des autres IST et la promotion de l'utilisation du préservatif masculin. L'avènement des traitements antirétroviraux (ARV) dans cette région a pris du retard en raison des réticences sur la capacité des patients africains à maintenir un niveau d'observance suffisant pour assurer l'efficacité des traitements à long terme, l'insuffisance d'un personnel qualifié et d'un plateau technique de qualité, et l'inadéquation des réseaux de distribution des médicaments [2, 3]. Toutefois, les premiers programmes africains structurés d'accès aux ARV développés à partir de 1998 en Côte d'Ivoire et au Sénégal ont obtenu des résultats comparables à ceux des pays du Nord en termes de survie, d'efficacité virologique, immunologique et clinique, d'observance thérapeutique, d'émergence des résistances et de toxicité [4-9], faisant la preuve d'une prise en charge par ARV dans le contexte des pays d'Afrique Sub-saharienne.

En dépit de nombreux obstacles, notamment liés aux coûts élevés de ces traitements [10], depuis 2006, l'Afrique Subsaharienne est sur le chemin de l'accès universel aux ARV¹. Le nombre de PVVIH bénéficiant d'un traitement ARV a connu une augmentation considérable passant de 28% en 2006 à 56% en 2011 [1]. L'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des PVVIH obtenue grâce aux ARV [11] fait craindre cependant une désinhibition des comportements sexuels à risque, comme cela a été rapporté par certaines études réalisées dans

¹ L'accès universel est un engagement à l'échelle mondiale pour élargir et intensifier l'accès à la prévention, au traitement, aux soins et à l'appui en matière de VIH. Le mouvement, consacré dans la Déclaration politique des Nations Unies sur le VIH/ sida de 2006, est mené par les pays du monde entier avec le soutien de l'ONUSIDA et d'autres partenaires du développement, y compris la société civile.

les pays développés au début des années 2000, lorsque les traitements ARV étaient devenus largement disponibles [12-16]. En Afrique Subsaharienne, les données concernant l'impact de l'exposition au traitement ARV sur les comportements sexuels à risque sont jusqu'ici contradictoires [17-22]. Par ailleurs, outre son effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité chez les PVVIH [23-25], on sait désormais que le traitement ARV est aussi un moyen efficace de prévention de la transmission sexuelle du VIH [26-28].

L'utilisation de traitement ARV comme outil de prévention (*Treatment as prévention*:TasP) constitue un tournant décisif dans la lutte contre le sida. Pour la première fois dans l'histoire de la lutte contre l'épidémie, la prévention et le traitement se rejoignent pour viser un objectif commun : maîtriser et voir même reculer l'épidémie de VIH dans le monde [29]. Dans ce nouveau contexte où le traitement ARV devient à la fois curatif et préventif, plusieurs questions se posent : comment évoluent les comportements sexuels à risque sous traitement? Quelles sont les relations entre les comportements d'observance au traitement et les comportements sexuels à risque? Quelles sont les caractéristiques des patients qui sont susceptibles de transmettre le VIH? Cette thèse se propose d'apporter les éléments de réponses à ces questions, à partir d'une analyse empirique sur un échantillon des PVVIH naïves de traitement qui ont initié un traitement ARV dans le cadre d'un essai randomisé conduit dans neuf hôpitaux de district ruraux au Cameroun. Les résultats ainsi générés contribueront à améliorer les interventions de prévention secondaire dans la population des PVVIH exposées aux ARV.

Cette thèse s'articule comme suit. Le chapitre 1 présente la problématique générale et les objectifs de l'étude. Le chapitre 2 est consacré à la présentation des aspects méthodologiques. Les résultats obtenus sont présentés en trois sections sous forme d'articles scientifiques dans le chapitre 3. La première section du chapitre 3 porte sur l'évolution des comportements

sexuels après l'initiation du traitement ARV, la deuxième section porte sur les facteurs associés aux comportements sexuels à risque ainsi que sur les relations entre observance et comportements sexuels à risque et la troisième section porte sur l'analyse de l'évolution et des facteurs associés à la susceptibilité de transmission du VIH chez les PVVIH exposées aux ARV. Enfin, le chapitre 4 propose une discussion des résultats suivi des conclusions et des perspectives de recherche.

Chapitre 1. Problématique générale

1.1. Aperçu sur la situation de l'épidémie du VIH/SIDA dans le monde et en Afrique Subsaharienne

Malgré trois décennies de lutte contre le VIH/Sida, l'épidémie mondiale du VIH n'a pu encore être maîtrisée. Le nombre de nouvelles infections baisse régulièrement au fil des années mais reste élevé. En 2011, 2,5 millions [2,2 millions-2,8 millions] de nouvelles infections sont survenues dans le monde, soit 20 % de moins qu'en 2001; mais, le nombre de personnes vivant avec le VIH/Sida (PVVIH) continue d'augmenter passant de 28 millions [26,7 millions-30,9 millions] en 2001 à 34,0 millions [31,4 millions-35,9 millions] en 2011. L'Afrique Subsaharienne demeure l'épicentre de l'épidémie avec 23,5 millions [22,1 millions -28,8 millions] de PVVIH en 2011, soit 69% des PVVIH à travers le monde. Elle concentre 1,8 millions [1,6 millions-2,0 millions] des 2,5 millions de nouvelles infections dans le monde, soit 71% [1]. Ces chiffres alarmants suggèrent la persistance de la transmission du VIH et appellent à explorer davantage les stratégies efficaces de prévention pouvant conduire à la maîtrise de l'épidémie.

L'épidémie de VIH en Afrique Subsaharienne est généralisée, touchant toutes les couches de la population. La transmission sexuelle du virus est le mode dominant et les femmes constituent le groupe de la population le plus touché représentant en moyenne 60% du nombre total de PVVIH [29]. La couverture de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) n'est pas optimisée dans la majorité des pays de la région. Beaucoup de femmes enceintes échappant encore au dépistage, un nombre important d'enfants naissent séropositifs [29]. Une autre spécificité de l'épidémie, qui ne concerne pas seulement l'Afrique Subsaharienne même si le phénomène y est plus marqué, est la méconnaissance de son statut sérologique au VIH par la majorité de la population. En 2002, on estimait qu'environ 80% des PVVIH ne savaient

pas qu'elles étaient séropositives [30]. De plus, les personnes connaissant leur statut séropositif ne l'ont pour la plupart découvert qu'à un stade avancé de la maladie [31].

1.2. Traitements ARV et enjeux de prévention du VIH

1.2.1. Maîtrise de l'épidémie mondiale

L'objectif de la prévention est de réduire l'incidence de l'infection à VIH dans le monde et l'un des grands défis est celui du renversement de la tendance actuelle des nouvelles infections. Les bons résultats obtenus par certains programmes de prévention suggèrent que l'approche la plus efficace pour réduire la transmission du VIH est d'associer différentes stratégies² adaptées à différentes populations [32].

L'évolution de nouvelles infections par transmission sexuelle du VIH qui est le mode dominant dans les pays à haute prévalence est déterminante pour l'évolution de l'épidémie mondiale. Bien que les personnes infectées mais qui ne le savent pas constituent la première source de nouvelles infections [29], une attention particulière doit être portée vers les PVVIH qui sont exposées aux traitements ARV. En effet, avec l'augmentation du nombre de PVVIH qui accèdent aux ARV mais surtout du fait de l'impact démontré du traitement sur la réduction des transmissions, cette population de PVVIH constitue désormais une cible majeure des programmes de prévention. Ainsi, les stratégies de prévention secondaire doivent associer les interventions comportementales et le traitement antirétroviral pour la prévention

² La prévention dans le domaine du VIH inclut:

- le conseil et le dépistage du VIH, y compris le conseil et le dépistage pour les couples ;
- la prévention de la transmission sexuelle, notamment par la promotion du préservatif masculin et féminin, le dépistage et la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, la circoncision masculine médicale et volontaire axée sur les hommes adultes là où la prévalence de l'infection à VIH est élevée, la prophylaxie antirétrovirale post-exposition non professionnelle, la prophylaxie antirétrovirale pré-exposition (prise par une personne qui n'est pas infectée par le VIH pour prévenir sa contamination par ce virus) et **le traitement antirétroviral pour la prévention de l'infection à VIH (pris par les personnes vivant avec le VIH)** ;
- la prévention de la transmission chez les consommateurs de drogues par injection, notamment l'ensemble complet des neuf interventions de la stratégie de réduction des risques ; et
- la prévention de l'infection à VIH dans les lieux de soins, y compris la sécurité transfusionnelle, la sécurité des injections et la prophylaxie antirétrovirale post-exposition professionnelle. Ces composantes se distinguent par leur effet direct à la fois au niveau individuel et sur les populations ainsi que par leur différence d'effet en termes de réduction du nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH.

de la transmission sexuelle du VIH au sein de cette population et les adapter par rapport au contexte. L'utilisation du traitement par ARV comme outil de prévention de la transmission du VIH (TasP) repose sur le fait que son action antivirale diminue le potentiel contaminant des PVVIH. La réduction de la charge virale a été identifiée comme essentielle à la diminution du risque de transmission [33-35]. Si la preuve de la réduction de la contagiosité chez les PVVIH qui reçoivent une thérapie antirétrovirale a été démontrée dans la transmission mère-enfant [36], de nombreuses études d'observation ont démontré son rôle pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH [37-40]. En 2008, une équipe de recherche suisse, a mis en avant que les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre infection sexuellement transmissible (IST) et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle (*Swiss Statement*) [26]. Fort de ces évidences scientifiques, des modélisations mathématiques suggèrent même que l'on peut envisager l'éradication du VIH à travers une stratégie de prévention associant un dépistage universel suivi du traitement immédiat (stratégie « *test and treat* ») des personnes diagnostiquées séropositives quelque soit leur taux de CD4 dans les pays à forte prévalence. Cette stratégie permettrait de réduire l'incidence annuelle du VIH à moins d'un cas pour 1000 personnes sur une période de 10 ans et la prévalence du VIH à moins de 1% dans les 50 ans [41]. Après ces travaux, plusieurs études observationnelles ont confirmé l'impact positif des ARV sur la transmission hétérosexuelle au sein des couples sérodiscordants. Une étude menée en Afrique Subsaharienne estime même que la transmission sexuelle du VIH chez les couples sérodiscordants dont le partenaire séropositif est traité par ARV peut être réduite de 92% [27]. Les résultats d'une étude internationale mettent également en évidence que l'initiation précoce du traitement antirétroviral (à un taux de CD4 entre 350 et 550 cellules/mm³) peut réduire de 96% le risque de transmission du VIH dans les couples sérodiscordants [28]. TasP associé à d'autres stratégies de prévention offre ainsi « la vision d'un monde affranchi de toute nouvelle infection » comme l'a annoncé en 2011 l'ONUSIDA dans son rapport sur l'épidémie

mondiale [29]. Sur la base de ces études, l'OMS a recommandé de i) débiter un traitement antirétroviral chez tous les patients séropositifs pour le VIH dont le nombre de CD4 $\leq$ 350 cellules/mm³, quels que soient les symptômes cliniques; ii) débiter un traitement ARV chez tous les patients séropositifs pour le VIH présentant une maladie de stade clinique de l'OMS 3 ou 4 quelque soit le nombre de CD4 [42].

1.2.2. Emergence et diffusion des souches résistantes aux ARV

Au plan communautaire, la généralisation du traitement ARV peut permettre de contrôler en partie l'extension de l'épidémie par voie sexuelle [27, 28]. Une minorité des individus sous traitement demeurent infectieux par voie sexuelle, du fait d'une insuffisance efficacité du traitement, de la sélection de variants résistants aux ARV dans les sécrétions génitales, ou encore de la compartimentalisation de la réplication du VIH au sein du tractus génital sous l'influence de cofacteurs locaux (IST) et généraux de la réplication [43-46]. Les comportements sexuels à risque chez PVVIH exposées aux ARV peuvent ainsi contribuer à alimenter l'épidémie à VIH avec des souches virales devenues résistantes aux ARV. Le virus est considéré comme résistant aux ARV lorsqu'il ne réagit plus au traitement en cours. Schématiquement, le processus d'acquisition de résistance par le virus est le suivant: lorsque le virus initial (encore appelé virus « sauvage ») fait des copies de lui-même, certaines de ces copies peuvent porter des mutations qui sont le résultat des erreurs dans le processus de réplication. Ces souches virales mutantes demeurent initialement minoritaires. Cependant, lorsque les quantités de médicaments sont insuffisantes dans le sang souvent suite à une mauvaise observance, à une mauvaise adéquation de la thérapie, à des interruptions de traitement, les virus « mutants » peuvent se reproduire rapidement et devenir éventuellement le type de VIH prédominant dans l'organisme. A ce moment là, le médicament qui n'a pas été bien pris risque de perdre son effet sur le VIH : c'est la résistance virale [47].

Dans les faits, on retrouve de plus en plus en consultation médicale des patients naïfs de traitement porteurs de souches virales déjà résistantes aux ARV. Dans les pays du nord, des études rapportent des prévalences de résistance aux ARV assez élevées, de l'ordre de plus de 10% chez les PVVIH naïves de traitement ARV [48, 49], alors que dans les pays d'Afrique Subsaharienne les chiffres oscillent entre 2% et 9% [50-53]. La diffusion des souches virales résistantes aux ARV est une préoccupation majeure de santé publique. L'inefficacité des traitements de première ligne entraîne le passage aux traitements de deuxième ligne plus coûteux et une réduction des opportunités thérapeutiques. La diffusion de ces souches virales mutantes fait donc craindre sur le long terme des scénarii où les médicaments de première ligne deviendraient majoritairement inefficaces, contribuant à modérer l'enthousiasme de voir maîtriser l'épidémie mondiale par le moyen des ARV comme outil de prévention. Ce risque est d'autant plus élevé en Afrique Subsaharienne où les patients sont plus exposés à des ruptures de stocks [54] et à des interruptions de traitement [55] qui ont des répercussions délétères sur l'observance, le succès virologique et le développement de résistances.

Dans ce contexte où infléchir la courbe des nouvelles infections est un enjeu majeur pour la maîtrise de l'épidémie, une meilleure connaissance de comportements sexuels à risque des patients traités par ARV est indispensable pour identifier les groupes à cibler avec des stratégies de prévention appropriées.

1.3. Comportements sexuels chez les PVVIH après l'initiation du traitement ARV: Etat des connaissances

1.3.1. Activité sexuelle des PVVIH et son évolution sous traitement ARV

L'activité sexuelle des PVVIH après l'initiation du traitement ARV reste un sujet peu exploré en Afrique subsaharienne. Les données disponibles montrent que la proportion des PVVIH sexuellement actives dans cette région est assez élevée mais les résultats diffèrent d'un pays à l'autre oscillant entre 41% en Ouganda et 89% au Kenya. Par exemple, dans une étude transversale incluant 723 PVVIH en Ouganda (369 patients sous ARV depuis 12 mois et 354 naïfs de traitement), 48% étaient sexuellement actives au cours des 6 mois précédant l'étude, parmi lesquelles 55% étaient traitées et 45% non traitées [56]. Dans une étude en Afrique du Sud auprès de 152 PVVIH traitées, 50% de patients étaient sexuellement actifs au cours des 3 derniers mois après l'initiation des ARV [57]. Outre ces résultats issus d'études transversales reflétant la situation à un point donné du temps, les études longitudinales montrent, quant à elles, que la proportion de PVVIH sexuellement actives augmente après l'initiation du traitement ARV. Par exemple, dans une étude menée au Kenya sur un échantillon de 234 PVVIH, le pourcentage de patients sexuellement actifs était de 89% 12 mois après l'initiation du traitement par ARV contre seulement la moitié, soit 48% avant l'initiation du traitement [58]. De même, dans une étude en Ouganda sur un échantillon de 928 PVVIH, les auteurs ont rapporté que le pourcentage de patients sexuellement actifs était passé de 28% avant le début du traitement à 41% après 36 mois de traitement [18]. Dans une autre étude réalisée au Mozambique parmi 277 PVVIH, le pourcentage de patients sexuellement actifs était de 48% à l'initiation du traitement et 64% douze mois après [59].

Ces résultats suggèrent que l'exposition aux ARV favorise la reprise de l'activité sexuelle chez les PVVIH se déclarant sexuellement inactives avant l'initiation du traitement. Cependant, nous en savons peu sur les facteurs associés à la reprise de l'activité sexuelle

après l'initiation du traitement par ARV [18, 59], et aucune étude n'a évalué si cette reprise était associée ou non à une augmentation des comportements sexuels à risque de transmission sexuelle du VIH.

1.3.2. Prévalence et évolution des comportements sexuels à risque sous traitement ARV

L'étude des comportements sexuels à risque nécessite au préalable de s'accorder sur comment les définir et les mesurer. Dans la littérature, les comportements sexuels à risque sont généralement définis à partir de l'utilisation des préservatifs. Ainsi, dans certaines études, les comportements sexuels à risque sont définis en termes d'utilisation non systématique du préservatif sans tenir compte du statut VIH du partenaire, au cours des 6 derniers mois [22] ou au cours du dernier rapport sexuel [60]. Dans d'autres études, le statut VIH du partenaire est pris en compte et les comportements sexuels à risque sont alors définis comme l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séropositifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois [61], au cours des 6 derniers mois [17] ou au cours des 12 derniers mois [58].

En raison de cette diversité des définitions, les résultats obtenus diffèrent souvent d'une étude à une autre et sont difficilement comparables. Les résultats obtenus par les études transversales utilisant une définition du risque ne tenant pas compte du statut du partenaire montrent des taux d'utilisation non systématique du préservatif assez élevés parmi les PVVIH sous ARV. Par exemple, en Côte d'Ivoire, le pourcentage de patients ayant déclaré des comportements sexuels à risque au cours des 6 derniers mois était de 42 % sur un échantillon de 334 PVVIH traitées [22]. En Afrique du Sud, sur un total de 101 PVVIH sous ARV, un peu plus de la moitié n'avait pas utilisé de préservatif lors du dernier rapport sexuel [60]. Dans une étude au KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud, qui étudiait les facteurs prédictifs des

rapports sexuels non protégés chez 152 patients VIH positifs exposés aux ARV, 30% avaient rapporté des rapports sexuels non protégés au cours des 3 derniers mois [57].

Lorsque l'on compare la situation avant et après l'initiation du traitement ARV, les études réalisées en Ouganda et au Kenya montrent que le pourcentage de patients ayant des comportements sexuels à risque est moins élevé après qu'avant l'initiation du traitement [58, 61]. Dans l'étude prospective de cohorte réalisée dans les régions rurales de l'Ouganda entre mai 2003 et décembre 2004, sur un échantillon de 926 adultes infectés par le VIH, six mois après l'initiation des ARV, le pourcentage de PVVIH qui déclaraient avoir des rapports sexuels non protégés avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois était réduit de 70% [61]. Une diminution importante du pourcentage des PVVIH ayant des rapports sexuels à risque a aussi été rapportée au cours des 12 derniers mois après l'initiation des ARV dans une étude réalisée à Mombassa au Kenya [58]. Cependant, une étude réalisée en Côte d'Ivoire qui avait comparé les comportements sexuels à risque avant le traitement et 6 mois après l'initiation du traitement avait trouvé un résultat contraire et mis en évidence une augmentation de 10% [17]. Par ailleurs, les données d'une étude nigériane montrent plutôt une tendance à l'augmentation progressive du pourcentage de patients qui rapportent des rapports sexuels non protégés avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours du suivi: 47% des patients à 1-6 mois de suivi; 63% à 7-12 mois et plus 66% à plus de 12 mois [62].

Ces études aboutissent à des résultats contradictoires sur l'évolution des comportements sexuels à risque après l'initiation du traitement ARV. Toutefois, elles sont convergentes sur un point: une persistance de ces comportements après l'initiation du traitement, ce qui soulève la question des facteurs de risque. L'identification des facteurs associés aux comportements

sexuels à risque après l'initiation du traitement ARV est en effet une question cruciale qui a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques.

1.3.3. Facteurs associés aux comportements sexuels à risque au cours du traitement

En Afrique Subsaharienne, plusieurs facteurs sociodémographiques, économiques, cliniques et psychosociaux ont été trouvés associés aux comportements sexuels à risque chez les PVVIH mais les résultats diffèrent souvent d'un pays à l'autre comme le montre la synthèse de 17 études conduites en Afrique (source Pubmed) présentée dans le Tableau 1. Les études transversales comparant les comportements sexuels à risque chez les PVVIH traitées et non traitées montrent des résultats contradictoires. En effet, quatre études menées en Ouganda, au Cameroun, en Côte d'Ivoire, et au Kenya ont montré que les PVVIH traitées avaient un risque plus faible de rapporter des comportements sexuels à risque que celles qui ne sont pas traitées [20, 22, 56, 63] alors qu'une étude longitudinale en Côte d'Ivoire avait trouvé le contraire [17]. D'autres études longitudinales se sont intéressées à étudier les facteurs associés aux comportements sexuels à risque exclusivement chez les PVVIH après l'initiation du traitement. Le diagnostic récent de l'infection, la non-révélation de la séropositivité au partenaire et ne pas connaître le statut de son partenaire ont été trouvés significativement associés aux comportements sexuels à risque [21, 57]. Parmi les facteurs sociodémographiques, être de sexe féminin et avoir un faible niveau d'éducation sont des facteurs associés aux comportements sexuels à risque chez les PVVIH au cours du traitement [21, 58, 62, 64]. Dans plusieurs études, la consommation d'alcool, l'expérience de rapports sexuels forcés, avoir des rapports sexuels avec des partenaires occasionnels et subir des actes de stigmatisation ont également été identifiés comme des facteurs associés aux comportements sexuels à risque [57, 58, 60]. Concernant le statut matrimonial, en Ouganda [64], le fait d'être marié (e) est associé aux comportements sexuels à risque alors qu'au Nigeria c'est plutôt le fait de ne pas

être en union qui est un prédicteur de comportements sexuels à risque [62]. Sur le plan clinique, le mauvais état de santé peut aussi expliquer la pratique de rapports sexuels à risque comme le montre Protopopescu et al. en Côte d'Ivoire [21]. Les études qui ont analysé les comportements sexuels avant et après l'initiation du traitement montrent également que l'exposition aux ARV est associée à un risque plus faible de comportements sexuels à risque comparée à la situation des mêmes patients avant l'initiation du traitement [18, 21, 61].

Ces études aboutissent à des conclusions contradictoires sur la relation entre exposition au traitement ARV et comportements sexuels à risque. Les principaux facteurs identifiés dans la plupart des études comme déterminants des comportements sexuels à risque sont le sexe féminin, un faible niveau d'éducation, subir les actes de stigmatisation et la consommation excessive d'alcool. En revanche, le rôle de certains facteurs clés comme l'observance qui est une condition majeure pour l'utilisation du traitement comme moyen de prévention [26] n'a pas été étudié.

Tableau 1. Synthèse des principales études sur l'exposition aux ARV et les comportements sexuels à risque chez les PVVIH en Afrique Subsaharienne de 2003 à 2011

(Auteurs/année/Journal de publication)	Pays	Période et design de l'étude	Echantillon	Axes majeurs	Principaux résultats/Facteurs associés aux comportements sexuels à risque
Moatti, Prudhomme et al. 2003 - AIDS	Côte d'Ivoire	Décembre 1999 à Février 2000 Etude transversale	Comparaison 164 PVVIH recevant ARV (traités) et 547 non traités	Fréquence de comportements sexuels à risque (au moins un épisode de rapports sexuel non protégés au cours des 6 derniers mois) et facteurs associés	49,7% des patients ont déclaré une faible fréquence des rapports sexuels (au moins une fois par mois), et 43,7% ont déclaré au moins un épisode de rapports sexuels non protégés. Après ajustement, le diagnostic récent de l'infection à VIH (moins de 9 mois), avoir un seul partenaire sexuel et ne sachant pas son / sa séropositivité, la consommation élevée d'alcool, l'absence d'épisodes de morbidité aiguë, ne pas participe à des dépenses du ménage et ne pas être exposé aux ARV étaient significativement liés à une probabilité plus élevée de rapporter des comportements sexuels risqués
Olley, Seedat et al.2005 - AIDS Care	Afrique du Sud	Etude transversale	145 PVVIH sous ARVV 44 hommes et 105 femmes	Activité sexuelle Risqué sexuel (dernier rapport sexuel non protégé, peu importe le statut du partenaire) et facteurs associés	70% des patients étaient actifs sexuellement au cours des 6 derniers mois avant l'étude dont 54% ont rapporté le risque sexuel. Le diagnostic récent de l'infection, ne pas connaître le statut VIH de son partenaire et la consommation des substances étaient des facteurs associés au risque sexuel.
Bateganya, Collax et al. 2005 – AIDS Patient Care STDS	Ouganda	Etude transversale	723 PVVIH dont 369 traitées et 354 non traitées.	Association ARV et comportement sexuels à risque (symptômes d'IST, utilisation non systématique de préservatifs 6 mois après le début du traitement)	48% de PVVIH sexuellement actifs au cours des 6 derniers mois. Les patients recevant ARV étaient plus susceptibles de déclarer le traitement des IST dans les 6 derniers mois (OR: 2.62 IC 95% de 1.8 à 3.83) que les patients non traités. Comparer aux patients natifs aux traitements, les patients sous ARV étaient plus susceptibles de déclarer l'utilisation systématique du condom (OR 2.82, IC 95% de 1.17 à 4.6)
Kiene, Christie et al. 2006 - AIDS	Afrique du Sud	Période non précisée étude transversale	152 PVVIH	Utilisation irrégulière de préservatifs avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers après l'initiation de traitement par ARV, facteurs associés	50% des PVVIH étaient sexuellement actifs dont 39% avec de comportements sexuels à risque. La consommation d'alcool, l'expérience des rapports sexuels forcés, des rapports sexuels avec un partenaire occasionnel étaient des prédicteurs du risque de transmission sexuelle, alors que la divulgation du statut VIH était liée à des relations sexuelles à moindre risque
Bunnell, Ekwaru et al. 2006 - AIDS	Ouganda	Inclusion entre Mai 2003 et Décembre 2004 Suivi 6 mois Collecte répétée des données tous les 3 mois	926 adultes infectés par le VIH	Rapports sexuels non protégés avec partenaire sérodiscordant ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois, facteurs associés	Six mois après l'initiation du traitement ARV, les comportements sexuels à risque ont réduit de 70% . Plus de 85% des rapports sexuels à risque ont eu lieu au sein des couples mariés. A l'inclusion, la médiane de la charge virale chez les personnes qui ont déclaré des rapports sexuels à risque était de 122.500 copies / ml, et lors du suivi, moins de 50 copies / ml. Le risque de transmission du VIH de membres de la cohorte a diminué de 98%.

(Suite tableau 1)

(Auteur/année)	Pays	Période et design de l'étude	Echantillon	Axes majeurs	Principaux résultats/facteurs associés aux comportements sexuels à risque
Kennedy, O'Reilly et al. 2007 – AIDS Care	Afrique	Janvier 1990-janvier 2006 Meta analyse.	Revue de la littérature Trois études incluant des PVVH sous ART répondaient aux critères de l'étude	examiner la solidité des preuves de l'impact d'initiation de ARV sur les comportements sexuels dans les pays en développement	Dans les trois études, une majorité d'individus infectés par le VIH ont déclaré être l'abstinent sexuels, et l'exposition aux ARV n'a pas été associée à une augmentation de comportements sexuels à risque. Toutefois, une étude transversale a constaté que les patients qui étaient sous ARV étaient plus susceptibles de déclarer le traitement des IST.
Luchters, Sama et al. 2008 – AIDS Care Patient STDS	Kenya	Septembre 2003 à Novembre 2004, Etude avant et après, 12 mois de suivi sous traitement.	234 PVVH adultes	Comparaison du comportement sexuel à risqué (rapports sexuels non protégés avec partenaires sérodiscordants ou de statut VIH inconnu) avant et 12 mois après initiation du traitement	Les rapports sexuels non protégés ont été rapportés par la moitié des personnes sexuellement actives au cours des 12 mois précédant ARV (54/107) versus 28% (30/107) après 12 mois. Après ajustement sur le sexe et la stigmatisation, les rapports sexuels non protégés était 0,59 fois moins susceptibles après 12 mois qu'avant le début de ARV (intervalle de confiance à 95% [IC] = 0,37 à 0,94, p = 0,026)
Sama, Luchters et al. 2008 – Int J STD AIDS	Kenya	Etude transversale	179 PVVH recevant ARV et 143 PVVH bénéficiant d'une thérapie préventive (PT) au cotrimoxazole / isoniazide	Facteurs associés aux comportements sexuels à risque	40% des patients sexuellement actifs au cours des 6 derniers mois. Les PVVH sous PT étaient plus susceptibles de rapporter plus d'un partenaire sexuel, les symptômes des IST, le risque sexuel avec des partenaires réguliers, plus de 40% de participants ne connaissaient pas le statut VIH de leur partenaire régulier. L'exposition aux ARV n'a pas été associée à une augmentation des comportements sexuels à risque sexuels.
Diabaté, Alary et al. 2008 - AIDS	Cote d'Ivoire	Période non précisée Durée de suivi s : 6 mois Etude avant et après,	Comparaison entre 303 PVVH initiant ARV et 312 PVVH naïves au traitement AVR	Rapports sexuels non protégés sans tenir compte du statut VIH du partenaire, facteurs de risque des rapports sexuels non protégés	À l'inclusion, les rapports sexuels non protégés étaient plus fréquents chez les patients non traités (p = 0,014). Au cours du suivi, la prise de risque était similaire (P = 0,484) à la suite d'une augmentation de rapports sexuels non protégés chez les patients traités (20,4 à 30,1%, P <0,0001) et de la stabilité chez les patients non traités (27,0 à 28,8%, P = 0,301). Les autres facteurs associés au risque étaient le jeune âge (<40 ans, RR 1,40; IC95% 1,17 – 1,67), la consommation d'alcool (RR 1,16; IC95% 1,02 – 1,31) et, l'appartenance aux stades cliniques A (RR 1,94; IC95% 1,40 – 2,67) et B (RR 1,84; IC95% 1,34 – 2,54) en comparaison du stade clinique C du CDC.
Eisele, Mathews et al. 2009 – AIDS Behav	Afrique du Sud	2006-2007 Données répétées, avant initiation du traitement et au 12e mois du traitement		Evolution du comportement sexuel à risque. Utilisation des préservatifs au dernier rapport sexuel sans tenir compte du statut VIH du partenaire	La proportion des patients avec des rapport sexuels non protégés est passé de 45% avant à 23% au 12e mois de traitement.

(Suite tableau 1)
(Auteur/année)

	Pays	Période et design de l'étude	Echantillon	Axes majeurs	Principaux résultats/ facteurs associés aux comportements sexuels à risque
Venkatesh, De Bruyn et al. 2010 - AIDS	Afrique du Sud	Période de 2003 à 2010 Suivi des patients : 6 mois	1544 hommes et 4719 femmes PVVH	Effet de traitement ARV sur les comportements sexuel à risque	37,2% de patients ont initié une multithérapie pendant le suivi. En comparaison avec la période pré-ARV, des visites sous multithérapie ont été associés à une diminution des patients sexuellement actifs [odd ratio ajusté: 0,86 (intervalle de confiance 95%: 0,78-0,95)]. Les rapports sexuels non protégés et le nombre de PVVH ayant plus d'un partenaire sexuel ont été réduits après l'initiation de traitement ARV par comparés aux visites pré-ARV [odd ratio ajusté: 0,40 (intervalle de confiance 95%: 0,34-0,46) et odd ratio ajusté: 0,20 (intervalle de confiance 95%: 0,14 à 0,29), respectivement]
Dia, Marcellin et al. 2010 – Sex Transm Infect	Cameroun	Septembre 2006 à Mars 2007 Etude transversale.	907 PVVH sexuellement diagnostiqués dans les 3 derniers mois.	Comportement sexuel à risque et facteurs associés. Définition du risque sexuel : utilisation irrégulière de préservatifs avec partenaire stable séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois.	35% des patients ont rapporté de comportements sexuels à risque. Après ajustement, les caractéristiques suivantes ont été trouvées indépendamment associée à un risque plus élevé d'utilisation irrégulière des préservatifs: être une femme, mais pas chef de ménage, habité dans une zone rurale, ayant un faible niveau d'éducation, consommation excessive d'alcool, vivant en couple, avoir des partenaires occasionnels, ne pas être sous ARV et croire qu'une personne recevant des ARV ne peut plus transmettre le VIH.
Protopopescu, Marcellin et al. 2010 – Trop Med Int Health	Côte-d'Ivoire	2006 Suivi 12 mois Collectes répétées des données à l'inclusion et tous les 6 mois	192 patients initiant ARV	Comportement sexuel et facteurs de risque (rapport sexuel non protégé avec partenaires HIV ou de statut VIH inconnu au cours des 6 derniers mois)	Les hommes étaient nettement moins susceptibles de déclarer de comportements sexuels à risque que les femmes (OR [IC 95%] = 0,45 [0,20 à 0,98]). Après ajustement sur le niveau d'éducation et la réduction de l'activité sexuelle depuis l'initiation de traitement ARV, la dissimulation de sa séropositivité (2,08 [1,2 à 4,25]) et l'état de santé perçu comme mauvais (2,32 [0,97 à 5,52]) étaient indépendamment associés aux comportements sexuels à risque.
Akinyemi, Awolude et al. 2010 – J Infect Dev Ctries	Nigeria	Période d'étude: non précisée Etude longitudinale Durée de suivi des patients: non précisée (mais plus de 12 mois)	866 PVVH, 306 (35,3%) hommes et 560 (64,7%) femmes.	Utilisation de préservatifs, facteurs associés	L'utilisation du préservatif avant le traitement et en moyenne 8 mois après l'initiation du traitement était de 14,0% et 43,3% respectivement. Rapports globaux de l'utilisation de préservatifs à des périodes spécifiées étaient comme suit: 1-6 mois (33,0%); 7-12 mois (37,3%) et plus de 12 mois (53,8%). Les patients dans une union conjugale et ceux avec ayant le niveau d'études l'enseignement supérieur étaient plus susceptibles d'utiliser de préservatifs
Pearson, Cassels et al. 2011- AIDS Behav	Mozambique	Année non précisée 12 mois de suivi Collecte de donnée avant et après	277 PVVH initiant ARV	Evolution de l'activité sexuelle et comportement sexuel à risque	% des PVVH sexuellement actives augmenté de 48% à 64% (P<0,001) et le % de participants vivant avec des partenaires VIH-négatifs ou inconnus augmenté de 45 % vs 80% (P<0,001). Le nombre personnes ayant des de relations sexuelles non protégées est resté le même avant et au 12 ^e mois du traitement (n = 45)

(Suite tableau 1)

(Auteur/année)	Pays	Période et design de l'étude	Echantillon	Axes majeurs	Principaux résultats/ facteurs associés aux comportements sexuels à risque
Wandera, Kamya et al. 2011 – J Acquir Immune Defic Syndr	Ouganda	Inclusion des patients de 2004 à 2005 et suivi jusqu'en 2008 Collecte répétée des données tous les 6 mois	559 PVVVIH naïves aux ARV ayant initiés ARV dans le cadre de l'étude	Facteurs associés aux rapports sexuels non protégés	Au moment de l'initiation de ARV, 323 (57,9%) étaient sexuellement actifs dont 176 (54,5%) ont eu des rapports non protégés au dernier rapport sexuel. La majorité (63,4%) des personnes mariées ne connaissaient le statut VIH de leur partenaire. Le sexe féminin (PR = 2,97, IC 95%: 1,85, 4,79), être marié (PR = 1,48, IC 95%: 1,06, 2,06), et les rapports sexuels non protégés avant initiation de traitement ARV (PR = 1,68, IC 95%: 1,16, 2,42) ont été les facteurs indépendamment associés à des rapports non protégés sous ARV.
Apondi, Bunnell et al. 2011 - AIDS	Ouganda	Inclusion des patients entre 2003 à 2007 Durée de suivi: 36 mois Collecte répétée des données tous les 3 mois	928 PVVVIH	Rapports sexuels non protégés avec partenaire serodiscordant ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois, documenter la séroconversion chez les partenaires séronégatifs. Comportement sexuel à risque	L'activité sexuelle est passée de 28% avant l'initiation du traitement à 41% 36 mois après (P <0,001). Parmi les participants sexuellement actifs, 22% ont déclaré des rapports sexuels à risque au départ, 8% à 6 mois (P <0,001), et 14% à 36 mois (P = 0,018). Estimation du risque de transmission du VIH réduit de 91%, passant de 47,3 à 4,2/1000 années-personnes.

1.3.4. Relation entre comportements d'observance et comportements sexuels à risque

L'observance thérapeutique est un processus dynamique qui change au fil du temps [65, 66]. En Afrique Subsaharienne, les études portant sur l'évolution des comportements d'observance chez les patients traités ont montré des résultats contradictoires. Certaines études montrent une baisse de la proportion des patients observants au cours du temps. C'est le cas d'une publication précédente de notre équipe à partir de données sur lesquelles porte cette thèse qui montre que l'observance des patients au traitement ARV baisse significative au cours du traitement, passant de 73% après le premier mois de traitement à 61% après 24 mois [67]. Ces résultats corroborent ceux d'autres études menées en Afrique Subsaharienne [68] alors que d'autres études montrent plutôt une augmentation de la proportion des patients observants au fil du temps [69]. Cependant, on sait que l'observance est un déterminant clé pour l'efficacité virologique des ARV [70-72] et les patients ayant une charge virale faible ont une chance plus faible de transmettre le VIH par voie sexuelle [33].

Dans un tel contexte, la question des relations entre comportements d'observance et comportements sexuels à risque représente un enjeu d'autant plus important qu'il pose à la fois la question de l'échec thérapeutique et de la transmission du virus. Dans la littérature, les études qui ont abordé cette question se sont situées en majorité dans les pays du Nord chez personnes hétérosexuelles que chez les homosexuelles [73-77]. Toutes ces études montrent que chez les patients traités, les comportements sexuels à risque étaient associés à un manque d'observance sauf dans une étude réalisée en Thaïlande [76]. A notre connaissance, aucune étude sur les relations entre observance au traitement et comportements sexuels n'a été menée en Afrique Subsaharienne. Il apparaît donc pertinent d'étudier cette problématique dans le contexte africain.

1.4. Contexte de la recherche

Ce travail de recherche cible le Cameroun comme terrain d'étude. Même si ce pays a des points communs avec d'autres pays d'Afrique Subsaharienne, il est important d'apporter quelques éléments du contexte propre à ce pays.

1.4.1. Prévalence et prévention du VIH au Cameroun

Le Cameroun est un pays d'Afrique Centrale dont la population en 2010 était estimée à 19.406.100 habitants³. La séroprévalence du VIH chez les 15-49 ans était estimée à 4,3 % en 2011 [78]. Derrière ce chiffre se cache cependant des disparités importantes entre régions et entre certains groupes de la population. Selon les régions, la séroprévalence varie de 1,2% dans l'Extrême Nord à 7,2% dans le Sud. Elle est de 6,2% dans la région du Centre. La séroprévalence chez les femmes est de 5,6 % *versus* 2,9 % chez les hommes. Chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans elle est de 1,7% (1,2% de 15 à 19 ans et 2,2 % de 20 à 24 ans). La tranche d'âge de 35 à 39 ans est la plus touchée avec une prévalence de 8,1%. Chez les femmes enceintes, la séroprévalence VIH disponible est celle de 2009 estimée à 7,6%⁴. Le pourcentage de nourrissons, nés de femmes séropositives au VIH, recevant une prophylaxie par antirétroviraux pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) est estimé à 25% en 2011. Dans les populations présentant un risque plus élevé d'infection à VIH les prévalences atteignent 28,5% à 48,0 % chez les travailleuses de sexe (TS), 37,2% chez les hommes ayant des rapports avec les hommes (HSH) et 16,2% chez les camionneurs [78].

³ 3^e Recensement Générale de la population, 2010.

⁴ Rapport sur la sentinelle VIH et syphilis, Ministère de la santé Cameroun, 2009

En matière d'interventions de prévention, le Cameroun intègre plusieurs approches pour toucher une large partie de la population comprenant entre autres le conseil et le dépistage, la prise en charge des IST et la promotion des préservatifs. En 2009, 450.022 personnes ont été testées dont 5323 tests séropositifs et 51.745 cas d'IST ont été notifiés. Au cours de cette année, 382.276 préservatifs féminins et 24.656.075 préservatifs masculins ont été distribués, soit en moyenne 2,61 préservatifs pour une personne de 15-49 ans⁵.

1.4.2. Evolution de l'accès aux traitements antirétroviraux

Au Cameroun, entre 1997 et 2000, la prise en charge médicale des PVVIH par traitements ARV était très marginale et limitée aux patients bénéficiant de revenus élevés. A cette époque, le coût moyen d'un traitement de première ligne était estimé à 833 dollars par mois par patient. Ce n'est qu'à partir de 2000 que de profonds changements sont intervenus allant vers une organisation au niveau national de la distribution des ARV, une rationalisation des prescriptions et une diminution du coût des traitements [79]. Ainsi, en Mars 2001, le coût mensuel du traitement est fixé à 711 euros par mois par patient. En 2001, des négociations menées par le gouvernement camerounais avec l'industrie pharmaceutique ont permis à la Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et Consommables Médicaux Essentiels (CENAME) d'obtenir des trithérapies pour un montant moyen de 138 dollars. Le coût de traitement a ensuite baissé à 42 dollars en août 2002 puis à 6-12 dollars selon les schémas thérapeutiques au 1^{er} octobre 2004. Pour améliorer l'accès aux ARV, le Ministère de la Santé Publique a également opté en 2001 pour une décentralisation de la prise en charge vers les hôpitaux de district en utilisant les critères simplifiés de l'OMS pour la mise sous traitement et le suivi des patients [80]. Ainsi, dans la période de 2001 à 2004, 24 Centres de Traitement Agréés (CTA) sont créés par le Ministère de la Santé Publique pour la

⁵ Rapport sur le progrès sur la déclaration d'engagement sur le VIH/Sida, Cameroun, UNGASS 2010

dispensation des traitements ARV répartis dans les chefs-lieux des 10 provinces que compte le pays [81].

Depuis 2007, la Fondation Clinton finance des protocoles de première et deuxième lignes pour les enfants, de deuxième ligne pour les adultes ainsi que les réactifs pour le comptage des CD4. A partir de mai 2007, l'offre des ARV est gratuite au Cameroun et le coût du suivi biologique (CD4, NFS, transaminases et glycémie)⁶ a été fixé à 6 dollars. Par ailleurs, beaucoup d'efforts ont été fournis pour améliorer la couverture nationale en services offrant les ARV. En 2010, selon le Ministère de la santé [82], les ARV étaient délivrés dans 109 districts de santé (61% du total des districts de santé au Cameroun) au niveau de 145 formations sanitaires, dont 28 Centres de traitement agréés (CTA) et 117 unités de prise en charge (UPEC). Tous les hôpitaux de référence et les hôpitaux régionaux ont un CTA dont le plateau technique est généralement supérieur à celui de l'UPEC (personnel médical spécialisé, laboratoire mieux équipé avec comptage CD4, radiographie, etc.). Les unités de prise en charge se trouvent au niveau des hôpitaux de districts de santé ou dans les hôpitaux de même niveau. Sur les 145 CTA/UPEC que compte le Cameroun, 59% des sites ont au moins 3 ans d'ancienneté et 13% appartiennent au secteur privé ou confessionnel.

Pour soutenir son programme d'accès aux ARV, le Cameroun bénéficie du soutien de la Banque Mondiale, du Fonds Mondial pour le Sida, la Tuberculose et le Paludisme, ainsi que de partenariats hospitaliers dans le cadre du programme «Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau» (ESTHER) initié par le Ministère français de la Santé. Comme c'est le cas dans la plupart des pays africains, le programme camerounais de diffusion des ARV bénéficie en outre de l'appui technique de plusieurs partenaires dont les plus importants sont les organismes des systèmes des nations unies (OMS, ONUSIDA, UNICEF).

⁶ Directives nationales de prise en charge des personnes vivant avec le VIH par les antirétroviraux, Ministère de la santé publique, Cameroun, 2007

Ainsi, avec la conjonction de tous ces efforts continus en matière d'accessibilité économique et géographique de l'offre des ARV ainsi que du suivi biologique des patients, la file active des patients sous ARV a constamment augmenté d'année en année passant de 4000 patients en 2004 à 88.923 patients en 2010 comme le montre la figure 2, soit une couverture de respectivement 11% et 35% des PVVIH éligibles au traitement selon les dernières recommandations de l'OMS.

Les directives camerounaises de mise sous ARV sont adaptées des recommandations internationales en la matière. Les directives usuelles au moment de l'essai STRATALL intégraient les recommandations 2006 de l'OMS [80]: i) initier un traitement ARV si le nombre de CD4 < 200 cellules/mm³, quels que soient les symptômes cliniques; ii) CD4 = 200-350 cellules/mm³, envisager un traitement clinique et le commencer avant que les CD4 ne passent en dessous de 200 cellules/mm³; iii) ne pas commencer le traitement si CD4 > 350 cellules/mm³. Depuis 2010, le Cameroun a intégré les dernières recommandations de l'OMS [42]: i) débiter un traitement antirétroviral chez tous les patients séropositifs pour le VIH dont le nombre de CD4 $\leq$ 350 cellules/mm³, quels que soient les symptômes cliniques et) ii) débiter un traitement ARV chez tous les patients séropositifs pour le VIH présentant une maladie de stade clinique de l'OMS 3 ou 4 quelque soit le nombre de CD4.

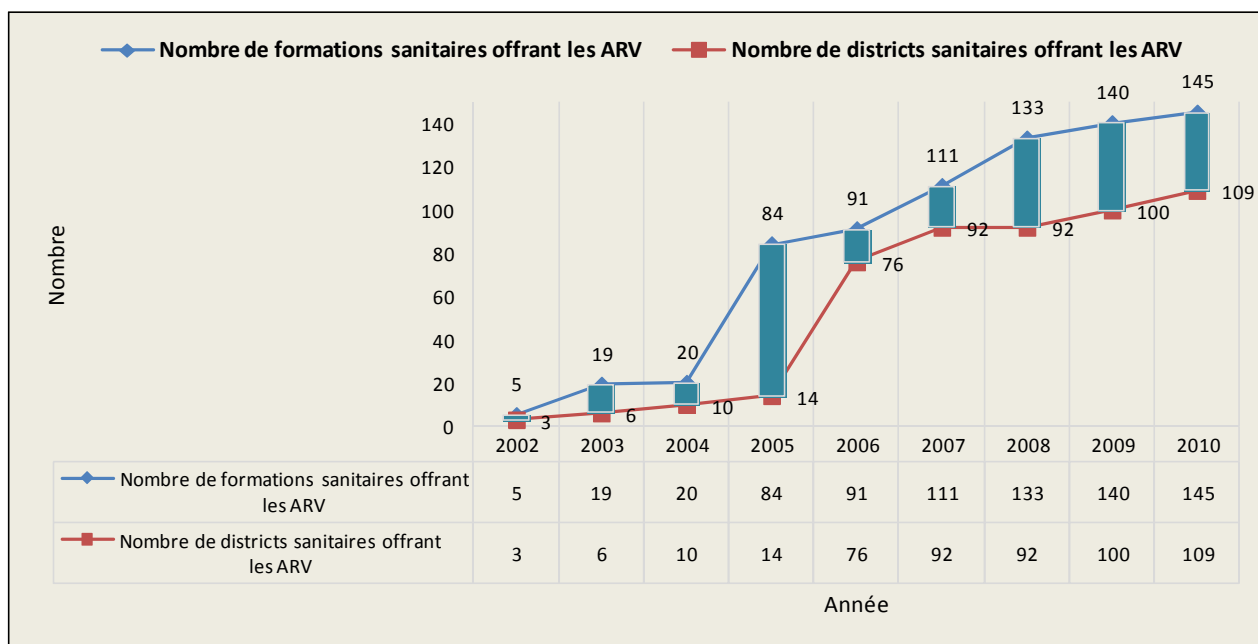


Figure 1. Evolution du nombre des structures sanitaires offrant de traitements ARV au Cameroun de 2002 à 2010 (Source de données : Ministère de la Santé publique du Cameroun [82])

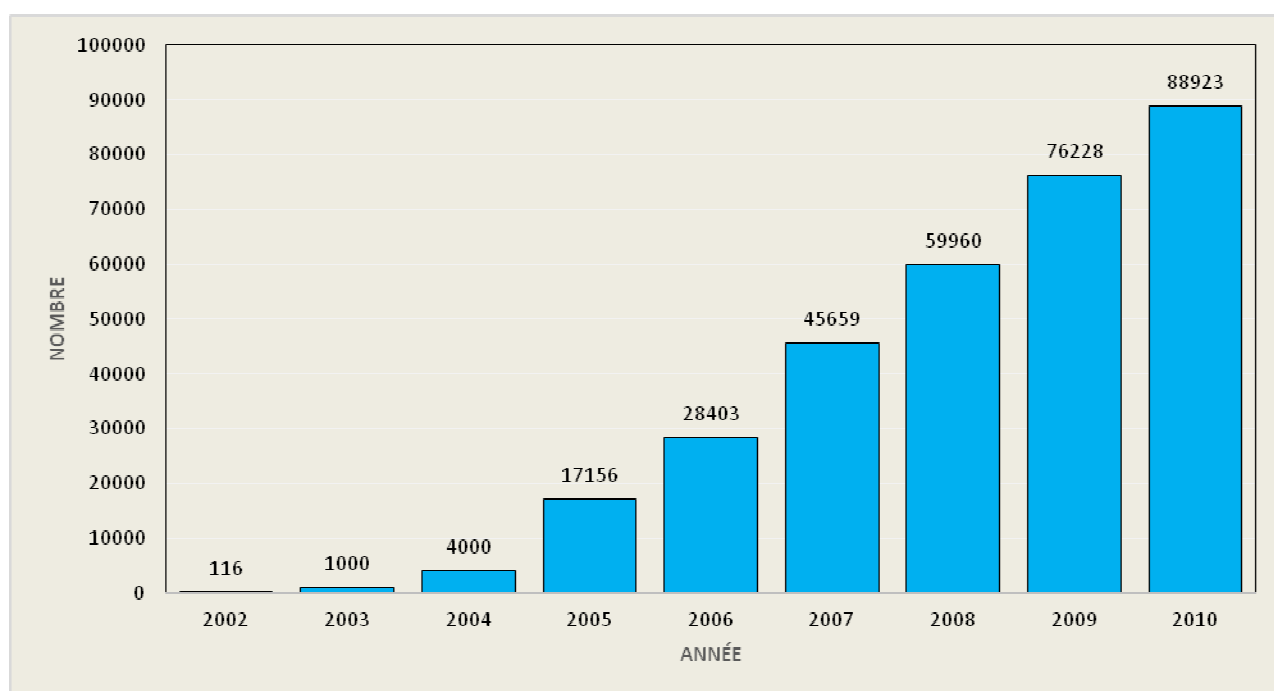


Figure 2. Evolution du nombre de personnes vivant avec le VIH/Sida sous traitements antirétroviraux au Cameroun de 2002 à 2010 (Ministère de la Santé publique du Cameroun 2010 [82])

1.5. Objectifs de la recherche

Objectif général

L'objectif général de cette thèse est d'approfondir les connaissances sur l'évolution et les facteurs associés aux comportements sexuels et de mieux comprendre les relations entre amélioration de l'état de santé, reprise de l'activité sexuelle, réponse aux traitements et comportements sexuels à risque chez les PVVIH exposées aux ARV et suivies sur une période de 24 mois au Cameroun dans le cadre d'un essai d'intervention évaluant deux stratégies de suivi des patients.

Objectifs Spécifiques

Les objectifs spécifiques de la thèse sont :

1) Etudier l'évolution de l'activité sexuelle et des comportements sexuels à risque chez les PVVIH au cours des 24 premiers mois du traitement ARV.

Il s'agit à travers cet objectif d'analyser comment l'activité sexuelle évolue après l'initiation du traitement ARV et quels sont ses déterminants, notamment le rôle spécifique de l'exposition au traitement ARV après ajustement sur les autres facteurs explicatifs. Plusieurs études ont en effet montré qu'après l'initiation des traitements ARV, la proportion de PVVIH déclarant des comportement sexuels à risque diminue significativement [20, 22, 56, 58, 63, 83]. Cependant, peu d'informations existent sur la segmentation de cette cible de prévention qui est celle des PVVIH exposées aux ARV. Or, la segmentation de la cible, une des étapes primordiales de l'élaboration de messages ciblés, est une étape préalable à l'efficacité de tout

programme de prévention. Il s'agit donc également d'étudier si l'évolution des comportements sexuels à risque après l'initiation du traitement ARV est similaire ou non chez les patients sexuellement inactifs et chez les patients sexuellement actifs avant l'initiation du traitement ARV.

2) Analyser le lien entre l'observance aux ARV et les comportements sexuels à risque.

Les patients qui ne sont pas observants aux traitements ARV ne peuvent pas obtenir ou maintenir sur le long terme la suppression virale et peuvent transmettre sexuellement le virus. Il est connu qu'en Afrique Subsaharienne, l'observance demeure un défi en raison des fréquentes interruptions de traitement souvent liées à des ruptures de stocks d'ARV. A travers cet objectif, il s'agit donc d'étudier les relations entre observance et comportements sexuels à risque, jusqu'ici peu explorées dans la littérature. La connaissance des relations entre ces deux comportements qui sont déterminants à la fois pour l'efficacité thérapeutique et la transmission sexuelle du VIH est cruciale pour une meilleure identification des actions et mesures à mettre en place dans le cadre des programmes de prévention de la transmission secondaire du VIH.

3) Evaluer la susceptibilité de transmission sexuelle du VIH chez les PVVIH exposées aux ARV. Dans la quasi-totalité des études en Afrique Subsaharienne chez les PVVIH, les comportements sexuels à risque sont définis uniquement en termes d'utilisation non systématique du préservatif. Cependant, il est démontré que les PVVIH exposées aux ARV ayant une charge virale indétectable ont très peu de chance de transmettre le VIH [26] et le traitement peut être considéré comme un moyen de prévention de la transmission sexuelle du VIH [27, 28]. L'objectif est donc de prendre en compte cette nouvelle dimension du traitement en construisant un indicateur composite permettant d'étudier la susceptibilité de transmettre le VIH définie comme l'utilisation non systématique du préservatif avec des

partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu chez des patients en manque de stabilité virologique. A travers cet objectif, il s'agit d'analyser l'évolution de la susceptibilité de transmission sexuelle du VIH au cours des 24 premiers mois du traitement et d'identifier ses déterminants.

En répondant à ces objectifs, ma thèse contribuera à renforcer la planification et l'efficacité des programmes de prévention du VIH et d'accès aux ARV en Afrique Subsaharienne, par la mise à disposition des données épidémiologiques actualisées sur l'impact des ARV sur les comportements sexuels et leurs implications en santé publique.

Cette thèse utilise les données d'un essai d'intervention mené au Cameroun et présenté dans le chapitre suivant.

Chapitre 2. Aspects méthodologique de la recherche

2.1. Présentation de la Sources de données: essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER

Les travaux de cette thèse reposent sur l'analyse des données issues de l'essai randomisé STRATALL de l'ANRS (ANRS 12110/ESTHER) mené dans neuf hôpitaux de district rural dans la région du Centre au Cameroun (Mbalmayo, Mfou, Nanga-Eboko, Obala, Sa'a, Monatélé, Bafia, NdiKiniméki et Ayos). Cet essai d'intervention avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'approche clinique (approche de santé publique) de prise en charge des PVVIH (CLIN) recommandée par l'OMS, qui s'appuie uniquement sur un suivi clinique [84] par rapport à l'approche standard, basée à la fois sur un suivi biologique et clinique (LAB) [85]. L'approche standard est identique à celle pratiqué dans les Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) au Cameroun. En particulier, les patients sont suivis par les médecins exclusivement, et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique basée notamment sur les résultats semestriels de charge virale et lymphocytes T CD4. Par contre, dans l'approche de santé publique, la charge virale et les lymphocytes T CD4 se sont pas utilisés. En outre, certaines consultations sont réalisées par les infirmiers diplômés d'Etat sous la responsabilité du médecin. Au cours du suivi, les infirmiers réfèrent le patient au médecin en cas de signes cliniques évocateurs d'une intolérance sévère ou d'une infection opportuniste nouvelle.

STRATALL ANRS (ANRS 12110/ESTHER) un essai comparatif d'intervention, randomisé, sans insu sur l'intervention, de non infériorité. Le critère principal d'évaluation entre les deux approches était le gain en CD4 chez des PVVIH recevant un traitement ARV selon l'approche CLIN et celles recevant un traitement ARV selon l'approche LAB. Les objectifs secondaires visaient à comparer entre les deux approches l'efficacité virologique du traitement, la survie

des patients, les arrêts de traitement, le nombre de perdus de vue, la progression clinique, la tolérance clinique et biologique, l'observance, l'émergence de résistances virales, l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients ainsi que le coût-efficacité et l'acceptabilité des deux approches par les patients et les soignants. Quatre cent cinquante neuf participants ont été randomisés dans chacun des deux bras de l'étude (CLIN, n= 238) et (LAB, n= 221). Les participants ont été recrutés lors des consultations dans les centres de santé entre le 23 mai 2006 et le 31 janvier 2008, et suivis pendant 24 mois par les médecins et infirmiers impliqués dans les activités de routine.. L'étude a pris fin en avril 2010. Les patients étaient éligibles s'ils étaient âgés de 18 ans ou plus et s'ils avaient l'infection VIH-1 groupe M confirmée et étaient au stade clinique 3 ou 4 de l'OMS, ou au stade clinique 2 de l'OMS avec un nombre total de lymphocytes ≤ 1200 cellules/mm³. Les patients étaient non éligibles s'il était peu probable qu'ils soient assidus au suivi médical, par exemple parce qu'ils vivaient loin de l'hôpital ou avaient des difficultés à y accéder. Les autres critères de non inclusion étaient avoir le VIH-1 sérotypes O ou N, le VIH-2, une tuberculose active, une numération des lymphocytes totaux >1200 cellules/mm³, une maladie maligne active (à l'exception d'un sarcome de Kaposi cutanéomuqueuse), des troubles psychiatriques actifs, une insuffisance hépatocellulaire, avoir déjà été sous thérapie antirétrovirale, consommer des corticostéroïdes ou des immunomodulateurs et pour les femmes être enceinte. Dans l'encadré 1 suivant figure la synthèse des critères d'inclusion et de non inclusion des patients dans l'essai STATALL.

Encadré 1 : Critères d'éligibilité des sujets

Critères d'inclusion

- Homme ou femme, âgé(e) d'au moins 18 ans
- Habitant dans le district sanitaire de l'hôpital où il se présente
- Infection à VIH-1 groupe M confirmée
- Répondant aux critères de mise sous ARV dans les hôpitaux de district tels que définis par le protocole camerounais et recommandés par l'OMS
 - Stade III ou IV (classification OMS) quel que soit le taux de lymphocytes totaux
 - Stade II (OMS) et taux de lymphocytes totaux $\leq 1200/\text{mm}^3$
- Patient acceptant d'être suivi mensuellement et traité pendant au moins 24 mois, selon les modalités du protocole
- Consentement éclairé signé

Critères de non inclusion

- Infection à VIH-1 groupe O ou N, ou VIH-2
- Primo-infection à VIH-1
- Tuberculose pulmonaire en cours de traitement et taux de lymphocytes totaux $> 1200/\text{mm}^3$
- Cancer évolutif ou lymphome malin (à l'exception du sarcome de Kaposi cutanéomuqueux)
- Maladie psychiatrique évolutive
- Insuffisance hépato-cellulaire
- Antécédent de traitement antirétroviral
- Traitement par corticostéroïde de longue durée, traitement immuno-modulateur, ou autre thérapeutique expérimentale
- Etre enceinte, pour les femmes

Le traitement antirétroviral de première ligne était composé de la stavudine (ou zidovudine), la lamivudine et la névirapine (ou éfavirenz). Le changement de traitement était autorisé dans le cas des événements indésirables ou d'échec thérapeutique. Le schéma thérapeutique de

deuxième ligne était le lopinavir boosté au ritonavir associé à deux inhibiteurs nucléosides de la transcriptase inverse (INTI). Le flux des patients dans l'essai est présenté dans la figure suivante.

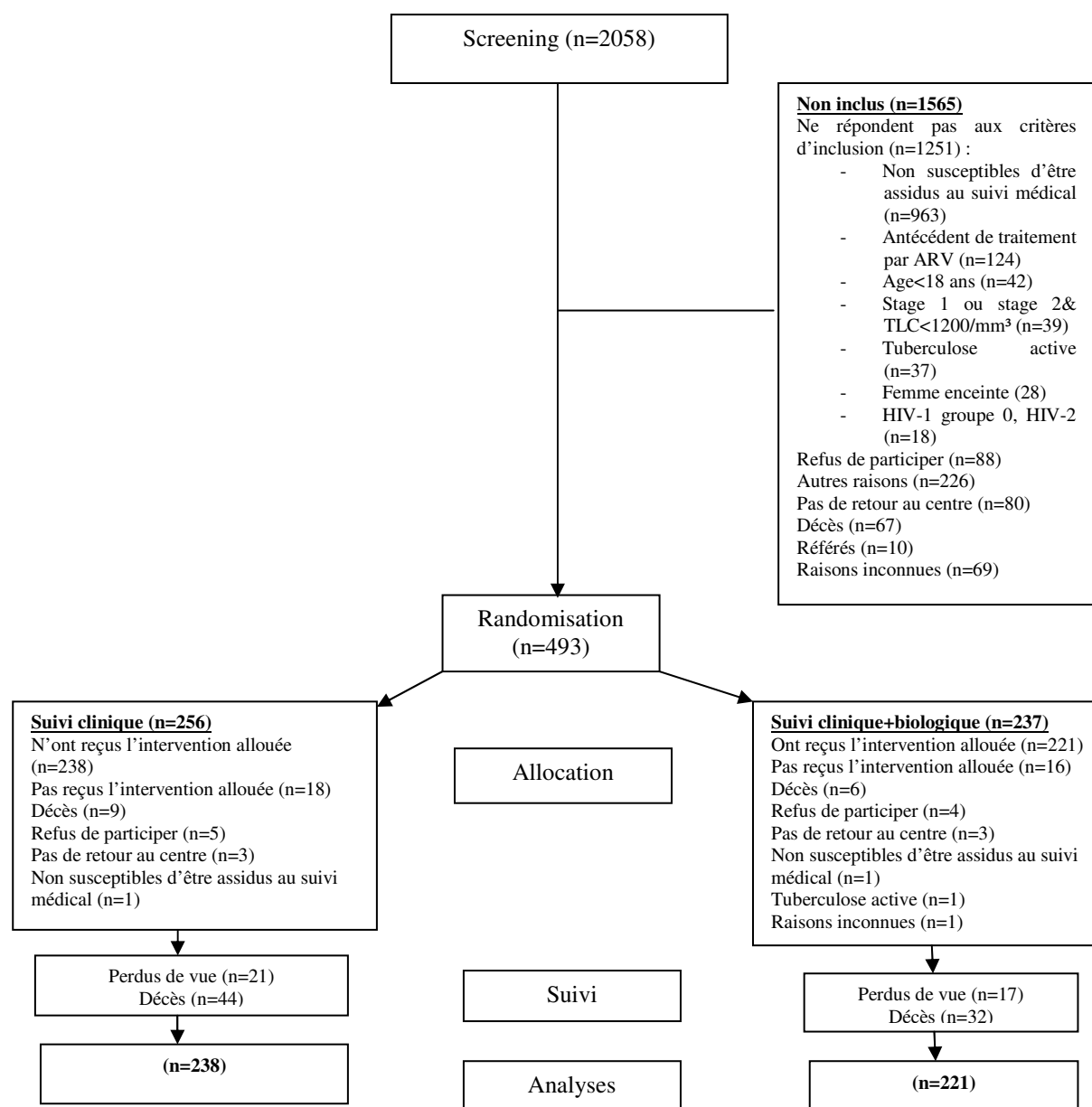


Figure 3 : Flowchart de l'essai STATALL ANRS 12110/Esther

Imbriquée à cet essai, une collecte longitudinale de données socio-économiques a été conduite pour évaluer l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients, l'acceptabilité des

deux approches par les patients et les soignants ainsi que le coût-efficacité de chacune des deux approches. Les patients ont répondu à un questionnaire en face-à-face, administré par les agents de santé communautaire formés par l'équipe de recherche, à l'initiation du traitement (c'est-à-dire au mois 0, M0) puis au mois 6 (M6), mois 12 et 24 (M12 et M24). Ce questionnaire comportait 6 modules qui permettaient d'obtenir des informations sur les caractéristiques socio démographiques et économiques, la consommation de soins, la consommation de substances, les comportements sexuels, la santé perçue-qualité de vie et l'observance thérapeutique. Les patients ont reçu, à l'inclusion et pendant les visites de suivi, les conseils pour l'observance thérapeutique et la prévention de la transmission sexuelle du VIH à leur partenaires. Concernant les messages de prévention, l'accent a été mis sur l'utilisation des préservatifs qui ont été rendus disponibles et gratuits dans les pharmacies des centres de santé. La dimension préventive du traitement antirétroviral n'a pas été mise en avant dans les messages de prévention car lors de la conception et de la mise en œuvre de l'essai STRATALL (2004-2006), le traitement comme outil de réduction de la transmission sexuelle du VIH n'était pas encore recommandé par la communauté scientifique internationale [86].

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité national d'éthique du Cameroun et le Comité institutionnel d'éthique de l'Institut de Recherche pour le Développement (France).

Les résultats principaux de l'essai ont été publiés en 2012 dans le journal *The Lancet* par Laurent et al. dans un article intitulé « Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (STRATALL ANRS12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial » [87]. Dans l'encadré 2 ci-dessous est présenté le résumé des résultats de cet article principal de l'essai.

Encadré 2. Principaux résultats *princeps* de l'essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER

238 (93%) of 256 participants assigned to CLIN and 221 (93%) of 237 assigned to LAB were eligible for analysis. CLIN was not non-inferior to LAB; the mean increase in CD4 cell count was 175 cells per μl (SD 190, 95% CI 151–200) with CLIN and 206 (190, 181–231) with LAB (difference –31 [–63 to 2] and non-inferiority margin –52 [–58 to –45]). Furthermore, in the predefined secondary outcome of treatment changes, 13 participants (6%) in the LAB group switched to second-line regimens whereas no participants in the CLIN group did so ($p < 0.0001$). By contrast, other predefined secondary outcomes were much the same in both groups-viral suppression (< 40 copies per ml; 465 [49%] of 952 measurements in CLIN versus 456 [52%] of 884 in LAB), HIV resistance (23 [10%] of 238 participants versus 22 [10%] of 219 participants), mortality (44 [18%] of 238 versus 32 [14%] of 221), disease progression (85 [36%] of 238 versus 64 [29%] of 221), adherence (672 [63%] of 1067 measurements versus 621 [61%] of 1011), loss to follow-up (21 [9%] of 238 versus 17 [8%] of 221), and toxic effects (46 [19%] of 238 versus 56 [25%] of 221). This findings support WHO's recommendation for laboratory monitoring of antiretroviral therapy. However, the small differences that we noted between the strategies suggest that clinical monitoring alone could be used, at least temporarily, to expand antiretroviral therapy in low-resource settings.

Mes travaux de thèse sont essentiellement réalisés à partir de l'exploitation statistique de la base de données de la cohorte STRATALL ANRS 12110 /ESTHER au Cameroun dont l'UMR 912 à Marseille, dirigée par le Professeur Jean Paul MOATTI, a assuré le volet socio-comportemental, la coordination d'ensemble du projet relevant de l'Unité IRD du Professeur Eric DELAPORTE à Montpellier. La coordination du projet au Cameroun a été assurée par le Professeur Sinata KOUILA SHIRO et le Docteur Charles KOUANFACK de l'Hôpital central

de Yaoundé. Ma participation à l'étude STRATALL se résume à la conception du protocole d'étude de l'impact des traitements sur les comportements sexuels, la création des variables, l'analyse statistiques de données sur les comportements sexuels et leur valorisation scientifique (rédaction et publication des articles).

2.3. Variables utilisées pour les analyses

Comme les trois articles produits dans le cadre cette thèse répondent chacun à un objectif spécifique, les variables d'ajustements qui ont été utilisées dans les modélisations statistiques varient d'un article à l'autre. Les variables choisies pour les analyses sont issues de la revue de littérature sur le sujet concerné. Dans les paragraphes qui suivent, est présenté l'ensemble des variables utilisées dans les analyses. Il s'agit notamment de décrire comment ces variables ont-elles été mesurées lors de la collecte des données dans les hôpitaux au Cameroun et comment ont-elles été utilisées lors des différentes analyses, incluant la construction des définitions opérationnelles pour certaines variables.

Variables explicatives

Les variables utilisées dans les analyses sont classées dans les cinq catégories suivantes:

i) les variables sociodémographiques et économiques. Elles comprennent :

- l'âge (en année)
- le sexe (masculin/féminin)
- le statut matrimonial (Vit en couple (Oui/Non); Marié(e)/Oui/non)
- l'activité professionnelle (professionnellement actif (ve) : Oui/non))
- le niveau d'éducation (sans ou <primaire , primaire, secondaire, universitaire)
- l'appartenance à une association de personnes vivant avec le VIH (Oui/non)
- le niveau social perçu (évalué en utilisant une échelle visuelle de dix points dont les scores les plus élevés indiquent une meilleure situation sociale perçue [88]) ,

- la place de la religion dans la vie évaluée à l'aide d'une échelle de Likert à quatre points: très important (a), important (b), pas très important (c), et pas du tout important (d). Les patients ayant répondu (a) ou (b) ont été considérés dans les analyses comme accordant une grande importance à la religion.

ii) les variables relatives aux comportements sexuels, vie familiale et parentalité incluant :

- le nombre de partenaires sexuels (0 partenaire, 1 partenaire, de 2 à 5 partenaires, de 5 à 10 partenaires, plus de 10 partenaires) au cours des trois derniers mois,
- la fréquence des rapports (moins d'une fois par mois, une fois par mois, plus d'une fois par mois, plusieurs fois par semaines, tous les jours) au cours des 3 derniers mois,
- l'utilisation du condom (jamais, de temps en temps, presque toujours, toujours) au cours des trois derniers mois,
- le type de partenaires sexuels (principal, occasionnels, principal et occasionnels),
- le nombre d'enfants évalué en dichotomique (Oui/Non).
- le désir d'enfant ou d'autres enfants évalué en dichotomique (Oui/Non).

iii) les caractéristiques cliniques. Elles comprennent:

- le temps depuis l'initiation du traitement ARV (en mois),
- la quantité des CD4 (mesurée en utilisant le FACSCCount device, Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA), la charge virale plasmatique (mesurée en utilisant *RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA*),
- le stade clinique OMS (stade 2, stade 3 ou stade 4) [85] ,
- le groupe d'intervention (clinique versus laboratoire)
- le nombre des effets indésirables du traitement ARV évalué sur une liste de 20 symptômes [89].

iv) les caractéristiques de la relation personnel de santé-patient. Elles comprennent les variables suivantes:

- « se sentir à l'aise avec les médecins » (très à l'aise (a), à l'aise (b), pas très à l'aise (c) et pas du tout à l'aise (d)). Les patients ayant répondu (a) ou (b) ont été considérés comme ceux se sentant à l'aise avec les médecins lors des visites de suivi.
- « avoir confiance à des médecins » et « avoir confiance dans le personnel de santé en général » évaluées séparément en utilisant une échelle de Likert à trois points (pas de confiance, peu de confiance et la confiance complète)
- la perception par les patients de l'écoute du personnel de santé évalué en utilisant une échelle visuelle de six points allant de 1 à 6 avec des valeurs plus élevées indiquant une plus grande perception du degré d'écoute.

v) les variables psychosociales. Cette catégorie des variables comprend:

- le Binge drinking (défini comme la consommation de plus de trois grandes bouteilles (5,2 millilitres d'alcool par 100 ml) et/ou six verres ou plus de boissons alcoolisées à une occasion quelconque)
- « avoir subi des faits de discrimination » évaluée en dichotomique (Oui / non)
- les symptômes dépressifs évalués à l'aide du *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D). La présence des symptômes dépressifs a été défini comme l'obtention d'un score CES-D > 16 (sur une échelle de 0 à 60) [90].
- la satisfaction vis-à-vis des informations fournis par le personnel de santé dans le processus des soins. Il s'agit d'une variable composite comprenant deux variables: 1) la perception de l'écoute du personnel de santé (l'évaluation de cette variable a été décrite précédemment) et 2) la qualité perçue de l'information fournie par le personnel de santé (évaluée en utilisant une échelle de Likert à quatre points (avoir reçue des informations claires, tout à fait claires, peu claires, aucune information ou pas claire du tout). Enfin, les patients qui ont déclaré un niveau élevé d'écoute par le personnel de santé et qui déclaraient avoir des informations claires ou tout à fait claires de la part

du personnel de santé ont été considérés comme des patients « satisfaits des renseignements fournis par le personnel de santé ».

- L'observance au traitement évaluée selon une échelle validée comprenant 13 questions [91]. Les patients ont été invités à lister, pour chaque médicament antirétroviral, le nombre quotidien de comprimés prescrits qu'ils avaient pris pendant les 4 jours avant la visite de suivi. Ils leur avaient été également demandé s'ils avaient « totalement » ou « partiellement » pris leurs doses prescrites d'ARV ou avaient « interrompu leur traitement pendant plus de deux jours consécutifs » au cours des 4 semaines précédentes. Ceux qui ont déclaré avoir pris 100% de leurs doses prescrites dans les 4 jours avant la visite et « n'avoir pas interrompu leur traitement » plus de deux jours consécutifs au cours des 4 semaines précédentes ont été classés comme « observants », tandis que ceux qui ont déclaré prendre moins de 100% de leurs doses prescrites dans la précédente période de 4 jours ou avoir « partiellement » pris leurs doses prescrites ou « interrompu complètement leur traitement » au moins une fois pendant plus de deux jours consécutifs au cours des 4 semaines précédentes ont été classés comme « non-observants » [67, 92]. Les données déclaratives d'observance ont été validées avec la charge virale à l'aide de la régression logistique basée sur la méthode des équations d'estimation généralisée (GEE, generalized estimating equations) dont la variable réponse était la charge virale VIH (indétectable versus détectable) et la variable explicative l'observance (observants versus non-observants). Les résultats ont montré une association significative entre la non-observance et une charge virale indétectable. Les patients non-observants étaient plus susceptibles d'avoir une charge virale indétectable ($p < 0,001$).

Variables réponses

Trois variables réponses ont été utilisées pour évaluer les comportements sexuels.

1. L'activité sexuelle définie comme le fait d'avoir au moins un partenaire sexuel au cours des 3 derniers mois.
2. Les comportements sexuels à risque définis comme l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois.
3. La susceptibilité de transmettre le VIH définie à la fois par la suppression virologique incomplète (au moins une charge virale ≥ 40 copies/ml au cours des six derniers mois) et par l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 derniers mois.

2.4. Analyse statistique des données

Les données sont présentées dans les tableaux et figures. Quelques statistiques de distribution ont été utilisées pour décrire les variables quantitatives. Pour comparer les variables qualitatives, le test du KHI-2 ou le test de Fischer en cas de données non appariées et le test de McNemar en cas de données appariées ont été utilisés. Pour les variables quantitatives, le test de Student a été utilisé et en cas de non normalité de distribution, le test de U de Mann Whitney ou le test de Wilcoxon à été utilisé.

Pour analyser les facteurs associés à l'activité sexuelle (article 1), aux comportements sexuels à risque (article 2) ainsi que les facteurs associés à la susceptibilité de transmettre le VIH sous ARV (article 3), la régression logistique à effets mixtes a été utilisée. Les détails statistiques sur ce modèle de régression sont développés un peu plus bas. Dans un premier temps, nous avons procédé à des analyses bivariées au cours desquelles chaque variable explicative à été

croisée avec la variable réponse et, des odds ratios avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés à l'aide du modèle mixte afin d'estimer la force d'association de chacune des variables explicatives avec la variable réponse.

Pour l'analyse multivariée, seules les variables qui avaient un $p \leq 0,20$ lors de l'analyse univariée étaient éligibles. La méthode descendante pas à pas a été utilisée. Pour cela, seules les variables qui se trouvaient dans le modèle final sont présentées dans les résultats. La procédure pour éliminer les variable du modèle était basé sur le rapport du maximum de vraisemblance (Hosmer: Applied logistic regression) avec un risque d'erreur alpha de première espèce de 5%.

Les logiciel SPSS 15.0 et STATA 10.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) ont été utilisés pour l'analyse des données. Les tableaux ont été réalisés avec le logiciel Word et les figures avec le tableur Excel de Microsoft office 2007.

Régression logistique : Choix de la méthode

Chaque individu inclus dans l'étude a répondu aux questionnaires plusieurs fois au cours du temps. Les données analysées correspondent donc à une suite individuelle de réponses aux mêmes questions qui sont posées aux différentes visites de suivi. Chaque individu peut être considéré comme « un bloque » ou « groupe » car les mesures répétées sont corrélés. Ainsi, dans notre cas, les données sur les variables réponses observées à chaque visite sur un patient sont corrélées entre elles. Le choix de la méthode de régression logistique repose sur la prise en compte de ces corrélations intra-groupes afin de minimiser la sous-estimation de la variance qui en générale conduit à des significations à tort. Pour cela, deux méthodes d'analyses des réponses binaires corrélées nous sont pertinentes : le modèle marginal basée sur les équations d'estimation généralisées (GEE)[93] et le modèle à effets mixtes qui utilise la méthode de maximum de vraisemblance [94]. Loin des formulations statistiques complexes

qui caractérisent ces modèles de régression, le modèle marginal met en relation les covariables directement avec la probabilité marginale de la réponse (moyenne de la sous population qui présente des valeurs communes pour les covariables du modèle). Le modèle mixte prend explicitement en compte l'hétérogénéité entre individus en décrivant comment une réponse individuelle dépend de l'historique du sujet : les réponses précédentes, les covariables initiales, éventuellement les covariables individuelles dépendantes du temps. Dans le modèle à effet mixtes (fixes et aléatoires) les variables explicatives ayant plusieurs mesures au cours du temps sont classées comme facteurs à effets aléatoires, car leurs mesures répétées au cours du temps sont considérées comme un échantillon aléatoire de toutes les mesures possibles au cours du temps. Le modèle marginal analyse une séquence de moyennes de réponses c'est-à-dire la trajectoire des moyennes (il prédit l'évolution au cours du temps de la prévalence moyenne) alors que le modèle mixte étudie les trajectoires individuelles et permet d'analyser les facteurs de risque individuels dans une perspective plus étiologique. Le modèle marginal ne mesure pas l'association entre les évolutions intra-sujets des variables et des réponses alors que ces associations sont typiquement la raison pour laquelle on a préféré une étude longitudinale. Il apparaît à la vue de ces informations que le modèle mixte est adapté pour notre étude.

2.5. Principales caractéristiques de l'échantillon

Les trois articles produits dans le cadre de cette thèse utilisent des analyses sur des sous échantillons de 459 PVVIH qui ont participé à l'essai STRATALL au Cameroun. Je présente ici les principales caractéristiques de cet échantillon de PVVIH afin de donner un aperçu général de la population à l'étude.

Concernant les caractéristiques des patients à l'inclusion, l'échantillon était composé de 71% femmes et 29% hommes, 52% ne vivaient pas en couple et 26% étaient au stade sévère de la

maladie (stade clinique 4 de l'OMS). Les détails sur les données à l'inclusion sont présentés dans le tableau 2. Le suivi médian des patients était de (nombre de mois [intervalle interquartile]) 24 mois [19-24] pour les patients dans le groupe CLIN et 24 mois [23-24] dans le groupe LAB ($p = 0,47$). Au total 21 (9%) de 238 participants dans le groupe CLIN et 17 (8%) des 221 participants dans le groupe LAB ont été perdus de vue au cours du suivi. Le passage aux schémas thérapeutiques de deuxième ligne était de 6% dans le groupe LAB contre 0% dans le groupe CLIN ($p < 0,001$).

Tableau 2. Principales caractéristiques des personnes infectées par le VIH à l'initiation du traitement ARV et selon le groupe d'intervention au Cameroun (essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER, n=459)

Variables	Sous-catégories	Total	Suivi clinique seul (n=238)	Suivi clinique + laboratoire (n=221)
Sexe				
	Femmes	324 (71%)	166(70%)	158(71%)
	Hommes	135 (29%)	72 (30%)	63(29%)
Age (en année)				
		37 [30-45]	36 [30-44]	37 [31-45]
Niveau d'éducation (n=440)				
	Pas d'éducation formelle	10 (2%)	5(2%)	5(2%)
	primaire	201 (46%)	106(46%)	95(45%)
	Secondaire et universitaire	229 (52%)	117(51%)	112(52%)
Statut marital (n=441)				
	Vit en couple	140 (32%)	78(34%)	62(29%)
	Divorcé(e) ou séparé (e)	13 (3%)	5(2%)	8(4%)
	Veuf (ve)	59 (13%)	28(12%)	31(15%)
	Célibataire	229 (52%)	118(52%)	111(52%)
Activité sexuelle (n=413)				
	Sexuellement actifs	131 (32%)	66(27)	65(29)
Nombre d'enfants (n=442)				
	Pas d'enfant	76 (17%)	43 (19%)	33 (15%)
	Au moins un enfant	366 (83%)	183 (81%)	183 (85%)
Désir d'avoir d'enfants/autres enfants (n=428)				
	Oui	38 (9%)	19 (9%)	19 (9%)
	Non	390 (91%)	200 (91%)	190 (91%)
Situation économique (n=399)				
	Economiquement actif	190 (48%)	99(49%)	91(47%)
	Non économiquement actif	209 (52%)	105(51%)	104(53%)
Poids (en kilogrammes) (n=459)				
		55 [49-61]	55 [49-60]	55[49-61]
Stade clinique (OMS) (n=459)				
	Stade 2	1 (1%)	1(1%)	0(0%)
	Stade 3	337 (73%)	174(73%)	163(74%)
	Stade 4	121 (26%)	63(26%)	58(26%)
Taux de CD4 (cellules/mm ³) (n=459)				
		181 [87-337]	179 [68-325]	182[96-347]
Charge virale VIH-1 (log10 copies/ml) (n=459)				
		5.6 [5.2-6.1]	5.6 [5.3-6.1]	5.6[5.0-6.0]
Regime antiretroviral initial				
	Stavudine+lamivudine+nevirapine	303 (66%)	152 (64%)	151 (68%)
	Stavudine+lamivudine+efavirenz	83 (18%)	45 (19%)	38 (17%)
	Zidovudine+lavimudine+nevirapine	34 (7%)	22 (9%)	12 (5%)
	Zidovudine+lavimudine+efavirenz	39 (9%)	19 (8%)	20 (9%)

Chapitre 3. Résultats

3.1. Evolution des comportements sexuels chez les PVVIH après l'initiation de traitement ARV dans les hôpitaux ruraux de district au Cameroun: données issues de l'essai Stratall ANRS 12110/ESTHER (article 1)

Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroun: Data from the stratall ANRS 12100/ESTHER trial”
(article 1)

(Article publié le 9 juillet 2012 dans la revue AIDS CARE)

Citation: Gilbert Ndziessi, Julien Cohen, Charles Kouanfack, Sylvie Boyer, Jean-Paul Moatti, et al. (2012): Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon –Data from the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial, AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV, DOI:10.1080/09540121.2012.701717

La version originale de l'article est disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2012.701717>

(Données préalablement présentées en communication affichée lors de la 15^e Conférence Internationale sur les Bases de Données du VIH (*The 15th International Workshop on HIV Databases*), Prague-République Tchèque : 24-26 mars 2011)

Résumé

La poursuite des programmes de mise à l'échelle de l'accès au traitement antirétroviral (ARV) en Afrique sub-saharienne fournit une occasion d'étudier davantage son impact sur les comportements sexuels parmi les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Nous avons étudié la tendance temporelle de l'activité sexuelle chez les PVVIH au Cameroun après l'initiation du traitement ARV, ses facteurs associés et comparé les comportements sexuels à risque entre les PVVIH sexuellement actives avant et après l'initiation du traitement et les PVVIH sexuellement inactives et qui ont repris l'activité sexuelle après l'initiation du traitement. Les analyses ont été basées sur des données longitudinales recueillies dans le cadre de l'essai STARATALL ANRS 12110 (n = 459) mené dans neuf hôpitaux de district rural au

Cameroun. L'activité sexuelle a été définie comme avoir déclaré au moins un partenaire sexuel au cours des trois mois précédents la visite de suivi. Les comportements sexuels à risque ont été définis comme l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 mois précédents la visite de suivi. Le test de McNemar a été utilisé pour évaluer la tendance temporelle. La régression logistique à effets mixtes a été utilisée pour identifier les facteurs associés à l'activité sexuelle. La proportion des PVVIH sexuellement actives a augmenté de façon significative au fil du temps, passant de 31,8% à l'inclusion à 40,2% et 47,1% après 6 et 12 mois de traitement, respectivement ($p = 0,001$) et à 55,9% après 24 mois ($p = 0,02$). Après ajustement sur les facteurs comportementaux et psychosociaux, le temps écoulé depuis l'initiation du traitement ARV a été indépendamment trouvé associé à la déclaration d'activité sexuelle (AOR [IC 95%] = 1,30 [1,17-1,46] pour 6 mois de plus d'exposition au traitement ARV, $p = 0,001$). Les comportements sexuels à risque étaient plus fréquents chez les PVVIH sexuellement actives à la fois avant et après le début du traitement que chez celles qui ont repris l'activité sexuelle après l'initiation du traitement (82% vs 59%, $p < 0,001$).

En conclusion, tandis que l'initiation du traitement ARV favorise la reprise de l'activité sexuelle chez les PVVIH qui sont sexuellement inactives avant de commencer le traitement, les comportements sexuels à risque au cours des 24 premiers du traitement restent moins fréquents dans cette population que chez les PVVIH sexuellement actives avant de commencer le traitement ARV. Les programmes de réduction des risques devraient être renforcés chez les PVVIH dans le cadre de l'accès universel aux ARV.

Abstract

The continued scaling-up of antiretroviral therapy (ART) in Sub-Saharan Africa provides an opportunity to further study its impact on sexual behaviors among people living with HIV/AIDS (PLWHA). We explored time trend and correlates of sexual activity among

PLWHA initiating ART in Cameroon and compared sexual risk behaviors between patients sexually active before and after initiating ART and those resuming sexual activity after ART initiation. Analyses were based on longitudinal data collected within the randomized trial (n=459) conducted in nine rural district hospitals in Cameroon. Sexual activity was defined as reporting at least one sexual partner during the previous three months. Inconsistent condom use (ICU) was defined as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms at least once with a partner(s) either HIV-negative or of unknown HIV status during the same period. Mc Nemar tests were used to assess time trend, while mixed-effect logistic regressions were conducted to analyze the effect of time since ART initiation on sexual activity. The proportion of sexually active patients significantly increased over time: from 31.8% at baseline to 40.2% and 47.1% after 6 and 12 months of ART respectively ($p=0.001$), to 55.9% after 24 months ($p=0.02$). After adjustment for behavioral and psychosocial factors, time since ART initiation was independently associated with reporting sexual activity (AOR [95%CI] = 1.30[1.17-1.46] per 6-month increase, $p=0.001$). ICU was more frequent among patients sexually active both before and after ART initiation than among those who resumed sexual activity after ART initiation (82% vs. 59%, $p<0.001$). To conclude, while ART initiation fosters resumption of sexual activity in patients who are inactive before starting treatment; unsafe sexual behaviors remain less frequent in this population than in patients who are already sexually active before starting ART. Risk reduction programs should be reinforced among PLWHA in the context of ART scaling-up.

Introduction

Despite a dramatic increase in access to antiretroviral therapy (ART) in Sub-Saharan Africa during the last ten years, it remains the region most severely affected in the world by the HIV epidemic. With approximately 1.9 million new infections in 2010, the total number of people living with HIV/AIDS (PLWHA) reached 22.9 million the same year and only 49% of people

eligible for ART had access to treatment [29]. Scientific evidence suggests that sexual exposure represents the region's major mode of HIV transmission and that most new infections occur in married and cohabiting couples [95].

The recent introduction of ART has considerably strengthened the fight against the disease especially with the development of new treatment-based prevention strategies. Strong evidence now exists that early HIV diagnosis followed by immediate treatment, irrespective of individuals' clinical or immunological status, can dramatically reduce and even suppress HIV transmission when plasma viral load remains undetectable [28, 41]. However, as the probability of HIV sexual transmission depends on the level of viremia - which varies, especially according to levels of adherence [26]- condom use remains a key tool in preventing HIV transmission [96].

In this context, there is an urgent need for adjusting and combining the different existing prevention strategies to prevent HIV sexual transmission and thereby curb the course of the epidemic in Sub-Saharan Africa. Greater understanding of sexual activity among PLWHA in the context of ART scaling-up is therefore essential to develop effective positive prevention interventions.

Many studies focusing on the subject have suggested that unsafe sexual behaviors remain frequent among ART-treated PLWHA [17, 18, 20-22, 56, 61, 97-99]. However, few published studies have investigated the time trend and correlates of sexual activity after ART initiation and none has assessed whether resumption of sexual activity is associated with an increase in sexual risk behaviors. To our knowledge, only two prospective quantitative studies have been conducted on sexual activity among PLWHA after at least one year of ART in Sub-Saharan Africa countries. In the first, conducted in Uganda among 928 PLWHA, the authors reported that sexual activity increased from 28% at baseline to 41% after 36 months of ART and identified age, marital status and lifetime number of sexual partners as correlates of sexual activity at 36 months [18]. The second study, carried out in Mozambique among 277

PLWHA, showed that the proportion of sexually active patients increased from 48% to 64% twelve months after ART initiation [59].

Data from the longitudinal STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial conducted in Cameroon among 459 adult PLWHA initiating ART enabled us to explore in depth sexual activity over the 24 first months of ART with a view to informing future prevention strategies based on behavior changes. This study therefore aimed at (i) investigating the time trend and factors associated with reporting sexual activity; (ii) comparing sexual risk behaviors between PLWHA sexually active before and after ART initiation and those resuming sexual activity after starting treatment.

Methods

Study design

A longitudinal collection of psychosocial and behavioral data was nested within the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial conducted in nine rural district hospitals of the Centre region of Cameroon. From May 2006 to January 2008, 459 HIV-infected adults initiating ART were randomized to be followed-up for 24 months either using a “public health approach” [80] based on clinical monitoring alone (n=238) or the “standard biomedical approach” based on clinical plus laboratory monitoring (assessment of viral load and CD4 count) (n=221). The detailed methodology and main results of the STRATALL trial are reported elsewhere [87].

After providing informed consent, patients answered a face-to-face questionnaire at enrolment (Month 0, (M0) i.e. date of ART initiation) and then at Month 6 (M6), Month (M12) and Month 24 (M24). The questionnaire - administered by community health workers trained by the research team - collected socio-demographic, psychosocial and behavioral data. Patients also received counseling on adherence to ART and prevention of HIV transmission at

enrolment and during follow-up. Clinical data collected for analysis included CD4 count (assessed by Facscount equipment) and HIV clinical stage.

The study protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the institutional Ethics Committee of the *Institut de Recherche pour le Développement* (France).

Variables

Patients were asked about their sexual behaviors during the previous three months, including: number of sexual partners, frequency of sexual relationships, main and casual partners' HIV status, and condom use, which was assessed separately for the main and for casual sexual partners using a four-level scale: “never”, “sometimes”, “nearly always” or “always”. Inconsistent condom use (ICU) was defined at each follow-up visit as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms with partners either HIV-negative or of unknown HIV status in the three previous months. Variables tested for their association with sexual activity were classified into the following three categories:

- i) socio-demographic and economic characteristics including age, gender, matrimonial status, educational level, perceived social level (assessed using a ten-point visual scale, higher scores denoting a better perceived social situation [88], PLWHA association membership, the place of religion in one's life (“very important” or “important” vs. “not very important” or “not at all important”), and binge drinking (defined as consuming three large bottles of beer and/or six glasses of other alcohol drinks or more on one occasion [100]).
- ii) family life and parenthood-related characteristics including having children and desire to have a/another child.
- iii) clinical and psychosocial characteristics, including time since ART initiation, CD4 count, WHO clinical stage and depressive symptoms assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) - “having depressive

symptoms” being defined as obtaining a CES-D score > 16 (on a scale from 0 to 60) [90].

Study population

Patients sexually active during the follow-up. Patients who had missing data permanently on sexual activity at all follow-up visits were not included.

Patient outcomes

Sexual activity was defined at each follow-up visit as reporting to have had at least one sexual partner during the previous three months.

Statistical analyses

Sexual activity

Patients reporting sexual activity were classified into two groups according to their partner’s HIV status (HIV-positive vs. HIV-negative or unknown). Changes in sexual activity during follow-up were evaluated using Mc Nemar tests for each of these two groups. Mixed-effect logistic regressions were conducted to estimate the effect of time since ART initiation on patients’ sexual activity while accounting for other possible predictors. Given that reporting sexual activity during the first 24 months of ART was not significantly associated with the monitoring strategies (public health approach vs. standard biomedical approach) in univariate analysis; both arms of the trial were pooled. Variables with a p-value lower than 0.20 in univariate analysis were considered eligible for multivariate analysis. The final multivariate model was obtained using a backward stepwise procedure based on the log-likelihood ratio test to eliminate non-significant variables ($p>0.05$) from the initial model.

Sexual risk behaviors after ART initiation

Using Mc Nemar tests, we separately described time trend of ICU for patients sexually active before and after ART initiation (group 1) and for those patients sexually inactive before ART initiation who resumed sexual activity after starting treatment (group 2). We then compared the proportion of ICU between these two groups at M6, M12 and M24 as well as the overall frequency of ICU during the follow-up period, calculated as the ratio of the number of visits where patients reported ICU to the total number of visits. It should be noted however that we did not assess ICU according to partner type (main or casual), nor according to partner's HIV status (HIV-negative or unknown) as we found similar effects of time since ART initiation in both of these subpopulations (results available on request). Finally, Chi-square and Mann-Whitney tests (for categorical and continuous variables respectively) were performed to compare socio-demographic characteristics of patients between groups 1 and 2. Significance threshold was fixed at $\alpha=0.05$ in all tests. Statistical analyses were performed using the SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) and Intercooled Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA) software packages.

Results

Study population

As shown in figure 4, among the 459 patients enrolled in the trial, data on sexual behaviors were available for 1,371 visits (including 413 M0, 341 M6, 316 M12 and 301 M24), corresponding to 447 patients (study population).

Characteristics of the study population at enrolment

Baseline characteristics of study population are presented in table 3. Seventy percent of patients in the study population were women, median age [interquartile range, IQR] was 36 [30-44] years, 20% of patients were married, 79% had children, and 9% reported the desire to

have a/another child. Socioeconomic status of the study population was low, with 47% of patients having no education at all or only a primary school educational level and 39% perceiving their social class as low. Median [IQR] CD4 count was 183 [89-342] cells per mm³, 25% of patients were at WHO clinical stage IV and 64% reported depressive symptoms.

Time trend in sexual activity

Overall, 277 patients (62% of the study population) reported being sexually active during follow-up. Figure 5 illustrates the changes in sexual activity during follow-up for the whole study population and according to partner HIV status (HIV-positive vs. HIV-negative or unknown).

During follow-up, the percentage of patients reporting sexual activity, irrespective of their partner's HIV status significantly increased over time: from 31.7% (131/413) at M0 to 40% (137/341) at M6 (p=0.02), 47.1% (147/316) at M12 (p=0.001) and finally 55.9% (166/301) at M24 (p=0.02). We observed similar trends for HIV-positive partners and for HIV-negative or unknown HIV status partners.

Effect of time since ART initiation on sexual activity

In the univariate analyses (Table 4), time since ART initiation was significantly associated with reporting sexual activity, with an odds ratio (OR) [95% confidence interval, CI] of 1.44[1.30-1.60] per six-month increase (p<0.001). The other clinical factor associated with sexual activity was higher CD4 count. Furthermore, univariate analyses also identified the following socio-demographic factors as being correlates of reporting sexual activity: male gender, younger age, being married, desire for a/another child, good perceived social level, and considering religion as not at all or not very important. Finally, patients reporting binge drinking and those without depressive symptoms were also significantly more likely to report sexual activity than the others.

All the factors cited above were confirmed as independent predictors of sexual activity after multiple adjustment (Table 4), with the exception of gender and CD4 count. In addition, using the same adjustment variables, we found a significant relationship between CD4 count and sexual activity when the variable “time since ART initiation” was removed from the multivariate model (AOR [95% CI]=1.11[1.03-1.19] per 100 unit increase; $p=0.008$, results not shown).

Time trend in sexual risk behaviors after ART initiation

ICU was investigated among the 202 patients (45%) who reported at least once during the follow-up that they had sex with HIV-negative or unknown HIV status partner(s).

Among these patients, 79 (39%) had been sexually active before ART initiation (group 1) while the remaining 123 (61%) were sexually inactive at this time (group 2). Figure 6 shows that in group 1, the proportion of patients reporting ICU significantly decreased after six months of ART, from 56/79 (71%) at M0 to 30/79 (38%) at M6($p<10^{-3}$), and remained relatively stable thereafter (from 30/79 (38%) at M6) to 39/79 (49%) at M24($p=0.14$). Conversely, the proportion of patients reporting ICU in group 2 increased from M6 to M24, from 20/123 (16%) to 43/123 (35%) ($p=0.0007$). However, the proportion of patients reporting ICU was persistently higher in group 1 than in group 2 during follow-up (38% vs. 16% at M6, $p<10^{-3}$; 41% vs. 26% at M12, $p=0.03$ and 49% vs. 35% at M24, $p=0.04$). Similarly, the overall proportion of ICU during the treatment period was significantly higher in group 1 than in group 2 (82% vs. 59%; $p<0.001$). Regarding the comparison of patient characteristics between the two groups at enrolment, we observed that those in group 1 had a significantly higher median CD4 count than their group 2 counterparts (254 vs. 170 cells per mm^3 ; $p=0.001$). Furthermore, a higher proportion of patients in group 1 were married (29% vs. 11%, $p=0.001$) and reported binge drinking (23% vs. 11%, $p=0.03$). In addition, the

percentage of patients reporting casual partnerships during follow-up was higher in group 1 than in group 2 (47% vs. 26%, $p=0.002$).

Discussion

This study examined sexual behaviors over the first two years of ART among HIV-infected patients followed-up in nine rural district hospitals of the Centre region in Cameroon. Consistent with other studies [18, 59], our results showed a significant increase in the proportion of sexually active patients over time: from approximately one in three patients at treatment initiation to more than one in two patients after two years of ART. Resumption of sexual activity after ART initiation may be explained by poor health status before treatment initiation aggravated by the negative psychological effects of HIV infection on sexuality, which is often reported among PLWHA [101]. This is suggested by the linear association found between sexual activity and time since ART initiation, which reflects a significant improvement in patients' health status over time. This suggestion is further confirmed by the significant effect of CD4 cells count on sexual activity observed after removing the variable "time since ART initiation" from the multivariate model. Restoration of the immune system has indeed been shown to be associated with quality of life improvement [13, 102] which may in turn result in fewer difficulties related to sexuality, including loss of sexual interest, diminished sense of sexual attractiveness after becoming aware of positive status, anxiety about HIV transmission and loss of freedom and spontaneity during sex [101]. The significant association between sexual activity and depressive symptoms, even after adjustment for time since ART initiation, highlights the deleterious effect of depressive symptoms on sexual activity among HIV-infected patients, something which cannot be resolved only by administering ART.

Consistent with other studies [103, 104], the desire for children was among the most important predictors of sexual activity.

The study findings also highlighted the importance of religion in one's life as another independent predictor of patient sexual activity. This may be explained from a social control perspective, which posits that people and institutions - such as families, peers, communities and organized religions - promote conventional behaviors that use social control to ensure members adapt to group norms and values [105-107]. In this case, religious norms and values (in parallel with the low acceptance of condoms in some religions) can strengthen individual decision-making or mutual agreement between partners not to resume sexual activity in order not to risk HIV infection or re-infection [108].

In addition to identifying the determinants of sexual activity, this study also provides interesting results on time trend in condom use among sexually active patients after ART initiation. Despite high levels of ICU before treatment initiation, we observed a reduction of ICU during follow-up, something already shown by previous studies among PLWHA [17, 18, 20, 22, 59]. Furthermore, results highlighted that the proportion of ICU was consistently higher among patients who were sexually active before and after ART initiation (group 1) than among those who resumed sexual activity after ART initiation (group 2). These findings tend to suggest that patients in group 2 were more adverse to risk (something we were however unable to measure directly) than those in group 1. Besides, the comparison of individual characteristics between the two groups showed a higher proportion of patients reporting binge drinking or casual partnerships in group 1.

Despite these interesting results, the study is limited by the fact that sexual behaviors were assessed using self-reports which may be affected by social desirability bias [109]. Nevertheless, the community health workers who conducted patient interviews were specifically trained to use non-judgmental approaches in order to minimize such biases. In addition, the use of binary dependant variables limits the effect of underreporting-related bias on the multivariate model results.

Furthermore, the magnitude of potential underreporting in unsafe sexual behaviors may have changed during follow-up due to the repetition of preventive messages. Finally, it should also be recognized that social desirability bias is encountered by all research assessing sexual behaviors. This study is also limited by the absence of in-depth analysis of the interrelationships between the desire for a child, ICU and ART initiation. For instance, we may hypothesize that the desire to have a child is a driving force behind the resumption of unprotected sex, which may in turn lead to a weak association between ART initiation and ICU. This hypothesis may be verified using the statistical method presented by Preacher and Hayes [110] for assessing and comparing mediators in a multivariate model. However, the identification of the determinants of ICU was beyond the objectives of this study, and will be explored in further research in the near future.

Conclusions

In conclusion, this study highlights not only how ART initiation fosters the resumption of sexual activity in PLWHA previously sexually inactive in rural areas in Cameroon, but also shows that unsafe sexual behaviors remain less frequent in this population than in patients who are already sexually active before starting ART. While further research is needed to evaluate long-term changes in sexual behaviors after ART initiation in poor-resource settings, our data can be used to promote access to ART for PLWHA in Africa, and confirm the need to reinforce promotion of HIV prevention strategies in this population.

Tableaux et figures

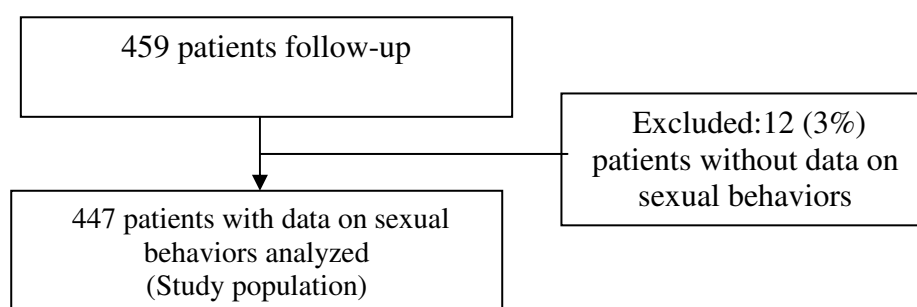


Figure 4. Selection of patients reported at least one being sexually activity during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial)

Tableau 3. Baseline main characteristics of 477 patients who had data on sexual activity during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroon (STRATALL ANRS 12110/Esther trial)

	Number (%) or median [IQR*])
Female gender	313 (70)
Age (years)	36[30-44]
No education at all/only a primary school educational level	210(47)
Married	89(20)
Having children	353(79)
Perceiving one's social class as low	174(39)
Desire to have child/ another child	40(9)
Sexually active	277(62)
Depressive symptoms	286(64)
Clinical stage IV OMS	112(25)
Median CD4 (cell/ mm ³)	183[89-342]

* interquartile range

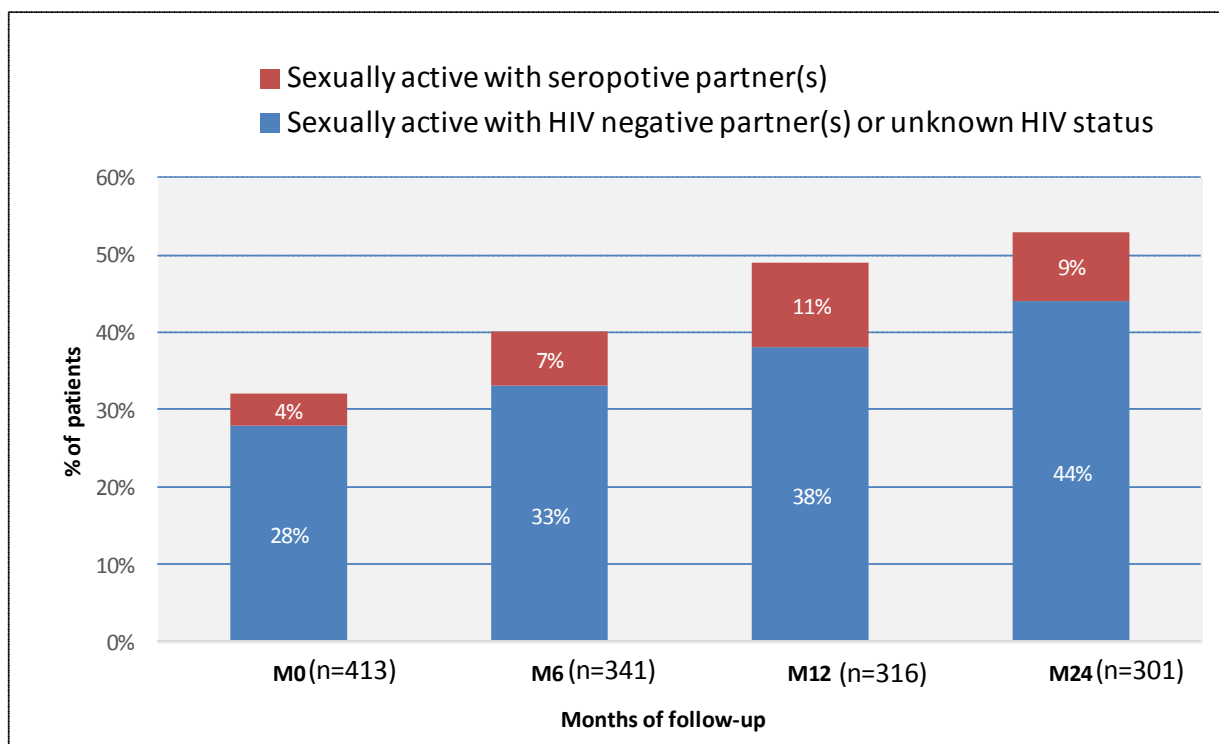


Figure 5. Changes in sexual activity during the 24 first months of ART among PLWHA enrolled in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial

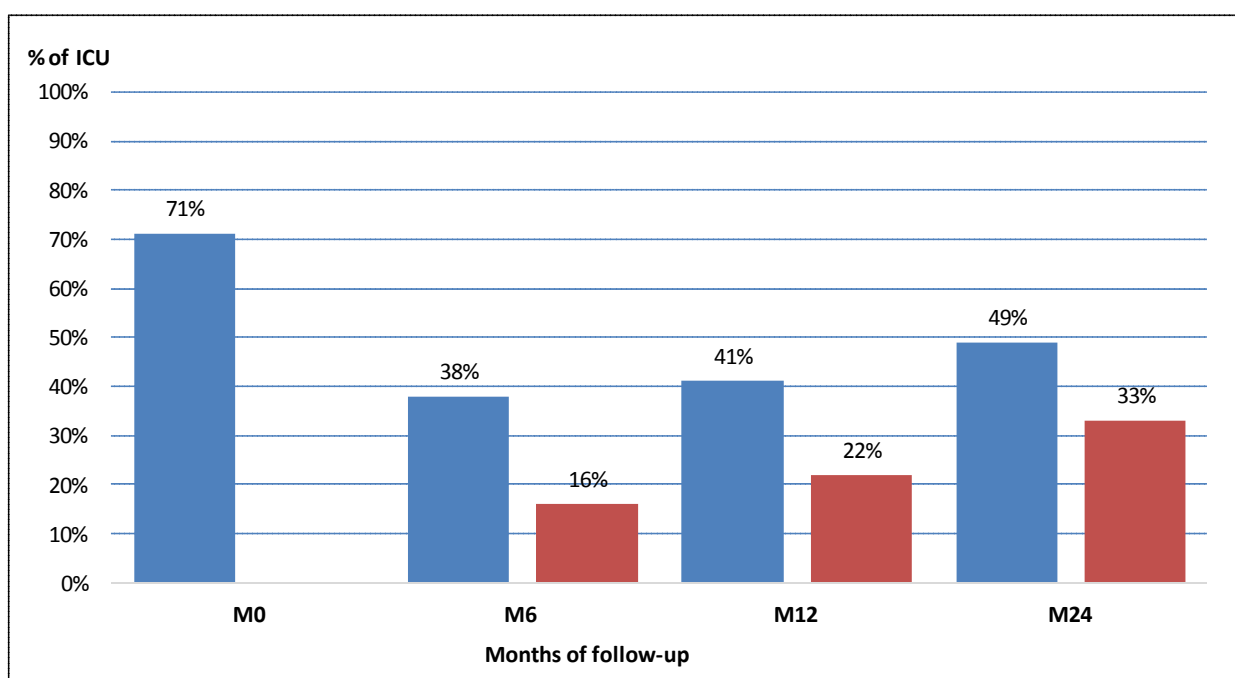


Figure 6. Changes in the proportions of PLWHA reporting inconsistent condom use (ICU) during follow-up in the Stratall ANRS 12110-ESTHER trial – Group 1: individuals reporting sexual activity before and after ART initiation (n=79); Group 2: individuals sexually inactive at M0 and resuming sexual activity after ART initiation (n=123)

Table 4. Factors associated with sexual activity among PLWHA enrolled in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial. Univariate and multivariate mixed-effect logistic regression analyses (N=447; 1,371 visits; 24-month follow-up).

Variables	Number of visits (%) or median [IQR]	Number of patients	OR	95% CI	P	AOR	95% CI	P
Time since ART initiation^a	6 [0-12]	-	1.44	1.30-1.60	<10⁻³	1.30	1.17-1.46	<10⁻³
SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS								
Age in years ^b	37 [31-45]	-	0.69	0.56-0.85	<10 ^{-3*}	0.55	0.45-0.69	<10 ⁻³
Male gender	384 (28)	133	1.72	1.08-2.78	0.02			
Married	278 (20)	117	3.35	2.11-5.31	<10 ⁻³	4.41	2.70-7.20	<10 ⁻³
Educational level >=secondary school	686 (50)	218	1.65	1.06-2.56	0.02			
Social class perceived as low	459 (33)	209	0.42	0.29-0.62	<10 ⁻³	0.61	0.42-0.90	0,01
Being a member of a PLWHA association	237 (17)	143	1.37	0.89-2.09	0.15			
Religion having an important or very important place in life	818 (60)	262	0.40	0.26-0.62	<10 ⁻³	0.46	0.31-0.70	<10 ⁻³
Binge drinking ^c	177 (13)	113	2.98	1.83-4.85	<10 ⁻³	3.27	1.96-5.46	<10 ⁻³
FAMILY LIFE AND PARENTHOOD-RELATED CHARACTERISTICS								
Desire to have a (another) child	202 (15)	122	3.91	2.44-6.27	<10 ⁻³	2.49	1.53-4.03	<10 ⁻³
Already having children	1122 (82)	380	1.37	0.89-2.09	0.15			
CLINICAL AND HIV-RELATED CHARACTERISTICS								
Standard biomedical approach	696 (51)	225	1.03	0.68-1.56	0.89			
Depressive symptoms ^d	610 (46)	345	0.36	0.25-0.50	<10 ⁻³	0.52	0.37-0.74	<10 ⁻³
CD4 count/ mm ³ ^e	329[194-514]	-	1.20	1.11-1.29	<10 ⁻³			
WHO clinical stage IV	355 (26)	123	0.95	0.58-1.55	0.83			

OR = crude odds ratio, AOR = adjusted odds ratio, ^a OR per six-month increase ^b OR per ten-year increase, ^c consumption of three large bottles and/or six glasses of alcohol or more on any one occasion, ^d Defined as CES-D score > 16, ^e OR per 100-point increase

3.2. La non-observance comme prédicteur de comportements sexuels à risque chez les PVVIH lors de la première année de ARV dans le milieu rural au Cameroun: Données issues de l'essai STRATALL ANRS 12110/ESTHER (article 2)

Adherence as a predictor of sexual behaviors in PLWHA during the first year of ART in rural Cameroon: data from STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial (article 2)

(Cet article a été publié le 6 Juin 2012 dans la revue **PLoS one**)

Citation: Ndziessi G, Boyer S, Kouanfack C, Cohen J, Marcellin F, et al. (2012) Adherence as a Predictor of Sexual Behaviors in People Living with HIV/AIDS during the First Year of Antiretroviral Therapy in Rural Cameroon: Data from Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial. PLoS ONE 7(6): e36118. doi:10.1371/journal.pone.0036118

La version originale de l'article est disponible: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0036118>

(Données préalablement présentées en communication affichée lors de la 14^e conférence sur les bases de données d'observation du VIH (*The 14th International workshop on HIV observational databases*), Stiges, Spain. 25th-27th March 2010, [abstract 93] et en communication orale lors de la 5^{ème} Conférence Francophone VIH/Sida-Casablanca, Maroc : 28-31 mars 2010 »)

Résumé

Objectif: Cette étude vise à décrire l'évolution dans le temps de l'utilisation de préservatifs au cours de la première année de traitement antirétroviral (ARV) et sa relation avec l'observance thérapeutique.

Méthodes: La collecte longitudinale des données a été imbriquée dans un essai sur le traitement du VIH. Les comportements sexuels à risque ont été définis comme l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 mois avant la visite de suivi. L'observance a été définie comme avoir pris dans les 4 jours avant la visite 100% de la dose prescrite des ARV et le fait de ne pas avoir interrompu son traitement, même une fois, pendant plus de deux jours consécutifs au cours des 4

semaines précédentes. La régression logistique à effets mixtes a été utilisée pour étudier la relation entre l'observance et les comportements sexuels à risque.

Résultats: Parmi les 459 patients inclus, 212 (46%) au cours de 334 visites ont déclaré avoir eu des relations sexuelles au moins une fois avec de partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 12 premiers mois de traitement ARV. La proportion des patients à risque était de 76%, 50% et 59% respectivement au mois 0 (M0), au 6^e mois (M6) et au 12^e mois (M12), tandis que 60% et 66% des patients étaient observants aux ARV à M6 et M12, respectivement. Après ajustement sur la fréquence de l'activité sexuelle, le type de partenaire(s) sexuel(s), le niveau perçu de la classe sociale et le désir d'un enfant, les patients observants à la thérapie antirétrovirale étaient moins susceptibles de déclarer les comportements sexuels à risque comparés à la situation d'avant l'initiation du traitement (OR ajusté [IC à 95%]: 0,38 [de 0.19-0.76], $p = 0,006$).

Conclusion: l'observance aux ARV est associée à un risque plus faible de comportement sexuel à risque, mais ce résultat doit être interprété avec prudence. Comme les comportements d'observance ne sont pas seulement déterminés par des problèmes liés au système de soins, mais aussi par des barrières sociales rencontrées par les patients dans leur vie quotidienne, le counselling ne doit pas seulement être centré sur l'observance aux traitements mais aussi centré sur le patient incluant la réduction des conduites sexuelles à risque et le soutien psychosocial.

Abstract

Objective: This study aims to investigate the time pattern of inconsistency condom use (ICU) during the first year of antiretroviral therapy (ART) and its relationship with treatment adherence in naïve HIV-infected adult patients.

Methods: Data collection was nested within a longitudinal trial on HIV treatment. ICU was defined as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms with

one's main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status in the three previous months. Adherence was defined as taking 100% of their ART prescribed doses in the 4 days before the visit and "not having interrupted treatment", even once, for more than two consecutive days during the 4 previous weeks. Mixed logistic regression was used to study the relationship between adherence and ICU.

Results: Among the 459 patients enrolled, 212 (46 %) during 334 visits reported to have had sexual intercourse at least once with their partner(s) – either HIV-negative or of unknown HIV status- during the first 12 months of ART. The proportion of ICU was 76%, 50% and 59% at month 0 (M0), month 6 (M6) and month 12 (M12), while 60% and 66% of patients were ART-adherent at M6 and M12, respectively. After adjustment for the frequency of sexual activity, type of sexual partner(s), perceived social class and desire for a child, patients adherent to ART were less likely to report ICU when compared with baseline (AOR [95% CI]: 0.38 [0.19-0.76]; P=0.006).

Conclusions: Adherence to ART is associated with a lower risk of ICU but this result needs to be interpreted carefully. As adherence behaviors are not only determined by problems with the healthcare systems but also by social barriers encountered by patients in their daily life, counseling should not only be ART adherence-centered but also patient-centered, including sexual risk minimization and psychosocial support.

Introduction

Since the introduction of the WHO “3 by 5” initiative [111] , access to and use of health services providing antiretroviral therapy (ART) by people living with HIV/AIDS (PLWHA) in Sub-Saharan Africa has increased rapidly and substantially. However this progress in ART coverage remains concomitant with a high incidence of HIV infection, highlighting the need for substantially greater success in the prevention of new HIV infections [112].

While ART is increasingly regarded as a preventive intervention able to significantly reduce sexual transmission of HIV through decreased viremia [26, 37], sexual behaviors among PLWHA on ART remain a topic of major interest in Sub-Saharan Africa where the great majority of infections are attributable to sexual transmission [95]. On the one hand, several studies have confirmed that sustained adherence and continuity of ART - the basic conditions for treatment as prevention (TasP) [26] remain a major challenge in Sub-Saharan countries where access to treatment is constrained by economic and structural barriers [113]. On the other hand, results of meta-analyses conducted both in high- and low-resource settings [99, 114] concluded that while ART-treated patients do not exhibit increased sexual risk behaviors, unprotected sex remains highly prevalent in Sub-Saharan African patients [64, 83, 99], including viremic patients, something also suggested by a study of Wandera et al. [64]. Few studies however have used longitudinal data to describe sexual behaviors during the course of ART or to assess the temporal relationship between psychosocial factors such as ART adherence and sexual behaviors. The relationship between ART adherence and unsafe sexual behaviors is of particular interest as the former may be considered a major component of the well-known “Swiss statement” which claims that there is a reduced likelihood of HIV sexual transmission in patients with a history of adherence and controlled viremia [26]. This analysis, based on longitudinal data of HIV-infected adults enrolled in the Stratall ANRS 12110 /ESTHER trial in Cameroon, was designed to study the time pattern of unsafe sexual behaviors during the first 12 months of ART and its relationship with treatment adherence. However, as the study is focused on predictors of positive prevention (and not on unsafe sexual behaviors *per se*) we preferred to target individuals who had behaviors leading to a higher risk of HIV transmission— i.e., individuals with partners who were seronegative or whose serostatus was unknown.

Materials and Methods

Study design

Longitudinal data collection, including psychosocial and sexual behavioral data, was nested within the randomized, 24-month open-label STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial (ClinicalTrials.gov, NCT00301561) in Cameroon, designed to compare the effectiveness of clinical monitoring (n=238 patients) versus clinical plus laboratory monitoring (viral load plus CD4) [85] (n=221patients). The detailed methodology and main results of the STRATALL trial have already been reported elsewhere [87]. Briefly, 459 ART-naïve patients were enrolled between May 23, 2006 and January 31, 2008 in nine rural district hospitals located in the Centre Province and followed-up over 2 years. Eligibility criteria included having a HIV-1 group M infection, being older than 18 years and being eligible for ART, in accordance with national guidelines and WHO 2006 recommendations[80]. Participants were requested to attend clinical visits which included an interview and a physical examination by a healthcare professional at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter.

Socio-economic, psychosocial and behavioural data were collected after the clinical visit at baseline (M0, i.e., date of treatment initiation), and at months 6 and 12, using face-to-face questionnaires administered by community health workers trained by the research team. During face-to-face interviews, patients were asked a series of questions including information about sexual activity and adherence to treatment. Patients also received counseling on ART-adherence and prevention of HIV transmission when initiating ART and at each follow-up visit. Condoms were provided for free in the hospitals' pharmacies. Clinical data collected for the purpose of the trial, including HIV clinical stages and CD4 cell count (assessed by Facscount equipment), were also used in this analysis.

The study protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the institutional Ethics Committee of the *Institut de Recherche pour le Développement* (France) and all study participants provided written informed consent.

Study population

Patients sexually active during the follow-up with HIV negative partners or unknown HIV status partners. Patients who had sex only with HIV positive partner at all follow-up period were not included.

Patients outcome: Inconsistent condom use (ICU)

Use of condoms during the previous three months was assessed separately for the main partner and for casual partners using a four-level scale: never, sometimes, nearly always or always [20]. Inconsistent condom use (ICU) was defined at each follow-up visit as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms with one’s main or casual partner(s) - either HIV negative or of unknown HIV status in the three previous months[20, 115].

As information about HIV-status (HIV-positive, HIV-negative or unknown) was only available for the main partner, all casual partners were considered to have unknown HIV status.

Variables

Variables retained for the analyses were classified into the following five categories:

- socio-demographic and economic characteristics: gender, age, educational level, professional status, marital status, place of religion in one’s life and perceived social class. They were assessed using a ten-point visual scale, with higher scores denoting a

better perceived social situation (higher income, higher educational level and better job) [88].

- clinical characteristics: WHO clinical stage and CD4 cell count.
- sexual behavior and reproductive life during the previous three months: number of sexual partners including casual partners, frequency of sexual intercourse, type of sexual partner(s) (main only; casual only, main and casual), condom use, having children and the desire for a/another child.
- caregiver-patients relationships: feeling comfortable with doctors (very comfortable, quite comfortable, not very comfortable and not at all comfortable), trust in doctors and trust in other healthcare staff using a three-point Likert scale (no trust, little trust and complete trust) and healthcare staff's readiness to listen, assessed using a six-point visual scale ranging from 1 to 6 with higher values denoting a higher perceived degree of readiness to listen.
- psychosocial variables: adherence to ART, satisfaction about information provided by care staff, binge drinking, experience of discrimination and depressive symptoms.

Adherence to ART was assessed using a validated scale [91] including 13 questions. Patients were asked to list, for each antiretroviral drug, the daily number of prescribed pills they had taken during the 4 days prior to the visit. They were also asked if they had "totally" or "partially" taken their prescribed doses of ART or had "interrupted their treatment for more than two consecutive days" during the 4 previous weeks. Those who reported taking 100% of their prescribed doses in the 4 days before the visit and "had not interrupted their treatment" even once for more than two consecutive days during the 4 previous weeks were classified as "adherent" while those who reported taking less than 100% of their prescribed doses in the previous 4-day period or had 'partially' taken their prescribed doses or "interrupted their treatment" at least once for more than two consecutive days during the 4 previous weeks were classified as "non- adherent". Data on adherence reported during clinical visits 28 days before

and 7 days after each face-to-face questionnaire visit were also used to increase the sensitivity of the score to detect non-adherence behaviors. Patients who were classified as adherent using the face-to-face questionnaires but whose clinical data indicated that they had taken less than 100% of their prescribed drug doses during the previous 7 days of the clinical visit were classified as non-adherent. The self-reported measure of adherence was validated using a logistic regression model based on the generalized estimating equation, where the outcome was HIV viral load (undetectable vs. detectable) and the explanatory variable was the self-reported measure of adherence (adherent versus non-adherent). The results showed a significant association between non-adherence and undetectable viral load (OR [95% CI] =1.47 [1.17-1.84], $p=0.001$).

To assess patient satisfaction about information provided by healthcare staff, two variables were used: 1) readiness to listen of healthcare staff and 2) perceived quality of information provided by healthcare staff assessed using a four-point Likert scale (clear information, quite clear information, unclear information and no information at all).

Finally, patients who reported high healthcare staff's readiness to listen and reported to have received clear or quite clear information were considered as "satisfied about information provided by care staff".

Binge drinking was defined as the consumption of three large bottles (two liters with 5,2 milliliters of alcohol per 100 ml) and/or six glasses or more of alcoholic beverages on any one occasion [20]. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [90], which enables a global depression score to be calculated, ranging from 0 to 60, with higher values denoting more depressive symptoms.

Statistical analysis

We first estimated the global proportion of ICU during the first 12 months of ART and the frequency of ICU at each visit. The proportion of ICU over a given period was calculated as the number of visits at which the study population reported ICU over the number of visits performed. Mixed-effect logistic regression models - which enable the correlations between repeated measures to be taken into account - were used to estimate the relationship between adherence and sexual risk behaviors. As the proportion of patients reporting ICU during the first 12 months of ART was not significantly different between the two treatment approaches (i.e., clinical monitoring versus clinical plus laboratory monitoring) when performing a chi-square test ($p\text{-value} = 0.20$), both groups were pooled in analysis. All explanatory variables with a $P\text{-value} < 0.20$ in the univariate analyses were eligible to enter the initial multivariate model. The final multivariate model was obtained by using a backward stepwise procedure based on the log-likelihood ratio to eliminate non-significant ($P > 0.05$) variables from the initial model.

Statistical analyses were performed using SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) and Intercooled Stata 10 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) software packages.

Results

Characteristics of HIV patients

All 459 PLWHA who initiated ART in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial agreed to participate in the socio-behavioral study. During the first 12 months of ART, data on sexual behaviors were available for 435 patients (95%). Among them, 308 (71%) were women, median [interquartile range, IQR] age was 36 years (30-45), 101 (23%) reported being married and 213 (49%) patients had an educational level higher than secondary school. Patients who had no data on sexual behaviors ($n=24$) were not significantly different

compared with those for whom data were available in terms of gender, age and CD4 cell count at ART initiation (data available on request). Among patients having data on sexual behaviors, 241 (55%) reported sexual activity at least once during all follow-up visits while 194 (45%) reported sexual abstinence during the first 12 months of ART. Those patients who reported sexual activity were younger than their sexually abstinent counterparts (median [IQR] =35 years [30-42] versus 39 years [31-47], $P < 10^{-3}$ (test de Mann-Whitney)); they were more frequently married, reported more often the desire to have a/another child, and had a higher median CD4 cell count. No significant differences were however detected concerning gender and WHO clinical stage.

Study population

As shown in figure 7, among the 241 respondents who reported to have been sexually active during the first 12 months of follow up, 29 (12%) declared that they had sex only with HIV positive partner(s). We therefore conducted our analysis on the remaining 212 (88%) patients (i.e., accounting for 344 visits) who reported at least once to have had sexual intercourse during the first 12 months of treatment with their main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status (study population). Among these 212 patients, 153 (72%) - accounting for 212 visits (62%) - reported inconsistent condom use.

Baseline characteristics of the study population (n=212)

As shown in the table 5, the median age [IQR] of patients was 35 [29-43] and more than a third (69%) were women. A quarter (25%) were married and approximately half (51%) reported having a professional activity. Regarding HIV-related characteristics, a quarter (26%) of patients were at WHO clinical stage IV, the overall median [IQR] CD4 cell count per mm³ was 200 [82-393] and the median [IQR] score of depressive symptoms was 22 [15-29]. Concerning sexual behaviors and reproductive life characteristics, 46% of patients

declared to be sexually active at baseline (31% had only a main partner, 12% had at least one casual partner, 10% had both main and casual partner(s) while 47% had no partner). A quarter of patients who had a partner reported more than one sexual act per week. The majority of patients (81%) had at least one child and 12% desired to have a / another child. Baseline characteristics of the study population, stratified by sex, are presented in Table 4.

ICU and adherence trends

Of the total 344 visits corresponding to 212 HIV-patients who reported at least once that they had sex during the first 12 months of treatment with main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status (study population), 113 (32%), 112 (33%) and 119 (35%) were visits at enrollment (M0), M6 and M12 respectively. During follow-up, ICU was reported in 212 visits (corresponding to 153 patients), broken down as follows: 86/113 visits (i.e. 76% of visits) at M0, 56/112 (50%) at M6 (76% versus 50%; $p < 0,001$) and 70/119 (59%) at M12 (50% versus 59%; $p = 0,17$) respectively. Adherence to ART was reported at 67/112 visits (i.e. 60% of visits) at M6 and at 79/119 (66%) at M12. The proportion of ICU at visits where adherence to ART was reported was 45% (30/67) at M6 and 57% (45/79) at M12 versus 58% (26/45) at M6 and 63% (25/40) at M12 at visits where non-adherence was reported. To test whether the relationship between non-adherence and ICU could change over time, we tested the interaction between time and adherence over the period M6-M12. It was not significant, confirming that this relationship did not indeed change over time.

Factors associated with ICU

In univariate analysis (Table 6), several socio-economic and psychosocial characteristics were found to be significantly associated with a higher risk of ICU as follows: being married, perceiving one's social level as low, being professionally inactive and having depressive symptoms. Conversely, none of the clinical characteristics was significantly associated with

ICU. Among caregiver-patient relationship variables, high score for healthcare staff's readiness to listen, having trust in healthcare staff and being satisfied about information provided by healthcare staff were all significantly associated with ICU. Other sexual and reproductive behavioral characteristics significantly associated with ICU included the desire to have a child, having sex more than once a week, having more than one sexual partner, having sex only with casual partner(s) and having sex with both one's main and casual partner(s) (compared with one's main partner only). Finally, both adherence and non-adherence to ART were significantly associated with a reduced risk of ICU compared with baseline (i.e., at ART initiation).

After adjustment in multivariate analysis for the frequency of sexual acts, type of sexual partner (i.e., having a main partner only, casual partner(s) only or having both a main and casual partners), perceived social class and desire for a child, adherence to ART was independently associated with a lower risk of ICU compared with baseline (AOR [95% CI] = 0.38 [0.19-0.76]; P=0.006) (Table 6). In order to test whether satisfaction about the information provided by healthcare staff (which has been found to be related to adherence [67]) was on the same causal path leading to ICU, we entered it in the final model instead of adherence. This variable remained significantly associated with ICU ($p<0.03$). However, when then adding adherence in the model, this variable was no longer significant. To verify whether any factors could have had a different impact on the outcome because of gender, we tested all interactions between gender and eligible risk factors for ICU but none was significant in the final model.

Discussion

In this population of Cameroonian HIV-infected adults followed up in nine rural district hospitals, we documented a reduction in ICU during the first year of follow-up after ART initiation. This is consistent with the results of meta-analyses conducted both in high and low-

resource settings [99, 114]. The present study also highlights the fact that after adjustment for known correlates of ICU, patients who were adherent after commencing ART were less likely to report ICU than before commencing it. However the increase in ICU observed in ART adherent patients from M6 to M12 (though not significant) is consistent with previous research (outlined below), showing that continued adherence to ART in the long term can lead to increased risk behaviors as a result of improved health and beliefs about reduced infectiousness [73].

In terms of PLWHA sexual behaviors, the impact of ART initiation has been studied in several longitudinal studies in Sub-Saharan Africa settings. A decline in the proportion of sexual risk behaviors 6 months after ART initiation has been highlighted in Uganda and South Africa [61, 83]. Similar results were also observed in Kenya after 12 months of treatment [58] and in South Africa after 8 years [83]. Among all the available studies, only a longitudinal study carried out by Diabate et al. in the Côte d'Ivoire showed an increase in the frequency of sexual risk behaviors among PLWHA after six months of follow-up [17]. Few longitudinal studies have however examined the relationships between initiating ART, ART adherence and sexual risk behaviors among HIV-infected Sub-Saharan African adults. In the present study, we distinguished two sub-groups among patients after ART initiation: those who were “adherent” to ART and those who were “non-adherent”. Our study suggests that, after multiple adjustment, ART-adherent patients were less likely to report sexual risk behaviors while non-adherent patients had a similar risk to that reported at baseline. This may suggest that patients who were adherent to ART were also “adherent” to HIV prevention messages provided during counseling sessions [113]. Sustained adherence to ART is considered to be one major condition for Treatment as Prevention (TasP) strategy [26] because it makes it possible to both control HIV viral load and reduce the likelihood of HIV transmission through sexual intercourse. However, the fact that satisfaction about the

information provided by healthcare staff was associated with ICU when removing the adherence variable from the final multivariate model - but not when both were present in the model - confirms two things: first, that dissatisfaction with the information provided by healthcare staff is a predictor of ICU and second, that it constitutes an important component of adherence behaviors [67]. As adherence behaviors are not only determined by the quality of care delivered but also by factors which are external to the healthcare system, like stigma and disclosure [113, 116], we can assume that those factors probably also affect sexual behaviors.

Furthermore, the study's findings show that participants who desired to have children were more likely to report inconsistent condom use [83, 104]. These results are illustrated by the increase of the proportion of patients who desired to have children from 14% at M0 to 25% and 20% at M6 and M12 respectively. This suggests that ART has a positive effect on the desire for children among ART-treated PLWHA [117] but may therefore encourage unprotected sex. In addition, motherhood is such a fundamental social value in Africa that women's desire for children may be stronger than the fear of mother-to-child HIV transmission [103]. Our results may also be considered in parallel with those from a study recently conducted in Sub-Saharan Africa which showed a higher rate of pregnancy among couples with at least one partner receiving ART compared with couples with no ART [118]. As previously found in other studies, the frequency of sexual intercourse per week [21, 22], the perceived social class as well as the type of sexual partner [20] were also found to be associated with unsafe sex in our study.

Despite these interesting results, some study limitations need to be recognized. Sexual behaviors and adherence assessment are based on self-reports which are known to be affected by social desirability bias [61]. While this bias was better minimized in terms of adherence by using a specific algorithm based on several questions, this was not the case for inconsistent

condom use. Bias induced by face to face interviews was however reduced by training counselors in the use of non-judgmental approaches. Another limitation of the study is that we could not distinguish whether or not sexual behaviors were different according to the type of casual partners (e.g. sex-trade partners versus other partners). Indeed, it is possible that condom use with sex-trade partners was reported very differently than for any other type of partnership. Despite this weakness, the proportion of reported ICU was similar to that reported in other studies in Cameroon [20]. Finally, as this study was part of a clinical trial focusing in which patients who were unlikely to attend clinical visits were not eligible might have reduced the relationship strength between adherence to treatment and ICU. As in any trial, a problem of external validity may be present, affecting the generalization of these results in the operational research context. Hence it is possible that the proportion of ART-adherent PLWHA may have been higher than that which would have been obtained in an operational context.

Conclusions

In conclusion, this study highlights that adherence to ART is associated with a lower risk of ICU but this result needs to be interpreted carefully. As adherence behaviors are not only determined by problems with the healthcare systems but also by social barriers encountered by patients in their daily life, counseling should not only be ART adherence-centered but patient-centered, including sexual risk minimization and psychosocial support.

Tableaux et figures

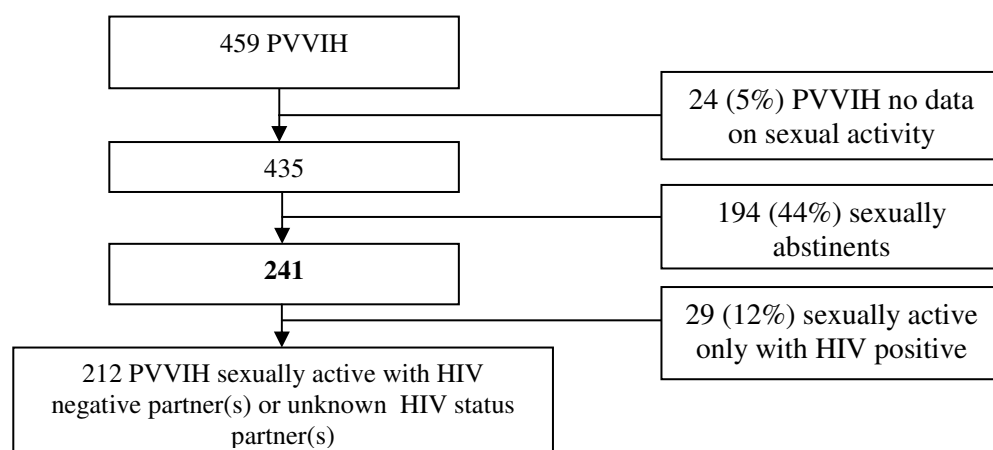


Figure 7: Selection of PVVIH reported sexual activity at last one with partner either HIV negative or unknown HIV status in the first year of antiretroviral therapy in Cameroun (Stratall ANRS 12110/Esther trial)

Table 5. Baseline characteristics of HIV-infected patients reporting sex with main or casual partner(s) either HIV negative or unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon (n=212).

	Total (n (%) or median [IQR*]) (n=212)
Female gender	147(69)
Age (years)	35[29-43]
Educational level > primary school	112/203(55)
Professionally inactive	86/195(44)
Married	52/ (25)
Having children	171/205(83)
Perceiving one's social class as low	34/207(16)
Sexually active	91/200(46)
>1 partner	24/200(12)
Desire to have another child	26/204(12)
Binge drinking	32/197(16)
Depressive symptoms	22[15-29]
Clinical stage IV OMS	55(26)
Median CD4 (cell/ mm ³)	200 [82-393]

*IQR: interquartile range

Table 6. Factors associated with inconsistent condom use among HIV-infected patients reporting sex with a main or casual partner(s) - either HIV negative or of unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon: univariate and multivariate analyses using mixed-effect logistic models (212 patients, 344 visits).

Socio-demographic and economic characteristics	Number of visits (%) or median[IQR]	Number of patients	OR [95%CI]	p-value	AOR [95%CI]	p-value
Female gender	240 (70)	147	1.10 [0.52-2.31]	0.81		
Age – OR per 10-year increase	35 [30-43]		1.21 [0.83-1.78]	0.32		
Educational level > primary school*	183 (63)	112	0.62 [0.31-1.23]	0.17		
Professionally inactive*	128(37)	85	2.33 [1.14-4.76]	0.02		
Married *	83 (24)	53	3.04 [1.24-7.45]	0.01		
Perceiving one's social class as low*	69 (31)	53	2.59 [1.28-5.23]	0.01	2.15 [1.05-4.30]	0.03
Perceiving the place of religion in one's life as very important	189 (55)	117	0.67 [0.34-1.34]	0.26		
HIV-related characteristics						
WHO clinical stage IV	87 (25)	55	1.22 [0.55-2.67]	0.50		
Baseline CD4 count – OR for a 100 cells/mm ³ increase	210 [82-407]		1.03 [0.89-1.20]	0.67		
Baseline CD4 count <200 cells/mm ³	167 (49)	107	0.74 [0.38-1.48]	0.88		
Sexual behaviors and reproductive live characteristics						
More than one sexual act per week*	50 (15)	45	5.72 [2.03-16.10]	0.004	4.31 [1.36-13.67]	0.02
More than one sexual partner*	51 (15)	45	3.32 [1.29-8.52]	0.01		
Having (a) casual partner(s)a*	91 (26)	74	4.92 [2.28-10.85]	<10 ⁻³		
Type of sexual partner(s)*						
- Having main partner only (ref)	246 (73)	166	1.00		1.00	
- Having casual partner(s) only	46 (14)	40	4.18 [1.54-11.35]	0.005	3.73 [1.34-10.35]	0.01
- Having main and casual partners	44 (13)	39	5.64 [1.94-16.43]	0.002	4.96 [1.77-13.89]	0.002
Having children	280 (81)	176	1.54 [0.64-3.75]	0.34		
Desire to have a/another child*						
- Yes	66 (20)	53	3.30 [1.34-8.14]	0.01	3.25 [1.38-7.64]	0.007
- No (ref)	247 (73)	170	1.00		1.00	
- Unable to procreate	25 (7)	21	1.39 [0.42-4.65]	0.59	1.56 [0.50-4.87]	0.45
Caregivers-patients relationship related characteristics						
Feels very comfortable with doctors	243 (71)	158	0.90 [0.43-1.88]	0.78		
High healthcare staff's readiness to listen*	219 (64)	150	0.41 [0.19-0.86]	0.02		
High trust in doctors (complete trust)	304 (88)	192	0.74 [0.19-2.91]	0.67		
High trust in health care staff (complete trust)*	294 (85)	188	3.16 [1.04-9.58]	0.04		
Psychosocial characteristics						
ART treatment and adherence*						
- Baseline (treatment not yet initiated) (ref)	113 (33)	113	1.00		1.00	
- Treated and non-adherent	85 (25)	78	0.43 [0.20-0.92]	0.03	0.58 [0.26-1.29]	0.19
- Treated and adherent	146 (42)	115	0.30 [0.15-0.58]	<10 ⁻³	0.38 [0.19-0.76]	0.006
Satisfied about information provided by care staff*	220 (64)	150	0.49 [0.25-0.95]	0.04		
Binge drinking**	56 (16)	41	2.25 [0.95-5.65]	0.07		
Experience of discrimination*	100 (29)	76	1.73 [0.87-3.45]	0.12		
Depressive symptoms – OR per 1-point increase in the CES-D ^d score*	15 [9-25]		1.08 [1.04-1.12]	<10 ⁻³		

OR = crude odds ratio, AOR = adjusted odds ratio, IQR: interquartile range, *included in multivariate analysis, ^a during the previous 12 months, ^b consumption of three big bottles and/or six glasses of alcoholic beverages or more on any one occasion, ^c level 1 or 2 on a ten-point scale [88], ^d score range 0-60, higher values denote more depressive symptoms [90].

3.3. Susceptibilité de transmission du VIH après l'initiation du traitement antirétroviral dans les hôpitaux de district au Cameroun (article 3)

Susceptibility to transmitting HIV after initiation of antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (article 3)

Auteurs: Gilbert Ndziessi^{1,2,3}, Julien Cohen^{1,2,3}, Charles Kounfack⁴, Fabienne Mracellin^{1,2,3}, Maria-Patrizia Carrieri^{1,2,3}, Gabrièle Laborde-Balen⁵, Camélia Protopopescu^{1,2,3}, Avelin Aghokeng^{6,7}, Jean-Paul Moatti^{1,2,3}, Bruno Spire^{1,2,3}, Eric Delaporte^{6,8}, Christian Laurent⁶, Sylvie Boyer^{1,2,3}, for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group

1 INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France, 2 Aix Marseille Univ, IRD, UMR-S912, Marseille, France, 3 ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France, 4 Central Hospital, Yaoundé, Cameroon, 5 French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon, 6 Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France, 7 Virology laboratory IRD/IMPM/CREMER, Yaoundé, Cameroon, 8 Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France.

(Données préalablement présentées en communication orale lors de la 6^e conférence de « International AIDS Society » sur la pathogenèse du VIH, le traitement et la prévention (*Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*), Rome, July 17-20, 2011. Abstract MOAC0203)

Article en cours de révision (Journal PLoS One).

La première version de l'article a été soumise le 27 juin 2012

Le présent article est la version révisée soumise le 16 février 2013.

Corresponding author: Gilbert NDZIESSI. gilbert.ndziessi@inserm.fr; ndziessi@yahoo.fr

Résumé

Objectifs: Etudier le changement des comportements sexuels à risque au cours des 24 premiers mois du traitement ARV et identifié les facteurs associés à la susceptibilité de transmission du VIH chez les PVVIH qui ont initié le traitement ARV au Cameroun.

Design: Étude prospective nichée dans un essai randomisé.

Méthodes : La régression logistique à effets mixtes a été utilisée pour identifier les corrélats de la STHIV chez 250 patients ayant des rapports sexuels avec les partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu. La susceptibilité de transmission du VIH a été définie comme à la fois la suppression virologique incomplète et l'utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu.

Résultats: La proportion des PVVIH avec une utilisation irrégulière de préservatifs a diminué significativement de 76% (M0) à 50 (M6) ($p = 0,001$), puis a augmenté de façon significative à 66% à M24 ($p = 0,017$). Par contre, la proportion des patients susceptibles de transmettre le VIH a diminué de manière significative au fil du temps: 76%, 50%, 31% et 27% respectivement à M0, M6, M12 et M24 ($p < 0,001$). Après ajustement sur l'âge, le groupe d'intervention, la perception des patients de l'écoute du personnel de santé (odds ratio ajusté [IC 95%]: 1,87 [1,01 à 3,46], avoir plus d'un rapport sexuel par semaine (ORA [IC 95%]=2,52 [1,29-4,93]), avoir plus d'un partenaire sexuel (ORA [IC95%]=2,53 [1,21-5,30]) et le désir d'enfants (ORA [IC95%]=2,07 [1,10-3,87]) étaient associés à un risque élevé d'être susceptible de transmettre le VIH. Par contre, le temps depuis l'initiation ART (ORA ratio [IC95%]: 0,66 [0.53 à 0.83] pour 6 mois de plus sur ART) et l'observance au traitement antirétroviral (ORA [IC95%]=0,33 [0,15-0,72]) étaient significativement associés à un risque faible d'être susceptible de transmettre le VIH.

Conclusions : La diminution observée de la susceptibilité de transmission du VIH après l'initiation du traitement ARV suggère que la peur de déshinhibition de comportements sexuels à risque ne doit pas être un obstacle à l'accès universel aux ARV. Cependant, le développement d'interventions préventives adéquates ciblant les attentes des patients comme le désir d'avoir des enfants et le renforcement des compétences du personnel de santé en

matière de communication interpersonnelle sont indispensables pour maximiser l'impact des traitements ARV sur la réduction de la transmission du VIH.

Abstract

Objectives: Using cohort data nested in a randomized trial conducted in Cameroon, this study aimed to investigate time trends and predictors of the susceptibility to transmitting HIV during the first 24 months of treatment.

Methods: The outcome, susceptibility to transmitting HIV, was defined as reporting inconsistent condom use and experiencing incomplete virological suppression. Mixed logistic regressions were performed to identify predictors of this outcome among 250 patients reporting to have had sexual relationships either with HIV-negative or unknown HIV status partner(s).

Results: Despite an initial decrease from 76% at M0 to 50% at M6, the rate of inconsistent condom use significantly increased from M12 (59%) to M24 (66%) ($p=0.017$). However, the proportion of patients susceptible to transmitting HIV significantly decreased over follow-up from 76% at M0, to 50% at M6, 31% at M12 and 27% at M24 ($p<0.001$). After controlling for age, gender and intervention group, we found that perceiving healthcare staff's readiness to listen as poor (adjusted odds ratios (AOR) [95% Confidence Interval (CI)]=1.87 [1.01-3.46]), reporting to have sexual relationships more than once per week (AOR [95%CI]=2.52 [1.29-4.93]), having more than one sexual partner (AOR [95%CI]=2.53 [1.21-5.30]) and desiring a/another child (AOR [95%CI]=2.07 [1.10-3.87]) were all associated with a higher risk of being susceptible to transmitting HIV. Conversely, time since ART initiation (AOR [95%CI]=0.66 [0.53-0.83] for an extra 6 months and ART adherence (AOR [95%CI]=0.33 [0.15-0.72]) were significantly associated with a lower risk of being susceptible to transmitting HIV.

Conclusions: The decrease observed in the susceptibility to transmitting HIV suggests that fear of behavioural disinhibition should not be a barrier to universal access to ART. However, developing adequate preventive interventions matching patients' expectations-like the desire to have children- and strengthening healthcare staff's counselling skills are urgently needed to maximize the impact of ART in slowing the HIV epidemic.

Introduction

The number of new HIV infections remains high worldwide and especially in sub-Saharan Africa where 1.8 million new infections occurred in 2011, accounting for 71% of the total number of new infections in the world [1]. While it is now acknowledged that a large range of contextual, behavioural and virological factors plays a role in the dynamic of the HIV epidemic, sexual relationships remain the main driver of HIV transmission in the region [95].

Over the past ten years, antiretroviral therapy (ART) has become available for an ever-growing number of people living with HIV/AIDS (PLWHA) with 56% of those in need of treatment having access to it in 2011 as opposed to only 3% in 2003 [1, 111]. Besides its individual clinical benefits in terms of mortality and morbidity reduction, recent evidence suggests that treatment can dramatically reduce sexual transmission of HIV by suppressing viral levels in the HIV-infected partner's genital tract. The "Swiss statement" first established in 2008 that the risk of sexual HIV transmission is negligibly low in ART-treated patients with high adherence level, undetectable viral load for more than 6 months and no concurrent sexually transmitted infections [119]. Subsequently, several other studies consistently shown that, thanks to ART, HIV sexual transmission in serodiscordant partners not using condoms is dramatically reduced when the viral load of the infected partner is maintained at low or undetectable levels [27]. Lastly, recent evidence from the HIV Prevention Trials Network (HPTN052) suggests that early HIV diagnosis followed by immediate ART regardless of

immunological status can reduce the risk of HIV sexual transmission in serodiscordant couples by 96% [28].

Based on this evidence, ART is increasingly considered as a powerful prevention tool to slow HIV epidemics in countries where sexual transmission is predominant. The impact of ART on the future course of the HIV epidemic will however depend on several factors among which controlling viremia and reducing risky sexual behaviours are key. A number of cross-sectional studies and observational cohorts have been conducted in sub-Saharan Africa to assess risky sexual behaviours among PLWHA initiating ART [17, 20-22, 62, 63, 83, 99, 120, 121]. They showed consistent decreases in unprotected sex after ART initiation [99, 121] but did not simultaneously investigate patients' viremia levels and condom use. However, estimating the proportion of viremic PLWHA with risky sexual behaviours and identifying the characteristics of those individuals is crucial for maximizing the impact of ART on the reduction of HIV incidence in the sub-Saharan African setting.

Using cohort data nested in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in which Cameroonian patients initiating ART were followed-up for 24 months, this study aimed i) to describe time trends of sexual risk behaviours and HIV transmission risk over the first 24 months of treatment; ii) to identify predictors of the susceptibility to transmitting HIV defined as reporting inconsistent condom use and experiencing incomplete virological suppression.

Materials and Methods

Study design and procedures

Longitudinal data collection, including psychosocial and sexual behavioural data, was nested within the randomized, 24-month open-label Stratall trial designed to compare the effectiveness of clinical monitoring alone (CLIN group, n=238 patients) versus clinical and laboratory monitoring of viral load and CD4 cell count (LAB group, n=221 patients). The

detailed methodology and main results of the trial have been reported elsewhere [87]. Briefly, 459 ART-naïve patients were enrolled between May 23, 2006 and January 31, 2008 in nine rural district hospitals located in the Centre Region of Cameroon and followed-up over 24 months. Eligibility criteria included being infected with HIV-1, being older than 18 years and being eligible for ART, in accordance with national guidelines and WHO 2006 recommendations [80]. Participants were requested to attend clinical visits, performed by healthcare workers involved in routine activities (either doctors or nurses), at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every three months thereafter, until the 24th month. CD4 cell count (FACSCount device, Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA) and plasma viral load (RealTime HIV-1 assay, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA) were measured at baseline and every six months thereafter. All results for participants in the LAB group were returned immediately to doctors. Results for participants in the CLIN group were retained at the reference laboratory until month 24. Patients also received counselling on adherence to ART and ways to prevent HIV transmission at entry into care and, if requested, also during follow-up. Condoms were provided free of charge in the hospitals' pharmacies.

Socio-economic, psychosocial and behavioural data were collected after the clinical visit at baseline (M0, i.e. the date of treatment initiation), and at months 6, 12 and 24. Anonymous face-to-face questionnaires were administered by community health workers in a private room thereby ensuring confidentiality. The latter were not part of the medical team and their primary role was to improve linkage to care. They were trained by the research team to use non-judgmental approaches during interviews so that patients would feel as comfortable as possible when answering questions. A series of questions was asked to collect information about adherence to ART, patient-caregiver relationships, sexual behaviours and perceived health.

The study protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the institutional Ethics Committee of the Institut de Recherche pour le Développement (France). All study participants provided written informed consent.

Variables

Variables retained for the analyses were classified into the following categories:

- socio-demographic and economic characteristics: age, gender, educational level (primary school or lower versus higher than primary school); living in a couple (updated at each administered questionnaire); perceived social level (assessed using a ten-point visual scale, with higher scores denoting a better perceived social situation (higher income, higher educational level and better job)) [88].
- Patient-caregiver relationships: trust in physicians, trust in other staff involved in clinical visits (both assessed using a three-point Likert scale (no trust, little trust and complete trust)); perception of the healthcare staff's readiness to listen (assessed using a six-point visual scale ranging from 1 to 6 with higher values denoting a high perceived degree of readiness to listen [122].
- Reproductive life and sexual behaviours during the previous three months: having biological children, desire to have a/another child; number of sexual partners including casual partners (1, 2-4, 5-10, >10), frequency of sexual relationships (less than once a month, once a month, several times a month, several times a week, daily); knowledge of the HIV status of one's main sexual partner (HIV-negative, HIV-positive, unknown); condom use assessed separately for the main partner and for casual partners using a four-point Likert scale (never, sometimes, nearly always, always) and history of forced sexual relationships.

- Psychosocial variables: binge drinking defined as drinking on one occasion at least three large bottles of beer (i.e. 2 litres with 5.2 ml of alcohol per 100 ml) and/or six glasses or more of other alcoholic beverages [100]; experiencing depressive symptoms, assessed using the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) and defined as obtaining a CES-D score >16 (on a scale from 0 to 60) [90].
- Biological, clinical and ART-related characteristics: WHO clinical stage, CD4 cell count, viral load, intervention group (clinical versus clinical and laboratory monitoring), time since ART initiation, reported number of side effects during the previous 4 weeks (assessed by the HIV symptom index developed by Justice which includes the 20 most frequent ART-related symptoms such as nausea, sexual disorders, etc. [89]) and adherence to ART, assessed using a validated scale [91, 123].

Study population

Patients sexually active during follow-up with HIV negative or unknown HIV status partners and had data on both condom use and viral load. Patients who had incomplete data on condom use during all follow-up were not included.

Definition of inconsistent condom use, incomplete virological suppression and susceptibility to transmitting HIV

Inconsistent condom use was defined as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms with one’s partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status - during the previous three months [58, 61, 115, 124]. As information about HIV-status was only available for the main partner, all casual partners were considered to have unknown HIV status.

Incomplete virological suppression at a given visit was defined as having had at least one detectable viral load (≥ 40 copies/ml) during the previous six months. This variable was only

defined from M6 onwards as patients were not yet treated at enrolment (i.e. M0) and all had a detectable viral load.

Susceptibility to transmitting HIV at a given visit was defined both by self-reported inconsistent condom use and by incomplete virological suppression, except at M0, where all patients were considered susceptible to transmitting HIV if they reported inconsistent condom use.

Both the variables (i.e. inconsistent condom use and viral load used to define incomplete virological suppression) were measured simultaneously at the same time points.

Statistical analysis

The study population included patients reporting at least once during follow-up that they had sexual relationships either with HIV-negative or unknown HIV-status partner(s). Both CLIN and LAB groups were pooled in the analyses as the proportion of patients susceptible to transmitting HIV was not significantly different over the whole follow-up period between the two groups ($p=0.45$). We first described time trends of inconsistent condom use, incomplete virological suppression and susceptibility to transmitting HIV over the first 24 months of ART. McNemar tests were used to assess whether the time trends observed were significant. Mixed-effect logistic regressions – which enable the correlation between repeated measures to be taken into account [125] - were used to identify the predictors of the susceptibility to transmitting HIV. Variables with a p -value lower than 0.20 in univariate analyses were considered eligible to enter the initial multivariate model (i.e. living in a couple, perceiving one's own social level as low, perceiving healthcare staff's readiness to listen as poor, reporting to have sexual relationships more than once per week, having more than one sexual partner, desiring to have a/another child, experiencing depressive symptoms, total number of ART-related symptoms, time since ART initiation and adherence to ART).

The final multivariate model was obtained using a backward stepwise selection procedure based on the log-likelihood ratio test to eliminate non-significant variables ($p>0.05$) from the initial model. In addition, the intervention group variable was kept in the final model to control for differences in care and clinical follow-up as well as gender and age to control for key socio-demographic characteristics.

Statistical analyses were performed using SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) and Intercooled Stata 10 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) software packages.

Results

Study population

As shown in the figure 8, Over the whole follow-up, 291 (63%) patients among the 459 enrolled in the Stratall trial reported at least once that they had sexual relationships (irrespective of the partner(s)' HIV status) and 261 (57%) reported at least once that they had sexual relationships with a HIV-negative partner(s) or partner(s) with unknown HIV status (i.e. a total of 505 visits). Among the latter, 250 patients, accounting for a total of 473 visits (i.e. 114 at M0, 112 at M6, 115 at M12 and 132 at M24), had complete data on condom use and viral load (study population).

Main characteristics of the study population at enrolment and over follow-up

As shown in the tableau 7, at enrolment, median [interquartile range, IQR] age was 35 [29-42] years, 179 (72%) patients were women, 85 (34%) were living in a couple, 202 (81%) had children and 27 (11%) reported the desire to have a/another child. The socioeconomic status of the study population was low with 129 (52%) patients having an educational level higher than primary school and 89 (36%) perceiving their social level as low. In addition, 161 (64%) patients reported depressive symptoms, 36 (14%) binge drinking and 66 (26%) were at WHO

clinical stage 4. CD4 cell count significantly increased over follow-up from a median [IQR] of 183 [81-361] cells/mm³ at enrolment to 369 [224-552] cells/mm³ at M6, 370 [245-581] cells/mm³ at M12 and 428 [284-615] cells/mm³ at M24 ($p<0.001$). Furthermore, over the whole follow-up, 153 (61.2%) patients reported having sex only with their main partner, 96 (38.4%) with their main and with a casual partner(s) and 1 (0.4%) only with a casual partner(s).

Time trends of inconsistent condom use, incomplete virological suppression and susceptibility to transmitting HIV

The proportions of patients reporting inconsistent condom use, incomplete virological suppression and susceptibility to transmitting HIV (i.e. patients reporting both incomplete virological suppression and inconsistent condom use) are described in Table 8 and time trends of these three variables are illustrated Fig. 9, 10 and 11, respectively.

The proportion of patients reporting inconsistent condom use significantly decreased from 76% (87/114) at M0 to 50% (56/112) at M6 ($p<0.001$) and then significantly increased to 59% (68/115) and 66% (87/132) at M12 and M24 respectively ($p=0.023$). In addition, the proportion of patients with incomplete virological suppression in the previous 6 months was 100% (112/112) at M6, 60% (69/115) at M12 and 42% (56/132) at M24.

Table 8 also shows that the proportion of patients reporting inconsistent condom use among patients experiencing incomplete virological suppression was lower than among patients with complete virological suppression at M12 and M24 (i.e. 52% versus 70% at M12 and 62.5% versus 68% at M24). Finally, the proportion of patients susceptible to transmitting HIV significantly decreased over time from 76% (87/114) at M0, to 50% (56/112) at M6, 31% (36/115) at M12 and 26.5% (35/132) at M24 ($p<0.001$).

Predictors of the susceptibility of transmitting HIV

As shown in Table 9, variables significantly associated in univariate analysis with a higher risk of being susceptible of transmitting HIV included the following: living in a couple (OR [95%CI]=1.80 [1.12-2.91]), perceiving one's social level as low (OR [95%CI]=2.13 [1.28-3.56]), perceiving healthcare staff's readiness to listen as poor (OR [95%CI]=2.45 [1.44-4.19]), reporting to have sexual relationships more than once per week (OR [95% CI]=2.54 [1.46-4.42]), having had more than one sexual partner during the three previous months (OR [95%CI]=2.66 [1.40-5.05]), experiencing depressive symptoms (OR [95%CI]=2.26 [1.41-3.61]) and reporting a high number of ART-related symptoms (OR [95% CI]=1.10 [1.04-1.15]). Conversely, a longer time since ART initiation (OR [95%CI]=0.55 [0.46-0.65]) for an extra 6 months), reporting moderate to high levels of ART adherence (OR [95%CI]=0.14 [0.08-0.25])) as well as low adherence (OR [95%CI]=0.33 [0.14-0.82]) compared with baseline, were all significantly associated with a lower risk of being susceptible to transmitting HIV.

Most of these results were confirmed in multivariate analysis. After adjustment for gender, age and intervention group (clinical versus clinical and laboratory monitoring), we found that perceiving health staff's readiness to listen as poor (AOR [95% CI]= 1.87 [1.01-3.46]), reporting to have sexual relationships more than once per week (AOR [95% CI]=2.52 [1.29-4.93]), having had more than one sexual partner during the previous three months (AOR [95% CI]= 2.53 [1.21-5.30]) and desiring to have a/another child (AOR [95% CI]= 2.07 [1.10-3.87]) were all associated with a higher risk of being susceptible to transmitting HIV. In addition, reporting a longer time since ART initiation (AOR [95% CI]=0.66 [0.53-0.83] for an extra 6 months) and a moderate to high level of adherence (AOR [95% CI]= 0.33 (0.15-0.72)) were significantly associated with a lower risk of being susceptible to transmitting HIV.

Discussion

In this study, carried out among HIV-infected patients initiating ART in nine rural district hospitals in Cameroon, approximately six out of ten patients were sexually active during follow-up, which is consistent with previous studies showing proportions of sexual activity of about 50% in ART-treated patients in sub-Saharan African countries [18, 56-59].

Our findings highlight that the proportion of inconsistent condom use among patients reporting sexual relationships with HIV-negative or unknown HIV status partners dropped sharply in the first six months of treatment but then significantly increased until month 24. Nevertheless, the proportion of patients susceptible to transmitting HIV (i.e. both reporting inconsistent condom use and having had at least one detectable viral load during the previous six months) decreased linearly over the whole follow-up because of a significant decrease in incomplete virological suppression between M12 and M24 which offset the increase in inconsistent condom use observed at the same time points.

To our knowledge, this study is the first to simultaneously investigate risky sexual behaviours on the basis of condom use and incomplete viral suppression in sub-Saharan African settings and accordingly, is the first to attempt to assess HIV transmission risk and its predictors more accurately. From a public health point of view, the decrease in the susceptibility to transmitting HIV highlighted in this study suggests that the risk of behavioural disinhibition following ART initiation should not be a barrier to universal access to ART in the sub-Saharan African setting. Improved access to ART for PLWHA in high HIV prevalence countries could indeed lead to a significant decrease in HIV transmission risk and, in turn, could contribute to control the epidemic.

Although the susceptibility to transmitting HIV decreased during the follow-up, the time trend in inconsistent condom use among PLWHA over the first 24 months of ART showed that the rate of unprotected sex remained at relatively high levels in the study population. The initial

drop over the first six months of treatment (from 76% to 50%) was then followed by a constant increase until month 24 of treatment (59% at M12 and 66% at M24), even though the rate of unprotected sex was still lower at M24 than at baseline. The early decrease may be explained both by the impact of prevention counselling at entry into care [61, 126], which may have increased patients' awareness of their infectiousness [101, 127], and by psychosocial support and adherence counselling which may have synergistic effects on changes in risky behaviours [121]. After the first months of ART, it seems that the early positive impact of counselling was offset by the indirect negative effect of improvement in patients' health status, which has been shown to be associated with a resumption of sexual activity and a decrease in the perceived risk of HIV transmission [114, 128].

Our results are consistent with those previously reported in studies conducted in sub-Saharan Africa which highlighted a reduction in the rate of inconsistent condom use in the first months after ART initiation [28, 58, 59, 61, 83]. However, the present study is among the first to examine unprotected sex over a longer time period and to highlight an upward time trend [18]. Our results highlight the necessity of continuing preventive counselling over the long term in order to prevent a resurgence in inconsistent condom use over follow-up.

This study also contributes to the identification of predictors of the susceptibility to transmitting HIV. First, the study highlights the significant impact of patients' perception of healthcare staff's readiness to listen on susceptibility to transmitting HIV, with a near two-fold risk being seen when patients perceived this readiness as poor. Previous studies conducted in Cameroon, including using data from the Stratall trial, have shown that patients' satisfaction with information provided about treatment and healthcare staff's readiness to listen was independently associated with a lower risk of non-adherence to ART and inconsistent condom use [67, 113, 124]. In this study, the fact that patients' perception of

healthcare staff's readiness to listen was also independently associated with the susceptibility to transmitting HIV, even after controlling for ART adherence, suggests that patients who perceived healthcare staff's readiness to listen as very good would be more receptive and compliant to HIV prevention counselling.

It should be noted that healthcare staff in Cameroon, just as in most sub-Saharan African countries, often face heavy workloads due to shortages in qualified human resources. Heavy workloads however leave no time to listen to patients' difficulties and provide them with adequate information [129-131]. Studies conducted on other diseases with long-term treatment, for example tuberculosis [132, 133], highlighted similar difficulties between patients and healthcare workers. They also showed that doctors were more ready to listen to patients' concerns about strictly medical-related issues, such as the side-effects of medication, than listening to difficulties which were more personal in nature (e.g. related to treatment adherence, lack of family support or emotional distress). This latter result highlights the need both to reduce professionals' HIV care workload through task-shifting and to strengthen caregivers' communication skills, in order to ensure adequate counselling.

Second, adherence to ART was unsurprisingly found to be independently associated with a lower risk of being susceptible to transmitting HIV. Indeed, it is well known that patients with low adherence are at a higher risk of virological failure [74, 134, 135]. Furthermore a previous study conducted using Stratall data has demonstrated a relationship between inconsistent condom use and low adherence behaviours which both may be considered as "risky" behaviours [124]. Another study conducted in United States has also shown that individuals who engage in risky behaviours also report poorer ART adherence [115]. This result suggests that integrated behavioural interventions to improve ART adherence could also be beneficial in terms of the susceptibility to transmitting HIV both through a direct impact on viremia reduction and through a decrease in unprotected sex and risk compensation beliefs.

Third, the study's findings show that patients who desired to have children were also more susceptible to transmitting HIV. The desire to have children is a well-known factor of inconsistent condom use [121, 124]. However the fact that it is also a predictor of the susceptibility to transmitting HIV highlights even more the urgent need to design and propose adequate interventions for HIV-infected individuals in serodiscordant couples who desire to have children. This would include interventions to encourage HIV disclosure to the main sexual partner, to support patients in this process and to provide adequate counselling to couples about safer ways to procreate, such as 1) controlling viremia before trying to conceive, 2) limiting unprotected relationships during the period of fertilization, if viremia is controlled, and 3) using antiretroviral therapy chemoprophylaxis for the uninfected at-risk partner [136, 137].

Finally, it is worth noting that predictors both of the susceptibility to transmitting HIV and inconsistent condom use also include the frequency of sexual intercourse and the number of sexual partners.

Despite the importance of the study findings, some limitations should be acknowledged. First, perception of the patient-caregiver relationship, adherence and sexual behaviour assessment were based on self-reports, which are known to be affected by social desirability bias [109]. Adherence counselling and preventive messages about condom use may have resulted in under-declaration of non-adherence and of risky sexual behaviours. Likewise dissatisfaction with the patient-caregiver relationship may have been underreported. However, as interviews in both groups were conducted by the same interviewers, there is no risk that information was biased differently between the two randomized groups. In addition, in terms of adherence measurement, we minimized the risk of bias by using a specific algorithm, computed using several questions, which showed good correlation with viremia [91, 123]. We also minimized

possible face-to-face interview-induced social desirability bias by training community healthcare workers to use non-judgmental approaches during interviews so that patients felt comfortable when answering questions. In addition, interview confidentiality, including medical staff confidentiality, was guaranteed. Another limitation is related to the fact that the study did not collect information about the different types of casual partners, for example sex-trade partners. Although condom use with sex-trade partners may be reported very differently than for other types of partnerships, we were unable to take into account the specific effect of having sex-trade partners on the susceptibility to transmitting HIV. Finally, the study's results are limited by the 24-month duration of the follow-up. Future studies are needed to examine how sexual risk behaviours will evolve over longer periods of follow-up and how long the decrease in the susceptibility to transmitting HIV observed over the first 24 months of treatment will be maintained, given that the prevalence of treatment failure is expected to increase over time.

In conclusion, although the concept of “susceptibility to transmitting HIV” should be further explored in others settings and populations, the results from this study suggest that fear of behavioural disinhibition should not be a barrier to universal access to ART in sub-Saharan African countries. Expanding access to ART to all HIV-infected individuals in this region while promoting HIV risk prevention interventions could lead to a dramatic decrease in HIV transmission. However, this will only be successful through significant capacity building of healthcare staff's counselling skills and adequate interventions matching patients' expectations and needs like the desire to have children in serodiscordant couples.

Tableaux et Figures

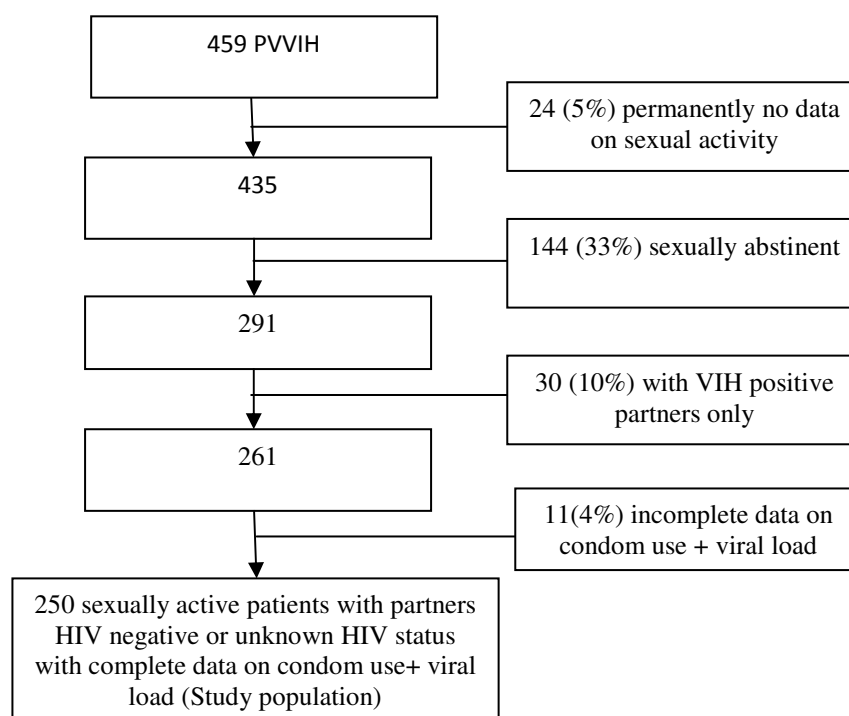


Figure 8. Selection of patients with complete data on both condom use and viral load during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial)

Tableau 7. Baseline characteristics of 250 patients with complete data on both condom use and viral load during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroun (STRATALL ANRS 12110/Esther trial)

	Number (%) or median [IQR*]
Female gender	179 (72%)
Age (years)	35[29-42]
Educational level $\leq$ primary school	129(52)
Perceiving one's social class as low	89(36)
Living in couple	85(34)
Having children	202(81)
Desire to have another child	27(11)
Binge drinking	36(14)
Depressive symptoms	161(64)
Clinical stage IV OMS	66(26)
Median CD4 (cell/ mm ³)	183[81-361]
Viral load count (log10 copies/ml)	5.59[5.17-6.05]

* interquartile range

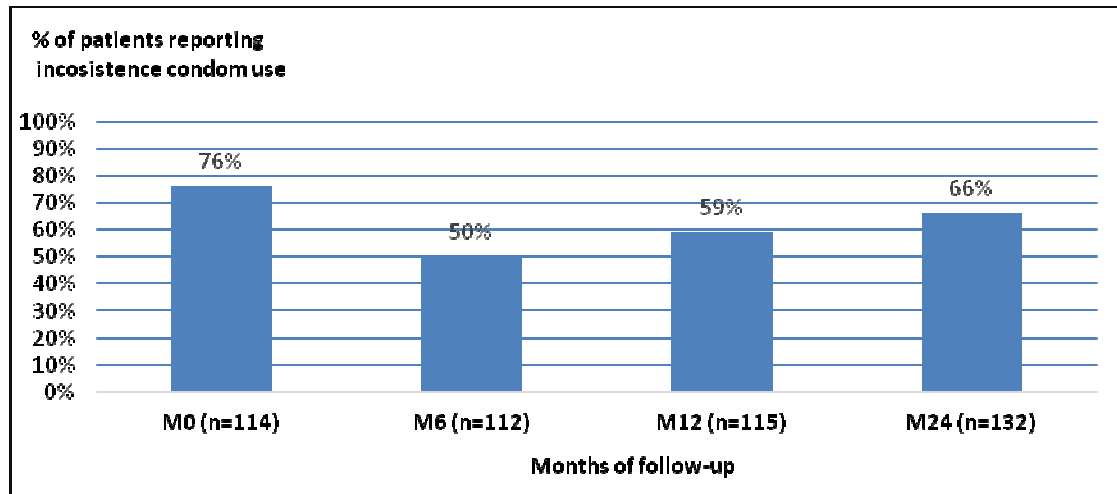


Figure 9: Time trend of the proportion of patients reporting inconsistent condom use with sexual partners either HIV negative or of unknown HIV status over the first 24 months of ART (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits)

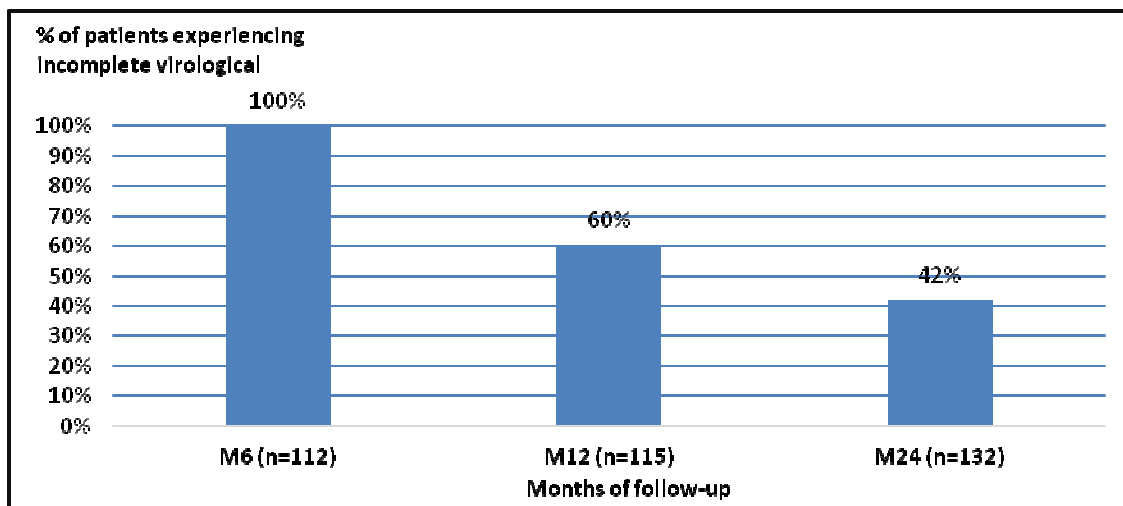


Figure 10: Time trend of the proportion of patients with incomplete virological suppression (defined as having had a least one detectable viral load (≥ 40 copies/ml) during the previous 6 months) over the first 24 months (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits)

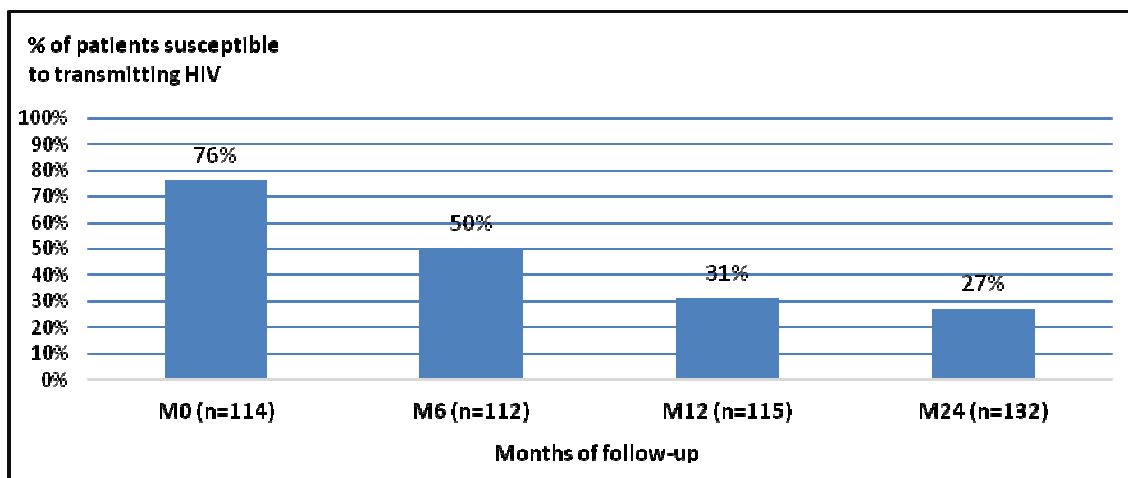


Figure 11: Time trend of the proportion of patients susceptible to transmitting HIV (i.e. reporting both inconsistent condom use and incomplete virological suppression) over the first 24 months of ART (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits)

Table 8: Cross tabulation between incomplete virological suppression (defined as having had at least one detectable viral load (≥ 40 copies/ml) during the previous 6 months) and inconsistent condom use at each follow up time point (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits)

	M0 (n=114)		M6 (n=112)		M12 (n=115)		M24 (n=132)	
	No (%) of patients reporting ICU	Total	No (%) of patients reporting ICU	Total	No (%) of patients reporting ICU	Total	No (%) of patients reporting ICU	Total
No (%) of patients with complete VL suppression (or undetectable VL at M0) *	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (12.2%)	46 (40.0%)	24 (18.2%)	52 (57.6%)
No (%) of patients with incomplete VL suppression (or detectable VL at M0) **	27 (23.7%)	114 (100%)	56 (50%)	112 (100%)	33 (28.7%)	69 (60.0%)	21 (15.9%)	56 (42.4%)
Total	27 (23.7%)	114 (100%)	56 (50%)	112 (100%)	47 (40.9%)	115 (100%)	45 (34.1%)	132 (100%)

ICU = Inconsistent condom use; VL = Viral Load

* As viral load suppression was not defined at M0, figures reported at M0 are related to No. (%) of patients having an undetectable Viral Load (HIV RNA <40copies/ml).

** As viral load suppression was not defined at M0, figures reported at M0 are related to No. (%) of patients having a detectable Viral Load (HIV RNA ≥ 40 copies/ml).

Table 9. Factors associated with the susceptibility to transmitting HIV during the first 24 months of antiretroviral therapy in Cameroon: univariate and multivariate analyses using mixed-effects logistic models (Stratall ANRS 12110/ESTHER trial, 250 patients, 473 visits)

Variables	Number of visits (%) or median [IQR]	Number of patients	OR[95% CI]	p-value	AOR[95% CI]	p-value
Socio-demographic and economic characteristics						
Age ^a	35 [30-43]	—	0.95 [0.74-1.23]	0.70	1.09 [0.79-1.52]	0.59
Female gender	334 (71)	179	1.07 [0.64-1.76]	0.80	1.24 [0.67-2.33]	0.50
Educational level > primary school	252 (53)	129	1.04 [0.65-1.66]	0.87		
Living in a couple	173 (37)	100	1.80 [1.12-2.91]	0.02		
Perceiving one's social level as low ^b	122 (26)	83	2.13 [1.28-3.56]	0.004		
Patient-caregiver relationships						
Having little or no trust in physicians	32 (7)	28	1.53 [0.66-3.51]	0.32		
Having little or no trust in other healthcare staff involved in medical follow-up	34 (7)	26	1.57 [0.67-3.68]	0.29		
Perceiving healthcare staff's readiness to listen as low ^c	123 (26)	99	2.45 [1.44-4.19]	0.001	1.87 [1.01-3.46]	0.04
Reproductive life and sexual behaviours						
More than one sexual relationship per week	79 (17)	67	2.54 [1.46-4.42]	0.001	2.52 [1.29-4.93]	0.007
More than one sexual partner	65 (14)	53	2.66 [1.40-5.05]	0.003	2.53 [1.21-5.30]	0.01
History of forced sexual relationships	83 (18)	36	1.08 [0.57-2.04]	0.82		
Having at least one biological child	389 (82)	211	1.17 [0.64-2.14]	0.61		
Desire to have a/another child	96 (20)	73	1.51 [0.89-2.57]	0.13	2.07 [1.10-3.87]	0.02
Psychosocial characteristics						
Binge drinking	86 (18)	56	1.30 [0.75-2.27]	0.35		
Depressive symptoms ^d	175 (37)	123	2.26 [1.41-3.61]	0.001		
Clinical and ART-related characteristics						
Total no. of ART self-reported symptoms +	5 [2-9]	—	1.10 [1.04-1.15]	<0.001		
Time since ART initiation (months) ++	12 [6-24]	—	0.55 [0.46-0.65]	<0.001	0.66 [0.53-0.83]	<0.001
ART treatment and adherence						
- <i>Not treated (ref.)</i>	116 (24)	115	1		1	
- <i>Treated and non-adherent</i>	32 (7)	32	0.33 [0.14-0.82]	0.02	0.76 [0.23-2.47]	0.64
- <i>Treated and adherent</i>	325 (69)	199	0.14 [0.08-0.25]	<0.001	0.33 [0.15-0.72]	0.005
WHO clinical Stage IV	122 (26)	71	1.04 [0.62-1.75]	0.88		
Intervention group						
CLIN	232 (49)	125	1		1	
LAB	241 (51)	125	1.19 [0.76-1.88]	0.45	1.15 [0.68-1.95]	0.59

OR = odds ratio; AOR = adjusted odds ratio; IQR = interquartile range; CLIN = clinical monitoring alone; LAB = clinical and laboratory monitoring.

^a OR per 10-year increase; ^b Level 1 or 2 on a ten-point scale; ^c Level 1 to 5 on a 6-point visual scale; ^d CES-D score > 16

+ OR per one-symptom addition, ++ OR for an extra 6 months on ART

Chapitre 4. Discussion générale

Cette thèse a permis d'étudier la problématique de l'exposition aux traitements ARV et des comportements de prévention de la transmission sexuelle du VIH chez des patients naïfs de traitement, initiant un traitement antirétroviral dans neuf hôpitaux de district rural dans la région du Centre au Cameroun et suivis pendant 24 mois. Trois thèmes principaux ont été étudiés:

1. L'évolution de l'activité sexuelle et des comportements sexuels à risque chez les PVVIH après l'initiation du traitement antirétroviral.
2. La relation entre l'observance aux ARV et les comportements sexuels à risque.
3. L'estimation du risque de transmission sexuelle du VIH en prenant en compte à la fois les comportements sexuels à risque et le niveau de contrôle de la réplication virale chez les PVVIH exposées aux ARV.

Dans les sections qui suivent, les principaux résultats sont tout d'abord discutés au regard de leurs implications en santé publique, puis mis en perspective par rapport aux principaux défis que le continent africain doit affronter pour assurer un accès universel aux ARV, dans une perspective non seulement curative mais aussi préventive. Enfin, dans une dernière section, les forces et limites méthodologiques de l'étude sont discutées.

4.1. Principaux résultats et leurs implications en santé publique

4.1.1. L'initiation du traitement ARV chez les PVVIH en milieu rural au Cameroun favorise la reprise d'une activité sexuelle

Vivre avec le VIH peut avoir des répercussions importantes sur la sexualité, notamment au moment de la découverte de la séropositivité. Dans la littérature, plusieurs études font état de

l'interruption de la vie sexuelle à la suite du diagnostic positif du VIH chez la majorité des PVVIH [138, 139]. Mais, l'introduction des ARV, en réduisant la morbidité et la mortalité et en améliorant la qualité de vie des PVVIH, pourrait favoriser la reprise d'une activité sexuelle ainsi que le suggèrent plusieurs études [18, 58, 59].

Les résultats de mes travaux montrent que la proportion de PVVIH sexuellement actives augmente considérablement après l'initiation du traitement antirétroviral et mettent en évidence que la reprise d'une activité sexuelle est proportionnelle à la durée de traitement antirétroviral, et ceci indépendamment d'autres facteurs associés également à la reprise de l'activité sexuelle. Ces résultats corroborent ceux obtenus dans d'autres études conduites en Afrique Subsaharienne sur des périodes de suivi de patients de 12 mois [58, 59] ou 36 mois [18], qui montrent qu'après l'initiation du traitement ARV la proportion de patients sexuellement actifs augmente de façon significative. Il est intéressant de souligner que lorsque l'on retire du modèle multivarié la variable « temps depuis l'initiation du traitement », la restauration du système immunitaire (niveau de CD4) devient significativement associée à la probabilité de déclarer une activité sexuelle au cours des 3 derniers mois (OR [IC 95%])= 1,11 [1,03-1,19], pour une augmentation de 100 unités du taux de CD4 ; $p= 0,008$). Cette reprise d'une activité sexuelle chez les patients exposés au traitement ARV peut donc s'expliquer par la restauration du système immunitaire qui implique une amélioration de l'état de santé générale. En effet, plusieurs études ont démontré une association positive entre l'amélioration du niveau des CD4 chez les PVVIH exposées aux ARV et l'amélioration de la qualité de vie dans toutes ses dimensions (physique et morale) [13, 102]. Ce phénomène contribue à lever les obstacles psychologiques inhibiteurs de la sexualité parmi lesquels le manque d'intérêt sexuel, souvent trouvé chez les PVVIH quand elles ne sont pas encore traitées par ARV [101].

4.1.2...Et une tendance à la baisse des comportements sexuels à risque et de la susceptibilité de transmission du VIH

Après avoir analysé l'évolution de l'activité sexuelle, nous avons étudié l'évolution des comportements sexuels à risque et de la susceptibilité des patients à transmettre le VIH par voie sexuelle au cours des deux premières années de traitement par ARV.

D'une manière générale, parmi 250 patients sexuellement actifs avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu, au cours des 24 premiers mois du traitement ARV, la proportion des patients déclarant des comportements sexuels à risque diminue après l'initiation du traitement, passant de 76% à l'inclusion à 66% après 24 mois de traitement, soit une baisse de 10% au cours de la période de suivi [140]. D'autres études conduites en Afrique Subsaharienne ont rapporté des tendances similaires [17, 18, 20, 22, 59] ou contradictoires [17, 62]. Cette diminution pourrait être due à l'effet des conseils délivrés aux patients par le personnel de santé sur la réduction du risque de transmission sexuelle, comme cela a été déjà rapporté dans une étude réalisée en Zambie [141]. Cependant, ces comportements étaient moins fréquents chez les patients qui étaient sexuellement abstinents que chez ceux qui étaient sexuellement actifs avant l'initiation du traitement. Il est possible que les PVVIH sexuellement abstinentes avant le traitement l'étaient à cause de leur maladie et que leur amélioration de l'état de santé jusqu'à la reprise d'une vie sexuelle s'exprime à travers une meilleure confiance et une meilleure prise en compte des messages de prévention délivrés par le personnel soignant, par rapport aux PVVIH qui sont toujours restées sexuellement actifs et chez qui l'amélioration de l'état de santé après le traitement était moins visible.

En revanche, notre étude révèle que l'évolution des comportements sexuels à risque après l'initiation du traitement n'est pas linéaire. Après une forte baisse de la proportion des patients déclarant des comportements sexuels à risque entre la période d'inclusion et le 6^{ème}

mois du traitement, on a constaté une hausse progressive jusqu'au 24^{ème} mois de traitement, sans toutefois que cela ne dépasse la valeur observée à l'initiation du traitement. Ces résultats ne corroborent pas ceux d'autres études conduites en Afrique Subsaharienne [17, 62] qui avaient montré une augmentation linéaire des comportements sexuels à risque chez les PVVIH après l'initiation du traitement ARV.

Indépendamment de l'activité sexuelle avant l'initiation du traitement, cette forte baisse précoce (seulement 6 mois après l'initiation du traitement) des comportements sexuels à risque après l'initiation du traitement pourrait être due à une augmentation du sens de responsabilité suite aux messages de prévention reçus à l'initiation du traitement [63, 126]. En revanche, l'augmentation des comportements sexuels à risque amorcée à partir du 6^{ème} mois du traitement peut s'expliquer par la sensation des patients à avoir retrouvé une sexualité « quasi-normale » et de se percevoir « moins contagieux », comme cela a pu être évoqués dans d'autres études [73, 142]. Ces analyses sont confortées par les résultats que nous avons présenté dans l'article 2 de cette thèse qui soulignent une augmentation des comportements sexuels à risque à partir du 6^{ème} mois du traitement chez les patients qui étaient observants, donc supposés avoir une charge virale contrôlée. Cette augmentation pourrait également refléter des difficultés de négociation du préservatif chez les participants femmes (7 sur 10 participants étaient des femmes), comme cela a été rapporté dans d'autres études conduites en Afrique Subsaharienne [143, 144]. Si l'exposition aux ARV peut faciliter sur le long terme la reprise des comportements à risque de transmission du VIH, il est important de pouvoir assurer une continuité des activités de counselling et de soutien du patient plus large ciblant à la fois le contexte social et familial. Ceci afin d'assurer une persistance des « comportements de santé » pour le patient lui-même et son entourage qui concernent sa prise de médicament et ses comportements de prévention par l'intermédiaire d'une meilleure gestion de la révélation du secret de la séropositivité et du stigma perçu [145, 146]. D'un autre côté, la « normalisation

» de l'état de santé pendant la phase de maintenance des ARV s'accompagne souvent d'une re-projection de soi dans le futur qui se concrétise souvent par l'apparition du désir d'enfant. Une partie de l'augmentation des comportements sexuelle « à risque » est attribuable plutôt à une reprise du comportement « de procréation », le désir d'enfant qui reste un facteur explicatif majeur de la non utilisation systématique du préservatif avec partenaires de statut inconnu ou sérodiscordant [20, 83].

Cependant, si les résultats de notre étude montrent une tendance à l'augmentation de la prévalence des comportements sexuels à risque à partir du 6^{ème} mois du traitement, on a constaté en revanche une réduction linéaire drastique de la proportion des PVVIH susceptibles de transmettre le VIH par voie sexuelle au cours du traitement ARV (76% à l'inclusion *versus* 27% à 24 mois, soit une réduction de 49%). La durée d'exposition au traitement plus longue était un facteur préventif de la susceptibilité à la transmission du VIH (STVIH), statistiquement significatif en analyse multivariée. Il s'agit là d'un résultat fondamental qui vient enrichir le débat concernant l'effet du traitement ARV sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH. Notre étude est la première à évaluer le risque de transmission du VIH en termes de STVIH. Cette réduction de la STVIH pourrait s'expliquer par l'augmentation au cours du temps de la proportion de patients qui ont atteint une charge virale indétectable (donc à moindre risque) [26], qui compense l'augmentation observée au cours du temps de la proportion des patients déclarant une utilisation non systématique du préservatif. Ces résultats mettent en évidence que si l'utilisation non systématique du préservatif permet d'identifier les patients qui ont des comportements sexuels à risque parmi les PVVIH sexuellement actives, celle-ci ne permet pas d'identifier chez les patients exposés aux ARV ceux qui peuvent potentiellement transmettre le VIH. Par conséquent, le risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients exposés aux ARV pourrait avoir été surestimé dans les études antérieures conduites en Afrique Subsaharienne qui ont évalué les

comportements sexuels à risque uniquement par l'utilisation non systématique du préservatif [17, 20-22, 147].

L'ensemble de ces résultats sur l'évolution des comportements sexuels à risque et sur la STVIH présente des implications importantes en termes de santé publique et des politiques de lutte contre le VIH/Sida dans le contexte africain. En effet, ils suggèrent que les craintes de relâchement des comportements de prévention du VIH [12-16] ne doivent pas être un obstacle à l'accès universel aux traitements ARV dans les pays d'Afrique Subsaharienne. La susceptibilité des patients à transmettre le VIH pendant le traitement par ARV, bien au contraire, baisse de façon significative après l'initiation du traitement.

En dehors de l'effet positif du temps depuis l'initiation du traitement sur la reprise d'une activité sexuelle et sur la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH, les autres principaux résultats de cette enquête sont discutés dans une approche transversale dans les sections suivantes:

4.1.3. Relation entre comportements sexuels à risque, STVIH et observance

L'observance au traitement est un élément central à la fois pour l'efficacité thérapeutique et pour la prévention de la transmission du VIH. En effet, une observance optimale entraîne une concentration optimale du médicament et par voie de conséquence optimise la chance d'une suppression virale complète [70-72]. Les patients qui ont atteint une charge virale indétectable sont peu susceptibles de transmettre le VIH par voie sexuelle [26]. En revanche, les patients non-observants ont plus de chance de demeurer virémiques et donc contagieux: dans cette population, les comportements sexuels à risque peuvent avoir alors un impact sur la diffusion du VIH, avec un risque jusqu'à présent non estimé de transmission des souches virales

devenues résistantes aux traitements. Dans le cohorte STARATALL, 401 patients avaient de données sur l'observance parmi lesquels 73% étaient observants après le premier mois du traitement, cette proportion passe à 61% après 24 mois de traitement. Notre chiffre sur l'observance dans les premiers du traitement est similaire à celui rapporté par Diabaté et al.(2008) en Cote d'Ivoire qui avaient obtenu un taux d'observance de 74% sur une courte période de suivi des patients de 6 mois. Dans notre étude, tous les patients présentaient des signes cliniques de la maladie à l'inclusion, ce qui peut influencer à la hausse leur observance au traitement.

Notre étude a montré que chez les patients observants les comportements sexuels à risque diminuaient avec la durée d'exposition aux ARV alors que ces comportements restaient élevés et stables chez les patients non-observants, comparés à la période où les patients n'étaient pas traités. On peut supposer que les patients qui étaient réceptifs aux conseils sur l'observance thérapeutique étaient également réceptifs aux messages de prévention reçus au cours des séances de counselling, comme cela a été rapporté dans une autre étude au Cameroun [113]. Ces résultats suggèrent que les questions d'observance et de prévention de comportements sexuels à risque ne sont pas dissociables et doivent être traitées conjointement dans le cadre d'une prise en charge globale où les difficultés sociales et psychologiques du patient à vivre avec le VIH et les traitements sont également prises en compte.

A notre connaissance, les relations entre les comportements sexuels à risque et les comportements d'observance n'ont pas été étudiées en Afrique Subsaharienne avant nos travaux. Plusieurs études ont cependant abordé cette thématique dans les pays développés et en Asie. Les résultats de notre étude sur les patients Camerounais ne sont pas contradictoires à ceux des études occidentales qui ont montré que la non-observance aux traitements était un facteur associé aux comportements sexuels à risque [73-75, 77]. Cependant, ils ne corroborent

pas ceux obtenus dans l'étude asiatique [76] qui n'avait pas mis en évidence une relation entre les comportements d'observance et les comportements sexuels à risque. Cette divergence peut être expliquée par le *design* de l'étude. Notre étude est longitudinale, multicentrique et bénéficie de la rigueur scientifique d'un essai d'intervention, alors que l'étude asiatique est transversale, monocentrique et conduite dans un contexte de routine hospitalière.

Il est important de souligner que l'observance est également associée à la STVIH, et ce de manière indépendante. Comme pour les comportements sexuels à risque, la STVIH diminuait chez les patients observants alors qu'elle restait similaire chez les patients non-observants que chez les patients avant l'initiation du traitement. Cela pourrait être dû à la relation directe entre observance et contrôle de la charge virale [70-72], qui en conséquence réduit la contagiosité des patients lorsqu'ils ont atteint une charge virale indétectable [37-40]. Ces résultats mettent en évidence une association entre observance et susceptibilité de transmettre le VIH et, suggèrent que les interventions de renforcement des comportements d'observance chez les patients exposés aux ARV pourraient avoir un effet bénéfique sur la susceptibilité de transmission du VIH.

Nous signalons ici que nous n'avons pas étudié, dans le cadre de cette thèse, les facteurs d'observance dans la Cohorte STRATALL car ce sujet a fait l'objet d'une publication récente de notre équipe de recherche [67]. Cette étude montre que les facteurs fortement associés à la non-observance dans cette cohorte de patients Camerounais étaient la « non-satisfaction des patients vis-à-vis des informations reçues auprès du personnel de santé dans leur parcours de soins » et la « forte perception des effets secondaires du traitement ». Par ailleurs, la distance importante entre le centre de prise en charge et le lieu d'habitation du patient, le fait de manquer une visite prévue à la clinique, la non révélation de sa séropositivité au partenaire, la stigmatisation et l'insuffisance de la délégation des tâches (*task shifting*) du médecin soignant

aux infirmiers sont également des facteurs associés à la non-observance, comme cela a pu être évoqués dans plusieurs études conduites en Afrique Subsaharienne [67, 113, 134, 148-153]. Il est important de noter que, en dehors des facteurs individuels, certaines causes de non-observance sont relatives à l'offre de soins notamment les difficultés d'accessibilité géographique des centres de santé par les patients.

A cet égard, au-delà des mesures classiques pour améliorer l'observance au traitement qui sont souvent liées à l'offre de soins comme la simplification des schémas thérapeutiques [154], il est pertinent de développer des interventions communautaires impliquant des visites au domicile des patients par des bénévoles ou pairs éducateurs formés pour approvisionner les patients en médicaments antirétroviraux, surveiller et soutenir l'observance au traitement telles que celles proposées récemment en Ouganda [155]. Pour cela, les interventions doivent être maximisées en début de traitement car les patients non-observants aux premières visites de suivi sont plus à risque de progression clinique moins bonne que les patients qui ont une bonne observance aux premières visites de suivi [123, 156]. Une telle intervention aurait pour avantage de fournir des services de proximité de soutien à l'observance, lorsque l'on sait que les programmes de décentralisation de l'offre des ARV en cours en Afrique Subsaharienne intègrent davantage le milieu rural où l'accessibilité géographique des patients aux centres de santé est souvent difficile, renforcée par des difficultés économiques [157, 158].

4.1.4. Une communication patient-soignant optimale favorise l'adoption de comportements sexuels à moindre risque

La relation entre le patient et le soignant est un rapport unique et privilégié entre deux individus. On appelle ce binôme le colloque « singulier » [159]. En Afrique Subsaharienne, même si cette relation est parfois même assez forte, la stigmatisation des PVVIH reste une

barrière particulièrement importante à la divulgation du statut VIH à l'entourage [145]. Dans ce contexte où l'agent de santé est souvent le seul « confident » du patient, la qualité de la relation patient-soignant devient un enjeu majeur pour le patient dans son vécu de la maladie.

Notre étude montre que toute insuffisance dans l'information du patient au sujet de sa maladie peut avoir un effet délétère sur ses comportements de prévention de la transmission sexuelle du VIH. En effet, nous avons observé que les patients qui ont déclaré être non-satisfaits dans leur communication avec le personnel de santé étaient plus susceptibles de déclarer des comportements sexuels à risque et une STVIH que les patients qui ont déclaré être satisfaits.

L'insatisfaction du patient dans sa communication avec le personnel de santé peut être imputable au fait que le personnel de santé n'avait probablement pas suffisamment de temps pour délivrer des conseils aux patients ou parce que les informations fournies aux patients étaient soit limitées, soit peu comprises par la cible, comme cela a pu être évoqué en Afrique Subsaharienne dans plusieurs études portant sur l'observance au traitement concernant d'autres maladies au long cours comme la tuberculose ou le diabète [132, 133, 160]. Cependant, nous avons observé que les comportements sexuels à risque étaient liés à la « satisfaction des patients » seulement si l'on ne prenait pas en compte l'observance aux ARV, suggérant ainsi que la qualité de la communication patient-soignant constitue une composante des comportements d'observance [67]. Comme l'observance dépend aussi bien de la qualité de l'offre des soins que des facteurs sociaux comme la stigmatisation, la révélation du statut VIH à l'entourage et le soutien social [113, 116], il est possible que ces facteurs sociaux aient pu avoir aussi une incidence sur les comportements sexuels à risque.

Ces résultats ont des implications importantes pour les programmes de VIH/sida. En effet, ils mettent en évidence comment la communication patient-personnel de santé peut influencer, d'une part, l'adoption chez les patients de comportements sexuels à moindre risque et, d'autre part, la capacité des patients contagieux à être moins susceptibles de transmettre par voie

sexuelle le VIH à leurs partenaires sérodiscordants. Ils appuient ainsi l'importance de renforcer les capacités en communication interpersonnelle du personnel de santé intervenant dans les centres de prise en charge des PVVIH.

Pour cela, la satisfaction des patients notamment vis-à-vis de l'information reçue et de l'écoute du personnel de santé dans les centres de prise en charge médicale des PVVIH doit être mise en avant, et les informations livrées de façon personnalisée et selon les besoins des patients. Ce point de vue rejoint les préoccupations de la Banque mondiale et de certains organismes qui ont recommandé aux pays en développement de faire en sorte que leurs moyens limités aient non seulement un effet optimal sur la santé de la population tout en demeurant à un coût abordable, mais aussi que les services de santé soient davantage axés sur les malades [161-163]. Dans cette perspective où l'offre de soins intègre la qualité de services offerts, l'accessibilité des services, les droits des patients, la confidentialité et la mise à disposition du patient de l'information dont il a besoin nécessitent d'être associés au support psychologique comme le suggèrent les résultats d'une étude récente sur la satisfaction des PVVIH vis-à-vis de l'éducation thérapeutique [164]. L'information du patient devrait se faire en termes simples et compréhensibles et aborder la pathologie dans son ensemble ; ses risques évolutifs ; les objectifs thérapeutiques, notamment les bénéfices attendus et les effets secondaires du traitement ; le rôle majeur de l'observance ; et l'effet de la révélation du statut sérologique à l'entourage sur la prévention de la transmission du virus [159].

4.1.5. Activité sexuelle, utilisation non systématique du préservatif et désir d'enfants: des liens irrécusables

Avec l'avènement des multithérapies ARV efficaces contre le VIH, les PVVIH vivent plus longtemps et en meilleure santé. Beaucoup de couples affectés par le VIH, à la fois

sérodiscordants et séroconcordants, expriment leur désir de devenir parents ou d'avoir d'autres enfants et tentent de concevoir. Il apparaît dans nos analyses que le désir d'enfant est un déterminant capital à la fois de l'activité sexuelle et des comportements sexuels à risque, et ce de manière indépendante. D'autres études font état de ce facteur dans la prise de risque chez les PVVIH en Afrique. Les résultats de deux études récentes au Cameroun et en Afrique du Sud qui ont mis en évidence que les PVVIH exprimant un désir d'enfant sont plus susceptibles de rapporter des comportements sexuels à risques sont des bons exemples [20, 83]. D'autres études montrent que le désir d'enfant chez les femmes PVVIH en Afrique Sub-saharienne se concrétise vraiment par des événements génésiques et l'exposition aux ARV est associée à des taux de grossesse significativement plus élevés que chez les femmes non traitées [118].

Dans notre étude, 71% des participants étaient des femmes toutes en âge de procréer avec en moyenne deux enfants. Au Cameroun, comme dans la majorité des pays d'Afrique Sub-saharienne, il n'existe pas officiellement de données concernant la fécondité des femmes vivant avec le VIH. Cependant, dans la population générale au Cameroun, l'indice synthétique de fécondité était estimé à 5 enfants par femme en 2011⁷. Le désir de grossesse peut être donc l'expression de la contrainte de satisfaire la norme sociale locale du nombre d'enfant comme cela a été mentionné récemment dans une étude qualitative auprès des femmes PVVIH exposées au Cameroun [145] et dans une étude quantitative au Nigéria [165]. D'autres études ont rapporté que la maternité constitue une valeur sociale fondamentale en Afrique et le désir des femmes pour les enfants peut être plus fort que la peur de la mère de transmettre le virus à son enfant [103, 118]. On voit bien, en Afrique Subsaharienne, que l'utilisation du préservatif est soumise aux pressions liées à la procréation chez les PVVIH et

⁷ Enquête Démographique et de Santé (EDS) combinée à l'Enquête par Grappe à Indicateurs Multiples (MICS) Cameroun, ESD-MICS 2011

nécessite d'être étudiée davantage. De plus, en analysant le risque de transmission du VIH à la fois en termes d'utilisation non systématique du préservatif et de charge virale détectable parmi les patients sexuellement actifs, nous avons trouvé une association significative entre le désir d'enfant et la susceptibilité de transmettre le VIH. Comme déjà anticipé dans un paragraphe précédant, la «normalisation» de l'état de santé pendant le traitement permet au patient de redevenir acteur de son avenir et de pouvoir construire une vie familiale semblable à celle des personnes en «bonne santé», qu'il soit ou non encore virémique. L'apparition du désir d'enfant explique plus spécifiquement non pas des «comportements à risque de transmission» mais plutôt une volonté de procréation qui mûrit. Si le désir d'enfant est plus important après l'initiation du traitement indépendamment de la virémie du patient, il est important que le patient soit informé dès le début du traitement de l'importance du maintien de l'observance pour sa santé et surtout en cas de projet de procréation.

Nos résultats soulèvent là un problème global de la procréation à l'ère du VIH/sida en Afrique Subsaharienne. Un nombre non négligeable de PVVIH dans cette région souhaite avoir des enfants. Dans notre étude, sur un total de 477 femmes et hommes PVVIH, 27% désiraient un enfant au cours des 24 premiers de traitement antirétroviral. Des taux plus élevés de désir d'enfant de l'ordre de 55% ont été précédemment reporté chez 1433 femmes PVVIH traitées au Cameroun [104] et 57% dans un échantillon de 283 PVVIH hommes et femmes au Nigeria [165]. Pourtant, l'offre de prévention périconceptionnelle dans les programmes de sida en Afrique Subsaharienne reste insuffisante, voir inexistante. En effet, diverses technologies de procréation assistée y compris l'insémination intra-utérine, la fécondation in vitro et l'injection intracytoplasmique du sperme en combinaison avec le lavage de sperme, qui sont des options possibles dans les pays du Nord pour réduire le risque de transmission du VIH dans les couples sérodiscordants dont l'homme est séropositif, ne sont ni géographiquement,

ni économiquement accessibles pour la plupart des couples dans les pays en développement, en particulier ceux qui vivent dans les pays à faible revenu d'Afrique sub-saharienne.

Désormais, avec le rôle démontré du traitement ARV comme moyen de prévention de la transmission sexuelle du VIH, la conception naturelle devient une alternative possible pour les couples sérodiscordants. Les recommandations récentes de l'OMS de 2012 pour le traitement antirétroviral et la prévention représentent une avancée considérable dans ce domaine [86]. Celles-ci stipulent :

- i) d'informer les PVVIH dans les couples sérodiscordants et qui sont sous traitement ARV pour leur propre santé que le traitement antirétroviral réduit également la transmission du VIH à leur partenaire non infecté.
- ii) d'initier le traitement ARV chez le partenaire séropositif afin de réduire la transmission du VIH chez le partenaire non infecté, dans les couples sérodiscordants qui désirent concevoir et dont le partenaire séropositif à un taux de CD4 > 350 cellules/mm³.

Il est probable que la prise en compte de ces recommandations par les programmes de VIH/Sida puisse contribuer à accroître le nombre des PVVIH sous ARV qui auront des rapports sexuels non protégés.

Notre étude met en évidence que sur 477 patients, 26% avaient une charge virale détectable après 24 mois de traitement. On voit que la proportion des patients virémiques reste relativement élevée même longtemps après l'initiation du traitement, comme cela a pu être observé dans d'autres études réalisées en Afrique Subsaharienne [166, 167]. Ces résultats suggèrent que la prévention de la transmission périconceptionnelle du VIH axée exclusivement sur l'exposition au traitement ARV du partenaire séropositif dans les couples sérodiscordants pourrait s'avérer inefficace, dans le contexte africain.

Les résultats d'une récente étude américaine [136] montrent que dans les couples sérodiscordants, un traitement ARV pour le partenaire infecté et une prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour le partenaire non infecté, combiné avec un traitement des infections sexuellement transmissibles, des rapports sexuels limités à la période du pic de fertilité, et la circoncision masculine médicale (pour les couples où l'homme est VIH positif) offrent d'excellentes possibilités pour réduire le risque de transmission sexuelle du VIH périconceptionnelle. Ce type d'options de prévention périconceptionnelle reposant sur l'usage combiné des moyens de réduction des risques semble plus adapté dans le contexte actuel des programmes de sida en Afrique Subsaharienne et nécessite d'être exploré.

Après avoir discuté les principaux résultats de notre étude et mis en avant leurs implications en santé publique, il s'agit à présent de les mettre en perspective dans le contexte actuel de la lutte contre le VIH/Sida en Afrique Sub-saharienne.

4.2. Mise en perspective des résultats

Perspective 1. «Dépister et Traiter» : Une piste pour le futur ?

L'accès universel aux ARV concerne actuellement les PVVIH éligibles aux ARV selon les critères de l'OMS. Ainsi, notre définition de la susceptibilité de transmettre le VIH sous ARV concerne exclusivement les patients traités selon les critères en vigueur au Cameroun au moment de l'étude et basés sur les recommandations de l'OMS de 2006. Or, les PVVIH qui ne sont pas traitées, plus nombreuses que les PVVIH qui ont accès aux ARV en Afrique Subsaharienne, sont aussi susceptibles de transmettre le VIH [29]. Plusieurs éléments incitent à s'intéresser aux PVVIH non diagnostiquées, d'une part la majorité des nouvelles infections

dans cette région viennent des personnes « séro-ignorantes » [29] et, d'autre part, il est connu que la connaissance de son statut sérologique diminue la probabilité de comportements sexuels à risque de transmission [139, 168-170]. Par ailleurs, l'impact des ARV sur la transmission du VIH dépend de plusieurs facteurs dont les comportements sexuels ne sont qu'une partie. Ces facteurs incluent entre autres la proportion des patients dépistés parmi les personnes infectées, l'offre de soins et le recours aux soins. Nous avons mentionné dans le premier chapitre de cette thèse la stratégie dite « dépister et traiter » immédiatement après le diagnostic VIH positif quelque soit le stade de l'infection [41]. En effet, Granich et al. (2009) estime que le dépistage systématique (dépistage universel) suivi d'un traitement immédiat après le diagnostic VIH positif quelque soit le taux de CD4 aurait un impact significatif sur la réduction de nouvelles infections comparativement à la stratégie de l'accès universel aux ARV basée sur les critères immunologiques et cliniques de mise sous ARV définis par l'OMS. Les modélisations mathématiques de l'impact d'une telle stratégie montrent que l'on pourrait réduire l'incidence annuelle du VIH de 95% sur une période de 10 ans [41]. En 2011, les résultats d'un essai randomisé mené en Afrique, Asie et Amérique du Nord et du Sud montrent que la mise sous traitement antirétroviral précoce d'une personne infectée peut réduire de 96% le risque de transmission du VIH à son partenaire séronégatif [28]. Cette étude prouve l'efficacité de la stratégie du « test and treat », à savoir un dépistage de masse afin de diagnostiquer les personnes ignorantes de leur statut et initier rapidement un traitement dans une optique de contrôle de la transmission du virus. Au vu de ces informations, on peut supposer que l'expansion du traitement gratuit et universel, quel que soit le nombre de CD4, pourrait devenir dans un futur proche une stratégie de traitement comme outil de prévention à « large spectre » [171], pouvant ainsi conduire à la maîtrise de l'épidémie en Afrique Subsaharienne et dans le Monde. Cependant, le débat sur la stratégie « *Test and Treat* » reste ouvert.

Des études doivent être menées pour juger de la faisabilité d'une telle intervention de grande ampleur avec pour objectif d'apprécier la pertinence et les bénéfices associés au traitement précoce à la fois du point de vue clinique et du point de vue santé publique.

Cependant, le traitement comme prévention (TasP) demeure au centre des stratégies de réduction des risques de transmission sexuelle du VIH. Avec l'augmentation du nombre de personnes qui accèdent aux traitements ARV, le financement des programmes de sida et la disponibilité des antirétroviraux constituent des enjeux majeurs pour les pays à ressources limitées.

Perspective 2. Poursuivre l'accès universel au traitement ARV en Afrique Sub-saharienne pour contribuer à réduire efficacement le risque de transmission du VIH et contrôler l'épidémie de VIH dans le monde

La nécessité de poursuivre les programmes d'accès universel au traitement ARV pour réduire les nouvelles infections par voie sexuelle en Afrique Subsaharienne et contribuer à infléchir le cours de l'épidémie mondiale est soutenue par plusieurs études [172]. Ce point de vue émerge des résultats de cette thèse dans la mesure où nous avons démontré que l'exposition aux ARV est associée à une réduction des comportements sexuels à risque et de la susceptibilité des patients à transmettre le VIH par voie sexuelle. Fort des résultats d'études cliniques randomisées et d'études observationnelles montrant que le traitement précoce réduit la morbidité et mortalité liées au VIH et le risque de transmission du VIH, l'OMS a actualisé en 2009 les critères d'éligibilité aux ARV afin de permettre une couverture plus élargie des PVVIH éligibles aux traitements [42], et a recommandé récemment le traitement ARV pour les couples sérodiscordants en vue de réduire les nouvelles infections [86]. La mise en œuvre de ces recommandations dans les pays du Sud (financée majoritairement par l'assistance internationale [112]) se heurte au fait que les principaux pays donateurs sont aujourd'hui peu

enclins à augmenter leur participation financière au bénéfice des programmes de lutte contre l'épidémie de sida dans les pays du Sud, du fait de la crise financière mondiale actuelle [173-175]. Selon l'ONUSIDA, la crise économique actuelle et la diminution des ressources internationales ont réduit les moyens financiers mis à la disposition de la lutte contre le VIH/sida dans les pays du Sud qui sont passés de 8,7 en 2009 à 7,6 milliards de dollars US en 2010 [29]. En juillet 2009, le pourcentage de pays où les programmes d'accès aux antirétroviraux étaient considérés comme étant déjà négativement affectés par le déclin de l'aide financière internationale était de 21% [173]. Cela soulève des préoccupations sur la pérennité à long terme des programmes de lutte contre le VIH/Sida dans les pays en développement [176] et sur l'espoir de voir l'épidémie mondiale enfin maîtrisée [172], dans la mesure où l'aide internationale représente à elle seule plus de 56% des fonds alloués à ces programmes [29]. La question des stratégies locales de financement des programmes VIH/Sida en Afrique Subsaharienne se pose donc avec une acuité certaine pour compenser la réduction des financements internationaux et réduire la dépendance financière vis-à-vis de l'aide internationale. Dans certains pays d'Afrique Subsaharienne à forte prévalence du VIH comme le Rwanda et l'Ouganda, des taxes sur la téléphonie ont été mises en place pour lever des fonds au niveau local [173]. Ces initiatives sont encourageantes et doivent être renforcées dans tous les pays en développement pour une hausse des fonds publics alloués aux programmes de VIH/sida. Par ailleurs, on sait que la disponibilité des médicaments génériques est un élément clé pour assurer l'accès aux traitements dans les pays à ressources limitées [177]. Pourtant, au niveau international, les accords de l'organisation mondiale du commerce (OMC) sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), signés en 1994 [178] contribuent à raréfier les ARV génériques dans les pays à ressources limitées. Ces accords ont instauré pour l'ensemble des pays membres de l'OMC des standards de protection alignés sur ceux des pays les plus avancés et portent sur deux points essentiels: la brevetabilité obligatoire des processus comme des produits pour

tous les pays signataires et la durée de la protection des brevets portée à vingt ans. Cet alignement, au regard de l'écart technologique entre les pays du Nord et du Sud, a mis les firmes pharmaceutiques des pays du Nord en situation de monopole au détriment des intérêts locaux de Santé publique des pays du Sud [179]. On sait que ces accords, imposés par les pays développés, répondent seulement à une logique économique [179, 180]. On sait aussi que ces accords bloquent la production et l'accès des ARV sous leurs formes génériques particulièrement par les pays à faible et moyen revenu [181, 182]. Ainsi, nous pensons que dans le contexte actuel où les ARV deviennent un outil de prévention du VIH pouvant contribuer à infléchir le cours de l'épidémie mondiale, ces accords méritent d'être réexaminés pour mettre en avant les questions de santé publique dans les pays en développement.

Ce n'est qu'avec la résultante de tous ces efforts au niveau national et international que les pays en développement pourront efficacement répondre au déclin actuel de l'aide internationale en faveur des programmes de lutte contre le VIH/Sida [173, 174] et, contribueront à l'atteinte de l'objectif de l'accès universel aux ARV et au déclin espéré de l'épidémie mondiale [172].

Toutefois, malgré le rôle avéré du traitement antirétroviral sur la prévention des nouvelles infections, les programmes de VIH/sida doivent intégrer plusieurs stratégies de réduction des risques pour maximiser la chance de voir contrôler l'épidémie [29, 32].

Perspective 3. Prévention : tenir compte des stratégies combinées de réduction des risques de transmission sexuelle du VIH

Notre étude a analysé la réduction des risques de transmission sexuelle du VIH à travers l'utilisation systématique du préservatif et le contrôle de la charge virale post-traitement ARV

chez les personnes infectées. Or, dans le cadre spécifique de la prévention de la transmission sexuelle du VIH, plusieurs autres stratégies ont été mises en place.

Parmi les stratégies de réduction des risques développées essentiellement dans les communautés hétérosexuelles, il y a notamment la circoncision. L'effet protecteur de la circoncision de l'homme adulte sur l'acquisition du VIH a été démontré dans trois essais randomisés princeps menés en Afrique du Sud [183], au Kenya [184] et en Ouganda [185]. Ces études ont établi que la circoncision réduit les risques de transmission du virus de la femme à l'homme de 57 %. Ces résultats ont par la suite été confirmés par plusieurs études d'observation [186-188]. Une récente étude à l'échelle communautaire a montré que chez les hommes circoncis, la prévalence du VIH est de 55% plus basse et l'incidence du VIH est de 76% plus faible que chez les hommes non circoncis [188] . Cette stratégie de réduction des risques a été démontrée coût-efficace [189, 190] ainsi que bien acceptée dans les populations africaines comme le montrent plusieurs études [191, 192]. Bien que ciblant la prévention de la transmission du VIH de la femme à l'homme, la circoncision représente dans les communautés ayant une forte prévalence du VIH une stratégie de prévention additionnelle contre le VIH.

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) est un autre exemple de stratégie de réduction des risques de transmission sexuelle du VIH. Avec cette stratégie, les personnes séronégatives dans des couples sérodiscordants prennent des combinaisons allégées d'antirétroviraux pour prévenir l'infection. Deux essais conduits en Afrique Subsaharienne resteront à jamais les précurseurs de cette stratégie. L'essai Partners PreP [193], conduit au Kenya et en Ouganda, a suivi sur une période de 36 mois 4758 couples sérodiscordants dont le partenaire non infecté a pris soit un comprimé de ténofovir une fois par jour, soit un comprimé de ténofovir-emtricitabine ou un placebo. Selon cette étude, 62% de moins de nouvelles infections à VIH

ont été enregistrées dans le groupe ténofovir et 73% de moins dans le groupe ténofovir-emtricitabine en comparaison avec le groupe placebo. L'autre essai est celui conduit sur un échantillon de 1200 hommes et femmes au Botswana (essai TDF2) [194]. Selon cette étude, la prise quotidienne du comprimé antirétroviral a réduit le risque de contracter l'infection à VIH d'environ 63% dans l'ensemble de la population d'hommes et de femmes hétérosexuels non infectés ayant fait l'objet de l'étude.

Ces nouvelles stratégies de réduction des risques se caractérisent par leur différence d'effet en termes de réduction du nombre de personnes nouvellement infectées par voie sexuelle parmi les personnes exposées au VIH (dans les couples sérodiscordants). Combinées à d'autres stratégies de réduction des risques comme TasP, elles marquent un tournant décisif dans l'histoire de l'épidémie en termes d'éradication de la maladie [29].

Cependant, comme la majorité des nouvelles infections à VIH proviennent des personnes qui ne connaissent pas leur séropositivité [29], le principal vecteur du VIH demeure les comportements sexuels à risque chez les personnes séro-ignorantes. Il donc est important de comprendre et d'agir sur les conditions dans lesquelles les personnes s'exposent au virus du sida dans une perspective de maîtrise de l'épidémie.

Perspective 4. Contextes socioculturels et socioéconomiques : Pertinence pour la prévention du VIH dans les pays d'Afrique Subsaharienne

En Afrique Subsaharienne, les facteurs socioculturels et socioéconomiques sont souvent mis en cause dans la forte propagation observée du VIH dans ce continent, en faveur d'un discours accusateur soutenant comme seule approche la prévention centrée sur le préservatif ou rien.

Plusieurs études qui ont exploré pourquoi cette région du monde est largement frappée par le VIH révèlent que les contextes de pauvreté, d'importantes inégalités socio-économiques, de faible niveau d'éducation, de violences physique et sociale basées sur le genre et de polygamie qui caractérisent encore la majorité des pays Africains au sud du Sahara favoriseraient la forte propagation du VIH dans les populations africaines, par leurs effets délétères sur le recours à l'utilisation du préservatif [195-197]. Par ailleurs, plusieurs études révèlent aussi que le VIH/Sida est une maladie qui se caractérise encore très fortement par la stigmatisation dans cette région du Monde [198-200], constituant une des raisons majeures de la non révélation de statut VIH positif à l'entourage et de la pratique fréquente des rapports sexuels non protégés chez les PVVIH [145]. La stigmatisation est aussi considérée comme une des raisons du déni du VIH avec son corollaire des conséquences notamment l'exposition des partenaires au VIH et le recours tardif au traitement ARV [201]. On voit que l'utilisation du préservatif dans le contexte africain est soumise au poids de plusieurs facteurs socioculturels et économiques. Ainsi, la maîtrise de l'épidémie à VIH/Sida dans cette région du Monde passera par le contrôle des ces facteurs socioculturels et la réduction des inégalités socio-économiques qui exposent des personnes à prendre des risques. Certains facteurs comme le faible niveau d'éducation, la pauvreté et la stigmatisation sont profonds, complexes et systémiques et appellent à des changements structurels majeurs [195].

4.3. Forces de la démarche et limites méthodologiques

Nous avons utilisé des données longitudinales issues d'un essai clinique randomisé dans lequel la collecte des données était bien organisée et encadrée, et la qualité des données soigneusement vérifiée. La méthode statistique choisie pour les analyses (régression

logistique à effets mixtes) correspond bien à l'étude de données corrélées [94]. Certaines limites de notre étude doivent cependant être soulignées. La non-inclusion dans l'essai des patients moins susceptibles d'être assidus au suivi médical parce qu'ils vivaient trop loin de l'hôpital ou avaient des difficultés à y accéder, supposant ainsi un risque d'interruption du traitement et du développement des souches virales résistantes, peut réduire la validité externe de nos résultats. Malgré cela, le taux moyen des CD4 chez les 459 patients de la cohorte STRATALL était similaire à celui des 2466 patients exposés aux ARV depuis au moins 6 mois et qui ont participé à une étude transversale portant sur un échantillon représentatif de 3.151 PVVIH au Cameroun [202] aussi bien à l'inclusion (181[87-337] *versus* 124 [54-195]) qu'au cours du traitement (278 [242-315] *versus* 341[217-446]). Il en résulte que les conclusions générées par l'étude peuvent être généralisées, sous cette condition du taux des CD4.

Pour ce qui concerne la validité interne des résultats, les comportements sexuels et les comportements d'observance aux ARV ont été évalués uniquement sur la base des données déclaratives qui peuvent être sources de biais de désirabilité à cause du caractère sensible du sujet abordé. Malgré tout, de nombreux travaux ont montré la fiabilité des données déclaratives et elles ont été de nombreuses fois utilisées [61, 109, 203]. Soulignons que dans notre étude, la fiabilité du recueil des données d'observance a été validée par la mise en évidence d'une association linéaire entre la non-observance et la charge virale indétectable. Cependant, pour limiter ce type de biais, les enquêteurs qui ont conduit les entretiens en face-à-face avec les PVVIH ont tous été formés à l'utilisation de techniques d'interview qui garantissent une attitude neutre et une mise en confiance des patients. La confidentialité et l'anonymat des données ont été soulignés auprès des participants.

Par ailleurs, nous avons tenté de contrôler les associations obtenues par ajustement sur des facteurs potentiels de confusion. Il est possible qu'un effet de confusion résiduel ait eu lieu à cause d'une mesure imparfaite de certaines variables de confusion potentielles ou de l'omission de certaines variables. Dans ce dernier cas, il aurait été intéressant d'ajouter dans l'évaluation de l'utilisation du préservatif une question sur les raisons pour lesquelles les participants ne souhaitaient pas utiliser le préservatif. La réduction du plaisir sexuel a été évoquée comme facteur indépendamment associé à la non utilisation du préservatif, dans des études conduites dans les pays du Nord [204] et en Afrique Subsaharienne [205]. L'entrée de cette variable dans le modèle aurait pu diminuer l'amplitude de notre mesure d'association entre le désir d'enfant et l'utilisation non systématique du préservatif. Par ailleurs, la puissance statistique pour les sous-échantillons utilisés dans les 3 études réalisées dans le cadre de cette thèse n'a pas été calculée au moment des analyses, cela nous aurait permis de savoir à partir de quelle « force » d'association nous pouvons mettre en évidence de relation significative. Le manque possible de puissance statistique pourrait expliquer le fait que certains facteurs n'ont pas été significatifs dans les analyses.

En ce qui concerne la gestion des données manquantes, sur l'ensemble des trois variables réponses étudiées (activité sexuelle, comportements sexuels à risque et susceptibilité de transmission du VIH), les patients pour lesquels les informations sur le critère de jugement est indisponible n'ont pas été pris en compte dans les analyses. Par exemple, sur 459 PVVIH, 5% qui n'avaient pas de données sur les comportements sexuels ont été exclus des analyses. Nos résultats peuvent donc comporter un biais d'attrition. Pour cela il faut tenir compte de deux situations possibles quant à leur considération: si un nombre élevé des patients exclus des analyses avaient un risque élevé de comportements sexuels à risque, dans ce cas, nos résultats sous-estiment la proportion des patients ayant des comportements sexuels à risque. Au contraire, si la proportion du risque était faible chez les patients qui n'ont pas répondu au

questionnaire, dans ce cas nos résultats surestiment la proportion des sujets ayant rapporté des comportements sexuels à risque. Dans chacune des deux situations, la force du lien entre la durée d'exposition aux ARV, les comportements sexuels et la susceptibilité de transmission du VIH sous ARV peut être modifiée.

Par ailleurs, dans cette étude, 38 patients ont été perdus de vue au cours de l'essai. Les données les concernant ont été prises en compte dans les analyses que pour les visites précédant leur sortie de l'étude. Les analyses préliminaires portant sur les facteurs associés à l'attrition dans le cadre de l'essai STRATALL réalisées par une collègue dans le cadre d'une thèse en cours au sein de notre unité de recherche n'ont pas pu mettre en évidence des facteurs cliniques ou socio-comportementaux capables de prédire l'attrition. Pour cette raison, il est raisonnable de dire que nos résultats n'ont pas de biais majeurs dus aux perdus de vue.

Enfin, cette étude est aussi limitée par la courte durée du suivi des patients, 24 mois. Au delà de cette période, les résultats pourraient être différents de ceux obtenus par la présente étude. Par exemple, nous avons observé une tendance à l'augmentation de comportements sexuels à risque après 6 mois de traitement. Cela soulève en effet la question de l'évolution des comportements sexuels à risque au-delà de la période de 24 mois : à partir d'une certaine durée de traitement, remontent-ils à un niveau équivalent à celui observé à l'initiation de traitement ou restent-ils toujours inférieurs ?

Conclusions

En conclusion, nous pouvons dire que cette étude a permis de mettre en exergue les éléments épidémiologiques nécessaires pour la compréhension de l'effet de l'exposition des PVVIH aux ARV sur les comportements sexuels en Afrique Subsaharienne, à partir de l'exemple de l'extension de l'accès aux ARV dans le milieu rural au Cameroun. Ci-dessous, les conclusions majeures de cette thèse qui peuvent être utiles pour les programmes de sida en Afrique Subsaharienne.

- L'exposition aux traitements ARV s'accompagne d'une reprise de l'activité sexuelle chez les PVVIH sexuellement inactives avant l'initiation du traitement.
- Chez les PVVIH, l'initiation du traitement par ARV ne s'accompagne pas d'une hausse des comportements sexuels à risque. La peur de la désinhibition des comportements sexuels à risque ne devrait donc pas considérée comme un obstacle à l'accès universel aux traitements antirétroviraux en Afrique Subsaharienne.
- Chez les patients sexuellement inactifs avant l'initiation du traitement ARV les comportements sexuels à risque sont moins fréquents au cours du traitement que chez les patients sexuellement actifs avant et après l'initiation du traitement suggérant que ces derniers sont moins réceptifs aux messages de prévention.
- L'observance au traitement antirétroviral est associée à un risque plus faible des comportements sexuels à risque. Comme les comportements d'observance ne sont pas seulement déterminés par des problèmes avec les systèmes de santé, mais aussi par des barrières sociales rencontrées par les patients dans leur vie quotidienne, le counselling ne doit pas seulement être centré sur l'observance thérapeutique, mais centré aussi sur le patient, y compris la réduction des risques sexuels et le soutien psychosocial.
- Une communication patient-soignant optimale a un effet positif sur l'adoption de comportements sexuels à moindre risque.

- La question de procréation chez des patients qui demeurent virémiques sous traitement ARV doit être mise en avant dans les programmes de sida en Afrique Subsaharienne. Le désir d'enfant apparait dans notre étude comme un facteur qui favorise fortement les comportements sexuels à risque et la susceptibilité des patients à transmettre le VIH. Pour cela, le personnel soignant devrait mettre un accent particulier sur les conseils d'observance chez patients virémiques avec désir d'enfants.
- L'évaluation du risque de transmission sexuelle du VIH sous ARV est plus pertinente en termes de susceptibilité de transmettre le VIH qu'en termes d'utilisation non systématique du préservatif qui ne tient pas compte de la virémie des patients.

Perspectives de recherche

Pour étudier davantage la problématique de l'impact des ARV sur les comportements sexuels à risque en Afrique Subsaharienne, il est nécessaire d'approfondir certains thèmes de recherche afin de disposer de preuves additionnelles et de mettre en place des interventions de prévention efficaces. A partir des résultats de cette thèse, les recherches futures pourraient porter sur les thématiques suivantes :

- Evaluation de la susceptibilité de transmission du VIH en utilisant la définition du risque que nous avons créée et utilisée dans cette étude : absence de suppression virologique stable plus utilisation non systématique du préservatif avec des partenaires séronégatifs ou de statut VIH inconnu au cours des 3 mois précédents la visite de suivi. Cela permettra de confirmer la validité interne de nos conclusions sur la susceptibilité de transmettre le VIH sous ARV.
- Etudier les comportements sexuels et la susceptibilité de transmission du VIH sur une période de suivi plus longue. En effet, nos résultats ne concernent qu'une période de suivi de patients de 24 mois. Les résultats pourraient être différents sur une plus longue période de suivi de patients.
- Approfondir l'analyse des facteurs associés à la susceptibilité de transmission du VIH en Afrique Subsaharienne par des études qualitatives. Ce qui suggère une collaboration entre chercheurs en santé publique, en épidémiologie et sciences sociales dans les programmes de prise en charge médicale des PVVIH. Cela permettra de compléter la liste des facteurs clés sur lesquels agir dans le cadre des programmes de prévention intégrée.
- Analyser en profondeur les relations entre comportements d'observance et comportements sexuels à risque chez les patients exposés aux ARV en Afrique Subsaharienne.

- Evaluation de la prévention périconceptionnelle dans les couples sérodiscordants dont le partenaire infecté reste virémique sous traitement ARV. Des options accessibles comme la mise sous prophylaxie pré-exposition (PrEP) du partenaire non infecté nécessite d'être analysées davantage en Afrique Subsaharienne.

Références bibliographiques

1. ONUSIDA., Report on the global AIDS epidemic 2012. Available: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.p. Accessed Accessed 15 january 2013 2012.
2. Reynolds, S.J., et al., Antiretroviral therapy where resources are limited. *N Engl J Med*, 2003. 348(18): p. 1806-9.
3. Harries, A.D., et al., Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 2001. 358(9279): p. 410-4.
4. Laurent, C., et al., The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS*, 2002. 16(10): p. 1363-1370.
5. Desclaux, A., et al., L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales, ed. Collection Sciences sociales et sida. 2002, Paris: Agence nationale de recherches sur le sida. 260.
6. Laurent, C., et al., Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005.38(1):p.14-17.
7. Katzenstein, D., M. Laga, and J.-P. Moatti, The evaluation of the HIV/AIDS drug access initiatives in Côte d'Ivoire, Senegal and Uganda: how access to antiretroviral treatment can become feasible in Africa. *AIDS*, 2003. 17(suppl 3).
8. Weidle, P.J., et al., Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet*, 2002. 360: p. 34-40.
9. Seyler, C., et al., Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther*, 2003. 8(5): p. 385-393.

10. Commeyras, C., et al., Determining factors of observance of antiretroviral treatments in Cameroon during the start-up period (2000-2002). *Pharmacy practice*, 2006. 4(3): p. 117-22.
11. Krentz, H.B. and M.J. Gill, The impact on health-related quality of life of treatment interruptions in HIV-1-infected patients. *Aids*, 2003. 17(4): p. 631-3.
12. Scheer, S., et al., Effect of highly active antiretroviral therapy on diagnoses of sexually transmitted diseases in people with AIDS. *Lancet*, 2001. 357(9254): p. 432-5.
13. Dukers, N.H., et al., Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Aids*, 2001. 15(3): p. 369-78.
14. Kelly, J.A., et al., Protease inhibitor combination therapies and perceptions of gay men regarding AIDS severity and the need to maintain safer sex. *Aids*, 1998. 12(10): p. F91-5.
15. Van de Ven, P., et al., HIV treatments optimism and sexual behaviour among gay men in Sydney and Melbourne. *Aids*, 1999. 13(16): p. 2289-94.
16. Holmes, W.C. and J.L. Pace, HIV-seropositive individuals' optimistic beliefs about prognosis and relation to medication and safe sex adherence. *J Gen Intern Med*, 2002. 17(9): p. 677-83.
17. Diabate, S., M. Alary, and C.K. Koffi, Short-term increase in unsafe sexual behaviour after initiation of HAART in Cote d'Ivoire. *Aids*, 2008. 22(1): p. 154-6.
18. Apondi, R., et al., Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 year follow-up. *Aids*, 2011. 25(10): p. 1317-27.
19. Kennedy, C., et al., The impact of HIV treatment on risk behaviour in developing countries: a systematic review. *AIDS Care*, 2007. 19(6): p. 707-20.
20. Dia, A., et al., Prevalence of unsafe sex with one's steady partner either HIV-negative or of unknown HIV status and associated determinants in Cameroon (EVAL ANRS12-116 survey). *Sex Transm Infect*, 2010. 86(2): p. 148-54.

21. Protopopescu, C., et al., Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Cote d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). *Trop Med Int Health*, 2010. 15(6): p. 706-12.
22. Moatti, J.P., et al., Access to antiretroviral treatment and sexual behaviours of HIV-infected patients aware of their serostatus in Cote d'Ivoire. *Aids*, 2003. 17 Suppl 3: p. S69-77.
23. Ghate, M., et al., Mortality in HIV infected individuals in Pune, India. *Indian J Med Res*, 2011. 133: p. 414-20.
24. Kapogiannis, B.G., et al., Mortality trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). *Clin Infect Dis*, 2011. 53(10): p. 1024-34.
25. Moore, A.L., et al., Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(4): p. 452-61.
26. Vernazza, P., et al., HIV-positive individuals without additional sexually transmitted diseases (STD) and on effective anti-retroviral therapy are sexually non-infectious. *Bulletin des médecins suisses*, 2008. 89:5.
27. Donnell, D., et al., Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*, 2010. 375(9731): p. 2092-8.
28. Cohen, M.S., et al., Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011. 365(6): p. 493-505.
29. ONUSIDA, Journée Mondiale SIDA/ 2011 Rapport ONUSIDA. Available: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_fr.pdf Accessed 2012 August 26, 2011.
30. De Cock, K.M., D. Mbori-Ngacha, and E. Marum, Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century. *Lancet* 2002. 360, 67-72.

31. Girardi, E., C.A. Sabin, and A.D. Monforte, Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. 46 Suppl 1: p. S3-8.
32. ONUSIDA. and Banque-mondiale., Nouvelles infections du VIH par mode de transmission en Afrique de l'Ouest : une analyse plurinationale. Mars 2010. Dakar, ONUSIDA – Équipe régionale d'Appui pour l'Afrique de l'Ouest et du Centre. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/countryreport/2010/2010_03_MOT_West_Africa_fr.pdf, 2011. consulté en ligne le 23 Septembre 2012).
33. Quinn, T.C., et al., Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 342(13): p. 921-9.
34. Tovanabutra, S., et al., Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29(3): p.275-83.
35. Hosseinipour M, C.M., Vernazza PL, Kashuba AD., Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(10): p. 1391-1395.
36. Connor, E.M., et al., Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1994. 331(18): p. 1173-80.
37. Wilson, D.P., et al., Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*, 2008. 372(9635): p. 314-20.
38. Melo, M.G., et al., Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis*, 2008. 35(11): p. 912-5.
39. Barreiro, P., et al., Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 43(3): p. 324-6.
40. Castilla, J., et al., Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 40(1): p.96-101.

41. Granich, R., et al., Highly active antiretroviral treatment for the prevention of HIV transmission. *J Int AIDS Soc*, 2009. 13: p. 1.
42. WHO, Recommandations rapides: Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Available. <http://www.who.int/hiv/pub/arv>. visited 2012 August 20, 2009.
43. Marcelin, A.G., et al., Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS*, 2008. 22(13): p. 1677-9.
44. Halfon, P., et al., Semen may harbor HIV despite effective HAART: another piece in the puzzle. *PLoS One*, 2010. 5(5): p. e10569.
45. Chan, D.J., et al., Relationship between HIV-RNA load in blood and semen in antiretroviral-naïve and experienced men and effect of asymptomatic sexually transmissible infections. *Curr HIV Res*, 2008. 6(2): p. 138-42.
46. Lambert-Niclot, S., et al., Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *Aids*, 2012. 26(8): p. 971-5.
47. Clavel, F. and A.J. Hance, HIV drug resistance. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 1023-35.
48. Vercauteren, J., et al., Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naïve patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008. 24(3): p. 355-62.
49. Lapadula, G., et al., Updated prevalence of genotypic resistance among HIV-1 positive patients naïve to antiretroviral therapy: a single center analysis. *J Med Virol*, 2008. 80(5): p. 747-53.
50. Hamers, R.L., et al., HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve individuals in sub-Saharan Africa after rollout of antiretroviral therapy: a multicentre observational study. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11(10): p. 750-9.
51. Tebit, D.M., et al., Diversity of HIV in rural Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 43(2): p. 144-52.

52. Ndembu, N., et al., Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in Yaounde, Cameroon: evidence of major drug resistance mutations in newly diagnosed patients infected with subtypes other than subtype B. *J Clin Microbiol*, 2008. 46(1): p. 177-84.
53. Ndembu, N., et al., Transmitted antiretroviral drug resistance among newly HIV-1 diagnosed young individuals in Kampala. *Aids*, 2011. 25(7): p. 905-10.
54. Kumwenda, M., et al., Reasons for accepting or refusing HIV services among tuberculosis patients at a TB-HIV integration clinic in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011. 15(12): p. 1663-9.
55. Boileau, C., et al., Low prevalence of detectable HIV plasma viremia in patients treated with antiretroviral therapy in Burkina Faso and Mali. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 48(4): p. 476-84.
56. Bateganya, M., et al., Antiretroviral therapy and sexual behavior: a comparative study between antiretroviral- naive and -experienced patients at an urban HIV/AIDS care and research center in Kampala, Uganda. *AIDS Patient Care STDS*, 2005. 19(11): p. 760-8.
57. Kiene, S.M., et al., Sexual risk behaviour among HIV-positive individuals in clinical care in urban KwaZulu-Natal, South Africa. *Aids*, 2006. 20(13): p. 1781-4.
58. Luchters, S., et al., Safer sexual behaviors after 12 months of antiretroviral treatment in Mombasa, Kenya: a prospective cohort. *AIDS Patient Care STDS*, 2008. 22(7): p. 587-94.
59. Pearson, C.R., et al., Change in sexual activity 12 months after ART initiation among HIV-positive Mozambicans. *AIDS Behav*, 2011. 15(4): p. 778-87.
60. Olley, B.O., et al., Determinants of unprotected sex among HIV-positive patients in South Africa. *AIDS Care*, 2005. 17(1): p. 1-9.
61. Bunnell, R., et al., Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *Aids*, 2006. 20(1): p. 85-92.

62. Akinyemi, J.O., et al., Condom use among antiretroviral therapy patients in Ibadan, Nigeria. *J Infect Dev Ctries*, 2010. 4(8): p. 495-502.
63. Sarna, A., et al., Sexual risk behaviour and HAART: a comparative study of HIV-infected persons on HAART and on preventive therapy in Kenya. *Int J STD AIDS*, 2008. 19(2): p. 85-9.
64. Wandera, B., et al., Sexual behaviors over a 3-year period among individuals with advanced HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in an urban HIV clinic in Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011.
65. Spire, B., et al., Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*, 2002. 54(10): p. 1481-96.
66. Amberbir, A., et al., Predictors of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons: a prospective study in Southwest Ethiopia. *BMC Public Health*, 2008. 8: p. 265.
67. Roux, P., et al., Adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive patients in the Cameroon context: promoting the use of medication reminder methods. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 57 Suppl 1: p. S40-3.
68. Nachega, J.B., et al., Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-, middle and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2012.
69. Maqutu, D. and T. Zewotir, Optimal HAART adherence over time and time interval between successive visits: their association and determinants. *AIDS Care*, 2011. 23(11): p. 1417-24.
70. Bangsberg, D.R., et al., Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *Aids*, 2000. 14(4): p.357-66.
71. Rosenblum, M., et al., The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2009. 4(9): p. e7196.

72. Wood, E., et al., Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*, 2003. 139(10): p. 810-6.
73. Kalichman, S.C., et al., Adherence to antiretroviral therapy and HIV transmission risks: implications for test-and-treat approaches to HIV prevention. *AIDS Patient Care STDS*, 2010. 24(5): p. 271-7.
74. Holstad, M.M., C. Diiorio, and F. McCarty, Adherence, sexual risk, and viral load in HIV-infected women prescribed antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*, 2011. 25(7): p. 431-8.
75. Kalichman, S.C. and D. Rompa, HIV treatment adherence and unprotected sex practices in people receiving antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect*, 2003. 79(1): p. 59-61.
76. Clarke, A., et al., Adherence and Risk Behaviour in Patients with HIV Infection Receiving Antiretroviral Therapy in Bangkok. *Open Virol J*, 2012. 6: p. 23-8.
77. Wilson, T.E., et al., Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(4): p. 529-34.
78. INS-CAMEROUN, Enquête Démographique et de Santé (EDS) combinée à l'Enquête par Grappe à Indicateurs Multiples (MICS) Cameroun, ESD-MICS 2011. 2011.
79. Eboko, F., A l'articulation du national et de l'international: bref historique de l'accès aux antirétroviraux au Cameroun. In Eboko F, Abé C and Laurent C.,Dir. Accès décentralisé au traitement du VIH. Evaluation de l'expérience camerounaise. *Anrs*, 2010: p. 1-11.
80. WHO, Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommandations for a public health Available: <http://www.Who.int/hiv/pub/adult/en/index.html>, 2006.
81. Boyer, S., et al., In Eboko F, Abé C and Laurent C.,Dir. Accès décentralisé au traitement du VIH. Evaluation de l'expérience camerounaise. *Anrs* 2010: p. 29-51.

82. MSPC, (Ministère de la santé Publique du Cameroun) Rapport annuel 2010 sur les activités de prévention et de surveillance des résistances du VIH aux médicaments antirétroviraux au Cameroun. 2010.
83. Venkatesh, K.K., et al., Decreased sexual risk behavior in the era of HAART among HIV-infected urban and rural South Africans attending primary care clinics. *Aids*, 2010. 24(17): p. 2687-96.
84. WHO, Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach. available:<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>, 2003.
85. WHO, Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy (ART). Available: <http://www.who.int/3by5/capacity/ptmonguidelinesfinalv1.PDF>. 2006.
86. WHO, Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Recommendations for a public health approach. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream>. Accessed 2012 November 22., 2012.
87. Laurent, C., et al., Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2011.
88. Singh-Manoux, A., M.G. Marmot, and N.E. Adler, Does subjective social status predict health and change in health status better than objective status? *Psychosom Med*, 2005. 67(6): p. 855-61.
89. Justice, A.C., et al., Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol*, 2011. 54 Suppl 1: p. S77-90.
90. Radloff, L.S., The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1977. 1: p. 385-401.

91. Carrieri, P., et al., The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 28(3): p. 232-9.
92. Duran, S., et al., 'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?' A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *Aids*, 2001. 15(8): p. 1075-7.
93. Liang, K.Y. and S.L. Zeger, Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986. 73: p. 13-22.
94. Lindsey, J., *Models for Repeated Measurements: 1999. Second Edition*, ed. O.S.S. Series: Oxford University Press
95. Dunkle, K.L., et al., New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet*, 2008. 371(9631): p. 2183-91.
96. Engsig, F.N., et al., Risk of high-level viraemia in HIV-infected patients on successful antiretroviral treatment for more than 6 months. *HIV Med*, 2010. 11(7): p. 457-61.
97. Peltzer, K. and S. Ramlagan, Safer sexual behaviours after 1 year of antiretroviral treatment in KwaZulu-Natal, South Africa: a prospective cohort study. *Sex Health*, 2010. 7(2): p. 135-41.
98. Wagner, G.J., et al., Depression in the Pathway of HIV Antiretroviral Effects on Sexual Risk Behavior Among Patients in Uganda. *AIDS Behav*, 2011: p. DOI: 10.1007/s10461-011-0051-7.
99. Sarna, A. and S. Kellerman, Access to antiretroviral therapy for adults and children with HIV infection in developing countries: Horizons studies, 2002-2008. *Public Health Rep*, 2010. 125(2): p. 305-15.

100. Peretti-Watel, P., et al., Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend*, 2006. 82 Suppl 1: p. S71-9.
101. Siegel, K., E.W. Schrimshaw, and H.M. Leks, Diminished sexual activity, interest, and feelings of attractiveness among HIV-infected women in two eras of the AIDS epidemic. *Arch Sex Behav*, 2006. 35(4): p. 437-49.
102. Deeks, S.G., et al., HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *Jama*, 1997. 277(2): p. 145-53.
103. Bonono, C.R., Comportement reproductif et désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH/sida au Cameroun: une approche qualitative [in French]. In: *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida-Evaluation de l'expérience Camerounaise* [in French]:French National Agency for Research on AIDS and Hepatitis. 2010: p. 215-260.
104. Marcellin, F., et al., Desire for a child among HIV-infected women receiving antiretroviral therapy in Cameroon: results from the national survey EVAL (ANRS 12-116). *AIDS Care*, 2010. 22(4): p. 441-51.
105. Baier, C.J. and B.R. Wright, If you love me, keep my commandments: A meta-analysis of the effect of religion on crime. *Journal of Research in Crime and Delinquency*, 2001. 38: p. 3-21.
106. Simons, L.G., R.L. Simons, and R.D. Conger, Identifying the mechanisms whereby family religiosity influences the probability of adolescent antisocial behavior. . *Journal of Comparative Family Studies*, 2004. 34(5): p. 547-563.
107. Sherkat, D.E. and C.G. Ellison, Recent developments and current controversies in the sociology of religion *Annual Review of Sociology*, 1999. 25: p. 363-394.
108. Zaleski, E.H. and K.M. Schiaffino, Religiosity and sexual risk-taking behavior during the transition to college. *Journal of Adolescence*, 2000. 23: p. 223-227.

109. Schroder, K.E., M.P. Carey, and P.A. Vanable, Methodological challenges in research on sexual risk behavior: II. Accuracy of self-reports. *Ann Behav Med*, 2003. 26(2): p. 104-23.
110. Preacher, K.J. and A.F. Hayes, Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav Res Methods*, 2008. 40(3): p. 879-91.
111. WHO, Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond 2006. Available: <http://www.who.int/hiv>, 2006. Accessed 19 February 2012
112. UNAIDS, Report on the global AIDS Epidemic. Available: , 2010. http://www.unaids.org/documents/20101123_globalreport_em.pdf. Accessed 2011 May 26.
113. Boyer, S., et al., Non-adherence to antiretroviral treatment and unplanned treatment interruption among people living with HIV/AIDS in Cameroon: Individual and healthcare supply-related factors. *Soc Sci Med*, 2011. 72(8): p. 1383-92.
114. Crepaz, N., T.A. Hart, and G. Marks, Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *Jama*, 2004. 292(2): p. 224-36.
115. Kalichman, S.C., et al., Sexual HIV transmission and antiretroviral therapy: a prospective cohort study of behavioral risk factors among men and women living with HIV/AIDS. *Ann Behav Med*, 2011. 42(1): p. 111-9.
116. Peltzer, K., E. Sikwane, and M. Majaja, Factors associated with short-course antiretroviral prophylaxis (dual therapy) adherence for PMTCT in Nkangala district, South Africa. *Acta Paediatr*, 2011. 100(9): p. 1253-7.
117. Namukwaya, Z., et al., The impact of maternal highly active antiretroviral therapy and short-course combination antiretrovirals for prevention of mother-to-child transmission on early infant infection rates at the Mulago national referral hospital in Kampala, Uganda, January 2007 to May 2009. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 56(1): p. 69-75.

118. Myer, L., et al., Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Med*, 2010. 7(2): p. e1000229.
119. Vernazza, P., et al., HIV-positive individuals without additional sexually transmitted diseases (STD) and on effective anti-retroviral therapy are sexually non-infectious. *Bulletin des médecins suisses*, 2008. : p. 89:5.
120. Wagner, G.J., et al., Depression in the Pathway of HIV Antiretroviral Effects on Sexual Risk Behavior Among Patients in Uganda. *AIDS Behav*, 2011. 16(7):p.1862-9.
121. Venkatesh, K.K., T.P. Flanigan, and K.H. Mayer, Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. *AIDS*, 2011. 25(16): p. 1939-49.
122. Boyer, S., et al., Performance of HIV care decentralization from the patient's perspective: health-related quality of life and perceived quality of services in Cameroon. *Health Policy Plan*, 2011. 27(4): p. 301-15.
123. Meresse, M., et al., Time patterns of adherence and long-term virological response to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. *Antivir Ther*, 2013. 18(1): p. 29-37.
124. Ndziessi, G., et al., Adherence as a Predictor of Sexual Behaviors in People Living with HIV/AIDS during the First Year of Antiretroviral Therapy in Rural Cameroon: Data from Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial. *PLoS One*, 2012. 7(6): p. e36118.
125. Hedeker, D., A mixed-effects multinomial logistic regression model. *Stat Med*, 2003. 22(9): p. 1433-46.
126. Carvalho FT. and Goncalves TR., Behavioral intervention to promote condom use among women living with HIV. *Cochrane Database Syst.Rev*, 2011. 9: p. CD007844.
127. Bogart, L.M., et al., Patterns and correlates of deliberate abstinence among men and women with HIV/AIDS. *Am J Public Health*, 2006. 96(6): p. 1078-84.

128. Ndziessi, G., et al., Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon –Data from the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 2012. DOI:10.1080/09540121.2012.701717.
129. Boyer, S., et al., Performance of HIV care decentralization from the patient's perspective: health-related quality of life and perceived quality of services in Cameroon. *Health Policy Plan*, 2011.
130. Rasson, S., et al., Decentralization of access to antiretroviral therapy in Cameroon: correlates of HIV physicians' knowledge in HIV care. *Antivir Ther*, 2011. 16(3): p. 423-8.
131. Walsh, A., et al., Task sharing in Zambia: HIV service scale-up compounds the human resource crisis. *BMC Health Serv Res*, 2010. 10: p. 272.
132. Comolet, T.M., R. Rakotomalala, and H. Rajaonariora, Factors determining compliance with tuberculosis treatment in an urban environment, Tamatave, Madagascar. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998. 2(11): p. 891-7.
133. Gebremariam, M.K., G.A. Bjune, and J.C. Frich, Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: a qualitative study. *BMC Public Health*, 2010. 10: p. 651.
134. El-Khatib, Z., et al., Adherence and virologic suppression during the first 24 weeks on antiretroviral therapy among women in Johannesburg, South Africa - a prospective cohort study. *BMC Public Health*, 2011. 11: p. 88.
135. Staehelin, C., et al., Longer term clinical and virological outcome of sub-Saharan African participants on antiretroviral treatment in the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012. 59(1): p. 79-85.
136. Matthews, L.T., et al., Antiretrovirals and safer conception for HIV-serodiscordant couples. *Curr Opin HIV AIDS*, 2012.

137. Abdool Karim, Q., et al., Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*, 2010. 329(5996): p. 1168-74.
138. Siegel, K. and E.W. Schrimshaw, Reasons for the adoption of celibacy among older men and women living with HIV/AIDS. *J Sex Res*, 2003. 40(2): p. 189-200.
139. Ncube, N.M., et al., Sexual risk behaviour among HIV-positive persons in Kumasi, Ghana. *Ghana Med J*, 2012. 46(1): p. 27-33.
140. Ndziessi, G., et al., Susceptibility to transmitting HIV after initiation of antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon Soumis le 27 juin 2012 à PLoS One. En cours de révision, 2012.
141. Jones, D.J., et al., Sexual risk reduction among Zambian couples. *SAHARA J*, 2009. 6(2): p. 69-75.
142. Ayiga, N., Rates and predictors of consistent condom-use by people living with HIV/AIDS on antiretroviral treatment in Uganda. *J Health Popul Nutr*, 2012. 30(3): p. 270-80.
143. Desgrées Du Loû, A., P. Msellati, and C. Welffens-Ekra, Colloque international Genre, population et développement en Afrique. UEPA/UAPS, INED, ENSEA, IFORD, 2001. Abidjan, 16-21 juillet 2001.
144. Langen, T.T., Gender power imbalance on women's capacity to negotiate self-protection against HIV/AIDS in Botswana and South Africa. *Afr Health Sci*, 2005. 5(3): p. 188-97.
145. Nsangou-Mbouemboue, M.M., Les comportements sexuels et reproductifs des femmes vivant sous antiretroviraux au Cameroun. Available http://www.memoireonline.com/06/12/5898/m_Les-comportements-sexuels-et-reproductifs-des-femmes-vivant-sous-antiretroviraux-au-Cameroun0.html accessed 2012 september 27, 2010.

146. Hightow-Weidman, L.B., et al., Patterns of HIV Disclosure and Condom Use Among HIV-Infected Young Racial/Ethnic Minority Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav*, 2012.
147. Wagner, G.J., et al., Depression in the Pathway of HIV Antiretroviral Effects on Sexual Risk Behavior Among Patients in Uganda. *AIDS Behav*, 2011.
148. Bajunirwe, F., et al., Adherence and treatment response among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in a rural government hospital in Southwestern Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2009. 8(2): p. 139-47.
149. Orrell, C., et al., Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2003. 17(9): p. 1369-75.
150. Monjok, E., et al., Adherence to antiretroviral therapy in Nigeria: an overview of research studies and implications for policy and practice. *HIV AIDS (Auckl)*, 2010. 2: p. 69-76.
151. Byakika-Tusiime, J., et al., Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+ Ugandan patients purchasing therapy. *Int J STD AIDS*, 2005. 16(1): p. 38-41.
152. Mbopi-Keou, F.X., L. Dempouo Djomassi, and F. Monebenimp, [Study of factors related to adherence to antiretroviral therapy among patients followed at HIV/AIDS Unit in the District Hospital of Dschang, Cameroon]. *Pan Afr Med J*, 2012. 12: p. 55.
153. Weiser, S., et al., Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34(3): p.281-8.
154. Connor, J., N. Rafter, and A. Rodgers, Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*, 2004. 82(12): p. 935-9.
155. Kipp, W., et al., Antiretroviral treatment for HIV in rural Uganda: two-year treatment outcomes of a prospective health centre/community-based and hospital-based cohort. *PLoS One*, 2012. 7(7): p. e40902.
156. Bouhnik, A.D., et al., Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005. 10(1): p. 53-61.

157. Trani, J.F., et al., Access to health care, reproductive health and disability: a large scale survey in Sierra Leone. *Soc Sci Med*, 2011. 73(10): p. 1477-89.
158. Guthrie, B.L., et al., Barriers to antiretroviral initiation in HIV-1-discordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 58(3): p. e87-93.
159. Moutel, G., L'annonce d'une maladie grave et la relation médecin-patient: Analyse des enjeux, pistes de réflexions et éléments de réponse. Available: [http://infodoc.inserm.fr/ethique/ethique.nsf/0/66ec0b411d0c4601c125673700595904/\\$FILE/I%20et%20II.pdf](http://infodoc.inserm.fr/ethique/ethique.nsf/0/66ec0b411d0c4601c125673700595904/$FILE/I%20et%20II.pdf), 2002. Accessed 2012 october 9.
160. Wilson, C., et al., Patient access to healthcare services and optimisation of self-management for ethnic minority populations living with diabetes: a systematic review. *Health Soc Care Community*, 2012. 20(1): p. 1-19.
161. De Geydnt, W., Managing the quality of health care in developing countries. Washington, D.C., Banque mondiale <http://elibrary.worldbank.org/content>. Accessed 2012 September 27, 1995.
162. Kwan, M., When the client is the king. *Planned Parenthood Challenges*, 1994.2:p.37-39.
163. Williams, T. and J. Schutt-Aine, Meeting the needs : Client satisfaction studies : a simple, inexpensive way to measure quality *Forum*, 1995. 11 (1): p. 22-24.
164. Le Bris, A., et al., Evaluation de l'éducation thérapeutique des patients séropositifs pour le VIH au Centre hospitalier d'Argenteuil. *Journal de Pharmacie Clinique*. Volume 28, Numéro 3, 141-9, juillet-août-septembre 2009, Article original 2009. 28(3): p. 141-9.
165. Erhabor, O., C.I. Akani, and C.E. Eyindah, Reproductive health options among HIV-infected persons in the low-income Niger Delta of Nigeria. *HIV AIDS (Auckl)*, 2012. 4: p. 29-35.
166. Nglazi, M.D., et al., Changes in programmatic outcomes during 7 years of scale-up at a community-based antiretroviral treatment service in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 56(1): p. e1-8.

167. Pere, H., et al., Virological response and resistance profiles after 24 months of first-line antiretroviral treatment in adults living in Bangui, Central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012. 28(4): p. 315-23.
168. Bonnenfant, Y.T., M.J. Hindin, and D. Gillespie, HIV diagnosis and sexual risk behavior intentions among couple VCT clients in Ethiopia. *AIDS Care*, 2012. 24(9): p. 1078-86.
169. Braunstein, S.L., et al., HIV diagnosis, linkage to HIV care, and HIV risk behaviors among newly diagnosed HIV-positive female sex workers in Kigali, Rwanda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 57(4): p. e70-6.
170. Arthur, G., et al., Behaviour change in clients of health centre-based voluntary HIV counselling and testing services in Kenya. *Sex Transm Infect*, 2007. 83(7): p. 541-6.
171. Venkatesh, K.K., M.N. Lurie, and K.H. Mayer, How HIV treatment could result in effective prevention. *Future Virol*, 2010. 5(4): p. 405-415.
172. Ventelou, B., et al., The macroeconomic consequences of renouncing to universal access to antiretroviral treatment for HIV in Africa: a micro-simulation model. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e34101.
173. UNAIDS, Impact de la crise financière et économique mondiale sur la riposte au sida. Available: <http://www.unaids.org>. Accessed 16 August 2012, 2009.
174. UN, United Nations-Political Declaration on HIV/AIDS: Intensifying our Efforts to Eliminate HIV/AIDS'. Available: <http://www.un.org/Docs/journal>. Accessed 2012 August 25, 2011.
175. ONUSIDA, Ensemble nous mettrons fin au Sida. Available: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2012/20120718_togetherwewillendaids_fr.pdf Accessed 2012 October 16, 2011.
176. Sulzbach, S., S. De, and W. Wang, The private sector role in HIV/AIDS in the context of an expanded global response: expenditure trends in five sub-Saharan African countries. *Health Policy Plan*, 2012. 26 Suppl 1: p. i72-84.

177. Lead, B., J.E. Paluzzi, and P. Munderi, Task force on HIV/AIDS, Malaria, TB and acces to essential medecines. Available: <http://www.unmillenniumproject.org>. Accessed 2012 October 17, 2005.
178. OMC, Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce. Available: http://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/t_agm0_f.htm Accessed 2012 October 16, 1994.
179. Coriat, B. and F. Orsi, Brevets Pharmaceutiques, Génériques et Santé Publique: Le cas de l'accès aux traitements Antirétroviraux. Available: http://www.univ-paris13.fr/cepn/IMG/pdf/coriat_or_si_rep.pdf Accessed 2012 October 16, 2003.
180. Drahoswith, P. and J. Braithwaite, Information Feudalism: Who Owns the Knowledge Economy? . New York: New Press, 2003: p. 253.
181. Scherer, F., A Note on Global Welfare in Pharmaceutical Patenting. *The World Economy* 2004. 27(7) p. 1127-1142.
182. Babovic, S. and K.M. Wasan, Impact of the trade-related aspects of intellectual property rights (TRIPS) agreement on India as a supplier of generic antiretrovirals. *J Pharm Sci*, 2011. 100(3): p. 816-21.
183. Auvert, B., et al., Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*, 2005. 2(11): p. e298.
184. Bailey, R.C., et al., Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9562): p. 643-56.

185. Gray, R.H., et al., Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*, 2007. 369(9562): p. 657-66.
186. Hallett, T.B., et al., Will circumcision provide even more protection from HIV to women and men? New estimates of the population impact of circumcision interventions. *Sex Transm Infect*, 2011. 87(2): p. 88-93.
187. Siegfried, N., et al., Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD003362.
188. Auvert, B., et al., Effect of the Orange Farm (South Africa) male circumcision roll-out (ANRS-12126) on the spread of HIV. Available: <http://pag.ias2011.org/Abstracts>. Accessed 2012 October 16, 2011. Abstract numéro WELBC02. IAS 2011 Rome Italie.
189. Uthman, O.A., et al., Economic evaluations of adult male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS One*, 2010. 5(3): p. e9628.
190. Kahn, J.G., E. Marseille, and B. Auvert, Cost-effectiveness of male circumcision for HIV prevention in a South African setting. *PLoS Med*, 2006. 3(12): p. e517.
191. Westercamp, N. and R.C. Bailey, Acceptability of male circumcision for prevention of HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: a review. *AIDS Behav*, 2007. 11(3): p. 341-55.
192. Andersson, N. and A. Cockcroft, Male circumcision, attitudes to HIV prevention and HIV status: a cross-sectional study in Botswana, Namibia and Swaziland. *AIDS Care*, 2012. 24(3): p. 301-9.
193. Baeten, J.M., et al., Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*, 2012. 367(5): p. 399-410.
194. Thigpen, M.C., et al., Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*, 2012. 367(5): p. 423-34.
195. Ordóñez, C.E., C. Vincent, and C. Marconi, Understanding HIV Risk Behavior from a Sociocultural Perspective. *J AIDS Clinic Res* 2012. 3:e108. doi:10.4172/2155-6113.1000e108.

196. Davidoff-Gore, A., N. Luke, and S. Wawire, Dimensions of poverty and inconsistent condom use among youth in urban Kenya. *AIDS Care*, 2011. 23(10): p. 1282-90.
197. Andersson, N., A. Cockcroft, and B. Shea, Gender-based violence and HIV: relevance for HIV prevention in hyperendemic countries of southern Africa. *AIDS*, 2008. 22 Suppl 4: p. S73-86.
198. Olagbuji, B.N., et al., Spousal disclosure of HIV serostatus among women attending antenatal care in urban Nigeria. *J Obstet Gynaecol*, 2011. 31(6): p. 486-8.
199. Gilbert, L. and L. Walker, 'My biggest fear was that people would reject me once they knew my status...': stigma as experienced by patients in an HIV/AIDS clinic in Johannesburg, South Africa. *Health Soc Care Community*, 2010. 18(2): p. 139-46.
200. Salami, A.K., et al., Status Disclosure among People Living With Hiv/Aids in Ilorin, Nigeria. *West Afr J Med*, 2011. 30(5): p. 359-63.
201. Wringe, A., et al., Doubts, denial and divine intervention: understanding delayed attendance and poor retention rates at a HIV treatment programme in rural Tanzania. *AIDS Care*, 2009. 21(5): p. 632-7.
202. Boyer, S., et al., Scaling up access to antiretroviral treatment for HIV infection: the impact of decentralization of healthcare delivery in Cameroon. *AIDS*, 2010. 24 Suppl 1: p. S5-15.
203. Spira, A., et al., Cross-National Comparisons of Sexual Behavior Surveys-Methodological Difficulties and Lessons for Prevention. *Am J Public Health*, 1988. 88(5): p. 730-1.
204. Randolph, M.E., et al., Sexual pleasure and condom use. *Arch Sex Behav*, 2007. 36(6): p. 844-8.
205. Sarna, A., et al., Sexual behavior of HIV-positive adults not accessing HIV treatment in Mombasa, Kenya: Defining their prevention needs. *AIDS Res Ther*, 2012. 9: p. 9.

Tirés à part des articles

This article was downloaded by: [Maria Patrizia Carrieri]

On: 10 July 2012, At: 07:11

Publisher: Routledge

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/caic20>

Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon - Data from the STRATALL ANRS 12110/ ESTHER trial

Gilbert Ndziessi^{a b c}, Julien Cohen^{a b c}, Charles Kouanfack^d, Sylvie Boyer^{a b c}, Jean-Paul Moatti^{a b c}, Fabienne Marcellin^{a b c}, Christian Laurent^e, Bruno Spire^{a b c}, Eric Delaporte^{e f}, Maria Patrizia Carrieri^{a b c} & for ANRS 12110/ESTHER Study Group

^a INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France

^b Aix Marseille Université, IRD, UMR-S912, Marseille, France

^c Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur (ORS PACA), Marseille, France

^d Central Hospital, Yaoundé, Cameroon

^e Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, Montpellier, France

^f Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France

Version of record first published: 09 Jul 2012

To cite this article: Gilbert Ndziessi, Julien Cohen, Charles Kouanfack, Sylvie Boyer, Jean-Paul Moatti, Fabienne Marcellin, Christian Laurent, Bruno Spire, Eric Delaporte, Maria Patrizia Carrieri & for ANRS 12110/ESTHER Study Group (2012): Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon - Data from the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial, *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, DOI:10.1080/09540121.2012.701717

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2012.701717>



PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae, and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand, or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Changes in sexual activity and risk behaviors among PLWHA initiating ART in rural district hospitals in Cameroon – Data from the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial

Gilbert Ndziessi^{a,b,c}, Julien Cohen^{a,b,c}, Charles Kouanfack^d, Sylvie Boyer^{a,b,c}, Jean-Paul Moatti^{a,b,c}, Fabienne Marcellin^{a,b,c}, Christian Laurent^e, Bruno Spire^{a,b,c}, Eric Delaporte^{e,f}, Maria Patrizia Carrieri^{a,b,c,*} for ANRS 12110/ESTHER Study Group

^aINSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France; ^bAix Marseille Université, IRD, UMR-S912, Marseille, France; ^cObservatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur (ORS PACA), Marseille, France; ^dCentral Hospital, Yaoundé, Cameroon; ^eInstitut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, Montpellier, France; ^fDepartment of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France

(Received 3 August 2011; final version received 6 June 2012)

The continued scaling-up of antiretroviral therapy (ART) in Sub-Saharan Africa provides an opportunity to further study its impact on sexual behaviors among people living with HIV/AIDS (PLWHA). We explored time trend and correlates of sexual activity among PLWHA initiating ART in Cameroon and compared sexual risk behaviors between patients sexually active before and after initiating ART and those resuming sexual activity after ART initiation. Analyses were based on longitudinal data collected within the randomized trial ($n = 459$) conducted in nine rural district hospitals in Cameroon. Sexual activity was defined as reporting at least one sexual partner during the previous 3 months. Inconsistent condom use (ICU) was defined as reporting to have “never,” “sometimes,” or “nearly always” used condoms at least once with a partner(s) either HIV-negative or of unknown HIV status during the same period. Mc Nemar tests were used to assess time trend, while mixed-effect logistic regressions were conducted to analyze the effect of time since ART initiation on sexual activity. The proportion of sexually active patients significantly increased over time: from 31.8% at baseline to 40.2 and 47.1% after 6 and 12 months of ART, respectively ($p = 0.001$), to 55.9% after 24 months ($p = 0.02$). After adjustment for behavioral and psychosocial factors, time since ART initiation was independently associated with reporting sexual activity (AOR [95% CI] = 1.30 [1.17–1.46] per 6-month increase, $p = 0.001$). ICU was more frequent among patients sexually active both before and after ART initiation than among those who resumed sexual activity after ART initiation (82 vs. 59%, $p < 0.001$). To conclude, while ART initiation fosters resumption of sexual activity in patients who are inactive before starting treatment; unsafe sexual behaviors remain less frequent in this population than in patients who are already sexually active before starting ART. Risk reduction programs should be reinforced among PLWHA in the context of ART scaling-up.

Keywords: HIV/AIDS; antiretroviral therapy; sexual activity; sexual risk behaviors; Sub-Saharan Africa; Cameroon

Introduction

Despite a dramatic increase in access to antiretroviral therapy (ART) in Sub-Saharan Africa during the last 10 years, it remains the region most severely affected in the world by the HIV epidemic. With approximately 1.9 million new infections in 2010, the total number of people living with HIV/AIDS (PLWHA) reached 22.9 million the same year and only 49% of people eligible for ART had access to treatment (ONUSIDA, 2011). Scientific evidence suggests that sexual exposure represents the region's major mode of HIV transmission and that most new infections occur in married and cohabiting couples (Dunkle et al., 2008).

The recent introduction of ART has considerably strengthened the fight against the disease especially

with the development of new treatment-based prevention strategies. Strong evidence now exists that early HIV diagnosis followed by immediate treatment, irrespective of individuals' clinical or immunological status, can dramatically reduce and even suppress HIV transmission when plasma viral load remains undetectable (Cohen et al., 2011; Granich et al., 2009). However, as the probability of HIV sexual transmission depends on the level of viremia – which varies, especially according to levels of adherence (Vernazza, Hirschel, Bernasconi, & Flepp, 2008) – condom use remains a key tool in preventing HIV transmission (Engsig et al., 2010).

In this context, there is an urgent need for adjusting and combining the different existing

*Corresponding author. Email: pmcarrieri@aol.com

A complete list of the members of the ANRS 12110/ESTHER Study Group appears at the end of the article.

prevention strategies to prevent HIV sexual transmission and thereby curb the course of the epidemic in Sub-Saharan Africa. Greater understanding of sexual activity among PLWHA in the context of ART scaling-up is, therefore, essential to develop effective positive prevention interventions.

Many studies focusing on the subject have suggested that unsafe sexual behaviors remain frequent among ART-treated PLWHA (Apondi et al., 2011; Bateganya et al., 2005; Bunnell et al., 2006; Dia et al., 2010; Diabate, Alary, & Koffi, 2008; Moatti et al., 2003; Peltzer & Ramlagan, 2010; Protopopescu et al., 2010; Sarna & Kellerman, 2010; Wagner, Ghosh-Dastidar, Holloway, Kityo, & Mugenyi, 2011). However, few published studies have investigated the time trend and correlates of sexual activity after ART initiation and none has assessed whether resumption of sexual activity is associated with an increase in sexual risk behaviors. To our knowledge, only two prospective quantitative studies have been conducted on sexual activity among PLWHA after at least one year of ART in Sub-Saharan Africa countries. In the first, conducted in Uganda among 928 PLWHA, the authors reported that sexual activity increased from 28% at baseline to 41% after 36 months of ART and identified age, marital status and lifetime number of sexual partners as correlates of sexual activity at 36 months (Apondi et al., 2011). The second study, carried out in Mozambique among 277 PLWHA, showed that the proportion of sexually active patients increased from 48 to 64% 12 months after ART initiation (Pearson et al., 2011).

Data from the longitudinal STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial conducted in Cameroon among 459 adult PLWHA initiating ART enabled us to explore in depth sexual activity over the first 24 months of ART with a view to informing future prevention strategies based on behavior changes. This study, therefore, aimed at (1) investigating the time trend and factors associated with reporting sexual activity; (2) comparing sexual risk behaviors between PLWHA sexually active before and after ART initiation and those resuming sexual activity after starting treatment.

Methods

Study design

A longitudinal collection of psychosocial and behavioral data was nested within the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial conducted in nine rural district hospitals of the Centre region of Cameroon. From May 2006 to January 2008, 459 HIV-infected adults starting ART were randomized to be followed-up for

24 months either using a “public health approach” (WHO, 2006) based on clinical monitoring alone ($n = 221$) or the “standard biomedical approach” based on clinical and laboratory monitoring (assessment of viral load and CD4 count) ($n = 238$). The detailed methodology and main results of the STRATALL trial are reported elsewhere (Laurent et al., 2011).

After providing informed consent, patients answered a face-to-face questionnaire at enrolment (Month 0, (M0) i.e., date of ART initiation) and then at Month 6 (M6), Month 12 (M12), and Month 24 (M24). The questionnaire – administered by community health workers trained by the research team – collected sociodemographic, psychosocial, and behavioral data. Patients also received counseling on adherence to ART and prevention of HIV transmission at enrolment and during follow-up. Clinical data collected for analysis included CD4 count (assessed by Facscount equipment) and HIV clinical stage.

The study protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the institutional Ethics Committee of the *Institut de Recherche pour le Développement* (France).

Variables

Patients were asked about their sexual behaviors during the previous 3 months, including number of sexual partners, frequency of sexual relationships, main and casual partners' HIV status, and condom use, which were assessed separately for the main and for casual sexual partners using a four-level scale: “never,” “sometimes,” “nearly always,” or “always”. Inconsistent condom use (ICU) was defined at each follow-up visit as reporting to have “never,” “sometimes,” or “nearly always” used condoms with partners either HIV-negative or of unknown HIV status in the three previous months. Variables tested for their association with sexual activity were classified into the following three categories:

- (1) sociodemographic and economic characteristics including age, gender, matrimonial status, educational level, perceived social level (assessed using a 10-point visual scale, higher scores denoting a better perceived social situation (Singh-Manoux, Marmot, & Adler, 2005), PLWHA association membership, the place of religion in one's life (“very important” or “important” vs. “not very important” or “not at all important”), and binge drinking (defined as consuming three large bottles of beer and/or six glasses of other

- alcohol drinks or more on one occasion (Peretti-Watel, Spire, Lert, & Obadia, 2006)).
- (2) family life and parenthood-related characteristics including having children and desire to have a/another child.
 - (3) clinical and psychosocial characteristics, including time since ART initiation, CD4 count, WHO clinical stage and depressive symptoms assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) – “having depressive symptoms” being defined as obtaining a CES-D score >16 (on a scale from 0 to 60) (Radloff, 1977).

Patient outcomes

Sexual activity was defined at each follow-up visit as reporting to have had at least one sexual partner during the previous 3 months.

Statistical analyses

Sexual activity

Patients reporting sexual activity were classified into two groups according to their partner's HIV status (HIV-positive vs. HIV-negative or unknown). Changes in sexual activity during follow-up were evaluated using Mc Nemar tests for each of these two groups. Mixed-effect logistic regressions were conducted to estimate the effect of time since ART initiation on patients' sexual activity while accounting for other possible predictors. Given that reporting sexual activity during the first 24 months of ART was not significantly associated with the monitoring strategies (public health approach vs. standard biomedical approach) in univariate analysis, both arms of the trial were pooled. Variables with a p -value lower than 0.20 in univariate analysis were considered eligible for multivariate analysis. The final multivariate model was obtained using a backward stepwise procedure based on the log-likelihood ratio test to eliminate nonsignificant variables ($p > 0.05$) from the initial model.

Sexual risk behaviors after ART initiation

Using Mc Nemar tests, we separately described time trend of ICU for patients sexually active before and after ART initiation (group 1) and for those patients sexually inactive before ART initiation who resumed sexual activity after starting treatment (group 2). We then compared the proportion of ICU between these two groups at M6, M12, and M24 as well as the overall frequency of ICU during the follow-up

period, calculated as the ratio of the number of visits where patients reported ICU to the total number of visits. It should be noted, however, that we did not assess ICU according to partner type (main or casual), nor according to partner's HIV status (HIV-negative or unknown) as we found similar effects of time since ART initiation in both of these subpopulations (results available on request). Finally, Chi-square and Mann–Whitney tests (for categorical and continuous variables, respectively) were performed to compare sociodemographic characteristics of patients between groups 1 and 2. Significance threshold was fixed at $\alpha = 0.05$ in all tests. Statistical analyses were performed using the SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) and Intercooled Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA) software packages.

Results

Study population

Among the 459 patients enrolled in the trial, 38 were lost-to-follow up and 76 died during follow-up.

Data on sexual behaviors were available for 1371 visits (including 413 M0, 341 M6, 316 M12, and 301 M24), corresponding to 447 patients (study population).

Characteristics of the study population at enrolment

Seventy percent of patients in the study population were women, median age [interquartile range, IQR] was 36 [30–44] years, 20% of patients were married, 79% had children, and 9% reported the desire to have a/another child. Socioeconomic status of the study population was low, with 47% of patients having no education at all or only a primary school educational level and 39% perceiving their social class as low. Median [IQR] CD4 count was 183 [89–342] cells per mm^3 , 25% of patients were at WHO clinical stage IV and 64% reported depressive symptoms.

Time trend in sexual activity

Overall 277 patients (62% of the study population) reported being sexually active during follow-up. Figure 1 illustrates the changes in sexual activity during follow-up for the whole study population and according to partner HIV status (HIV-positive vs. HIV-negative or unknown).

During follow-up, the percentage of patients reporting sexual activity, irrespective of their partner's HIV status significantly increased over time: from 31.7% (131/413) at M0 to 40% (137/341) at M6 ($p = 0.02$), 47.1% (147/316) at M12 ($p = 0.001$), and

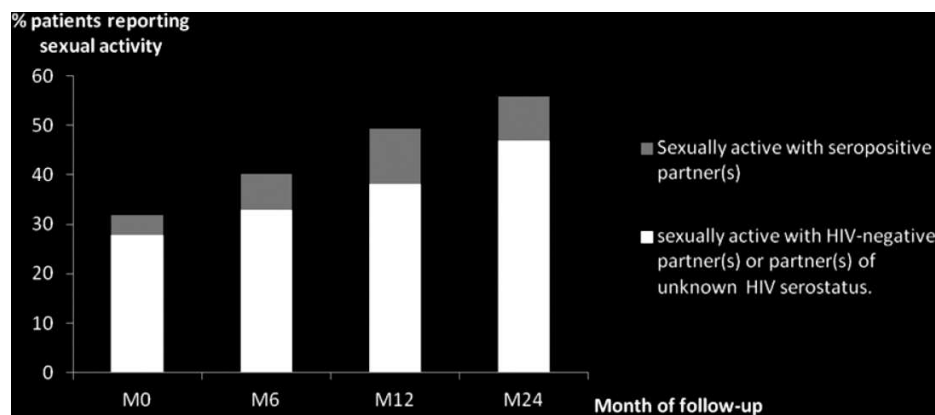


Figure 1. Changes in sexual activity during the 24 first months of ART among PLWHA enrolled in the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial ($n = 447$ patients).

finally 55.9% (166/301) at M24 ($p = 0.02$). We observed similar trends for HIV-positive partners and for HIV-negative or unknown HIV status partners.

Effect of time since ART initiation on sexual activity

In the univariate analyses (Table 1), time since ART initiation was significantly associated with reporting sexual activity, with an odds ratio (OR) [95% confidence interval, CI] of 1.44[1.30–1.60] per six-month increase ($p < 0.001$). The other clinical factor associated with sexual activity was higher CD4 count. Furthermore, univariate analyses also identified the following sociodemographic factors as being correlates of reporting sexual activity: male gender, younger age, being married, desire for a/another child, good perceived social level, and considering religion as not at all or not very important. Finally, patients reporting binge drinking and those without depressive symptoms were also significantly more likely to report sexual activity than the others.

All the factors cited above were confirmed as independent predictors of sexual activity after multiple adjustment (Table 1), with the exception of gender and CD4 count. In addition, using the same adjustment variables, we found a significant relationship between CD4 count and sexual activity when the variable “time since ART initiation” was removed from the multivariate model (AOR [95% CI] = 1.11[1.03–1.19] per 100 unit increase; $p = 0.008$, results not shown).

Time trend in sexual risk behaviors after ART initiation

Inconsistent condom use was investigated among the 202 patients (45%) who reported at least once during

the follow-up that they had sex with HIV-negative or unknown HIV status partner(s).

Among these patients, 79 (39%) had been sexually active before ART initiation (group 1) while the remaining 123 (61%) were sexually inactive at this time (group 2). Figure 2 shows that in group 1, the proportion of patients reporting ICU significantly decreased after 6 months of ART, from 56/79 (71%) at M0 to 30/79 (38%) at M6 ($p < 10^{-3}$), and remained relatively stable thereafter (from 30/79 (38%) at M6 to 39/79 (49%) at M24 ($p = 0.14$). Conversely, the proportion of patients reporting ICU in group 2 increased from M6 to M24, from 20/123 (16%) to 43/123 (35%) ($p = 0.0007$). However, the proportion of patients reporting ICU was persistently higher in group 1 than in group 2 during follow-up (38 vs. 16% at M6, $p < 10^{-3}$; 41 vs. 26% at M12, $p = 0.03$ and 49 vs. 35% at M24, $p = 0.04$). Similarly, the overall proportion of ICU during the treatment period was significantly higher in group 1 than in group 2 (82 vs. 59%; $p < 0.001$). Regarding the comparison of patient characteristics between the two groups at enrolment, we observed that those in group 1 had a significantly higher median CD4 count than their group 2 counterparts (254 vs. 170 cells per mm^3 ; $p = 0.001$). Furthermore, a higher proportion of patients in group 1 was married (29 vs. 11%, $p = 0.001$) and reported binge drinking (23 vs. 11%, $p = 0.03$). In addition, the percentage of patients reporting casual partnerships during follow-up was higher in group 1 than in group 2 (47 vs. 26%, $p = 0.002$).

Discussion

This study examined sexual behaviors over the first two years of ART among HIV-infected patients followed-up in nine rural district hospitals of the Centre region in Cameroon. Consistent with other

Table 1. Effect of time since ART initiation on sexual activity among PLWHA enrolled in the STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial.

Variables	Number of visits (%) or median [IQR]	Number of patients	OR	95%CI	p-Value	AOR	95%CI	p-Value
<i>Sociodemographic characteristics</i>								
Age in years ^a	37 [31–45]	–	0.69	0.56–0.85	< 10 ^{−3} *	0.55	0.45–0.69	< 10 ^{−3}
Male gender	384 (28)	133	1.72	1.08–2.78	0.02			
Married	278 (20)	117	3.35	2.11–5.31	< 10 ^{−3}	4.41	2.70–7.20	< 10 ^{−3}
Educational level ≥ secondary school	686 (50)	218	1.65	1.06–2.56	0.02			
Social class perceived as low	459 (33)	209	0.42	0.29–0.62	< 10 ^{−3}	0.61	0.42–0.90	0.01
Being a member of a PLWHA association	237 (17)	143	1.37	0.89–2.09	0.15			
Religion having an important or very important place in life	818 (60)	262	0.40	0.26–0.62	< 10 ^{−3}	0.46	0.31–0.70	< 10 ^{−3}
Binge drinking ^b	177 (13)	113	2.98	1.83–4.85	< 10 ^{−3}	3.27	1.96–5.46	< 10 ^{−3}
<i>Family life and parenthood-related characteristics</i>								
Desire to have a (another) child	202 (15)	122	3.91	2.44–6.27	< 10 ^{−3}	2.49	1.53–4.03	< 10 ^{−3}
Already having children	1122 (82)	380	1.37	0.89–2.09	0.15			
<i>Clinical and HIV-related characteristics</i>								
Time since ART initiation ^c	6 [0–12]	–	1.44	1.30–1.60	< 10 ^{−3}	1.30	1.17–1.46	< 10 ^{−3}
Standard biomedical approach	696 (51)	225	1.03	0.68–1.56	0.89			
Depressive symptoms ^d	610 (46)	345	0.36	0.25–0.50	< 10 ^{−3}	0.52	0.37–0.74	< 10 ^{−3}
CD4 count/mm ³ ^e	329 [194–514]	–	1.20	1.11–1.29	< 10 ^{−3}			
WHO clinical stage IV	355 (26)	123	0.95	0.58–1.55	0.83			

Univariate and multivariate mixed-effect logistic regression analyses ($N = 447$; 1371 visits; 24-month follow-up).

OR, crude odds ratio; AOR, adjusted odds ratio.

^aOR per 10-year increase, ^bconsumption of three large bottles and/or six glasses of alcohol or more on any one occasion, ^cOR per six-month increase, ^dDefined as CES-D score > 16, ^eOR per 100-point increase.

studies (Apondi et al., 2011; Pearson et al., 2011), our results showed a significant increase in the proportion of sexually active patients over time: from approximately one in three patients at treatment initiation to more than one in two patients after two years of ART. Resumption of sexual activity after ART initiation may be explained by poor health status before treatment initiation aggravated by the negative psychological effects of HIV infection on sexuality, which is often reported among PLWHA (Siegel, Schrimshaw, & Lekas, 2006). This is suggested by the linear association found between sexual activity and time since ART initiation, which reflects a significant improvement in patients' health status over time. This suggestion is further confirmed by the significant effect of CD4 cells count on sexual activity observed after removing the variable "time since ART initiation" from the multivariate model. Restoration of the immune system has indeed been shown to be associated with quality of life improve-

ment (Deeks, Smith, Holodniy, & Kahn, 1997; Dukers et al., 2001) which may in turn result in fewer difficulties related to sexuality, including loss of sexual interest, diminished sense of sexual attractiveness after becoming aware of positive status, anxiety about HIV transmission and loss of freedom and spontaneity during sex (Siegel et al., 2006). The significant association between sexual activity and depressive symptoms, even after adjustment for time since ART initiation, highlights the deleterious effect of depressive symptoms on sexual activity among HIV-infected patients, something which cannot be resolved only by administering ART.

Consistent with other studies (Bonono, 2010; Marcellin et al., 2010), the desire for children was among the most important predictors of sexual activity.

The study findings also highlighted the importance of religion in one's life as another independent predictor of patient sexual activity. This may be

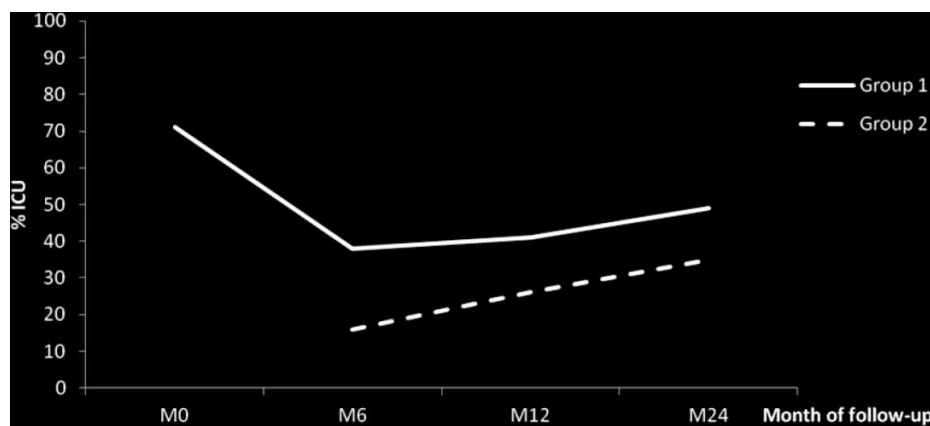


Figure 2. Changes in the proportions of PLWHA reporting inconsistent condom use (ICU) during follow-up in the STRATALL ANRS 12,110-ESTHER trial – Group 1: individuals reporting sexual activity before and after ART initiation ($n = 79$); Group 2: individuals sexually inactive at M0 and resuming sexual activity after ART initiation ($n = 123$).

explained from a social control perspective, which posits that people and institutions – such as families, peers, communities, and organized religions – promote conventional behaviors that use social control to ensure members adapt to group norms and values (Baier & Wright, 2001; Sherkat & Ellison, 1999; Simons, Simons, & Conger, 2004). In this case, religious norms and values (in parallel with the low acceptance of condoms in some religions) can strengthen individual decision-making or mutual agreement between partners not to resume sexual activity in order not to risk HIV infection or reinfection (Zaleski & Schiaffino, 2000).

In addition to identifying the determinants of sexual activity, this study also provides interesting results on time trend in condom use among sexually active patients after ART initiation. Despite high levels of ICU before treatment initiation, we observed a reduction of ICU during follow-up, something already shown by previous studies among PLWHA (Apondi et al., 2011; Dia et al., 2010; Diabate et al., 2008; Moatti et al., 2003; Pearson et al., 2011). Furthermore, results highlighted that the proportion of ICU was consistently higher among patients who were sexually active before and after ART initiation (group 1) than among those who resumed sexual activity after ART initiation (group 2). These findings tend to suggest that patients in group 2 were more adverse to risk (something we were, however, unable to measure directly) than those in group 1. Besides, the comparison of individual characteristics between the two groups showed a higher proportion of patients reporting binge drinking or casual partnerships in group 1.

Despite these interesting results, the study is limited by the fact that sexual behaviors were assessed using self-reports which may be affected by social

desirability bias (Schroder, Carey, & Venable, 2003). Nevertheless, the community health workers who conducted patient interviews were specifically trained to use nonjudgmental approaches in order to minimize such biases. In addition, the use of binary dependant variables limits the effect of underreporting-related bias on the multivariate model results.

Furthermore, the magnitude of potential underreporting in unsafe sexual behaviors may have changed during follow-up due to the repetition of preventive messages. Finally, it should also be recognized that social desirability bias is encountered by all research assessing sexual behaviors. This study is also limited by the absence of in-depth analysis of the interrelationships between the desire for a child, ICU, and ART initiation. For instance, we may hypothesize that the desire to have a child is a driving force behind the resumption of unprotected sex, which may in turn lead to a weak association between ART initiation and ICU. This hypothesis may be verified using the statistical method presented by Preacher and Hayes (2008) for assessing and comparing mediators in a multivariate model. However, the identification of the determinants of ICU was beyond the objectives of this study, and will be explored in further research in the near future.

Conclusion

In conclusion, this study highlights not only how ART initiation fosters the resumption of sexual activity in PLWHA previously sexually inactive in rural areas in Cameroon, but also shows that unsafe sexual behaviors remain less frequent in this population than in patients who are already sexually active before starting ART. While further research is needed to evaluate long-term changes in sexual behaviors

after ART initiation in poor-resource settings, our data can be used to promote ART scale-up programs for PLWHA in Africa, and confirm the need to reinforce promotion of HIV prevention strategies in this population.

Acknowledgements

The STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial was funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) and the French GIP ESTHER (*Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau*). The Cameroonian Ministry of Public Health supported the project's implementation. The authors would like to thank the participating hospitals and their medical teams for their strong involvement in the project, as well as all participating patients. Finally, the authors would like to thank Jude Sweeney for the English revision and editing of the manuscript.

The Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group
M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central Hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J.-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M.G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M.P. Carrieri, F. Marcellin, J.-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S.-C. Abega, C.-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetse Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, H.D. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J.-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kouna, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuenco, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. MOUNG, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M.-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, E.B. Ngock, N. Obam (District Hospital, Mfou, Cameroon); A.M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J.J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo

(District Hospital, Monatélé, Cameroon); B. Akono, A.L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F.X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D.R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadena, Ntcham (District Hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A.A. Bonongnaba, E. Foaleng, R.M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S.A. Ngono, D. Ngono Menounga, S.S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District Hospital, Ndikinimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewolo, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadena, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District Hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S.O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District Hospital, Sa'a, Cameroon).

Authors' contributions

Gilbert Ndziessi performed the statistical analyses (in collaboration with Julien Cohen), managed the literature searches, and wrote the original draft of the manuscript.

Sylvie Boyer contributed to the design of the study, to the data collection and to the interpretation of results. She also participated both in the writing of the original draft of the manuscript and in the revision of its final version.

Charles Kouanfack, Eric Delaporte, Christian Laurent, and Jean-Paul Moatti contributed to the design of the study, supervised the implementation of the cohort study, and revised the final version of the manuscript.

Julien Cohen performed the statistical analyses and revised the methods section of the manuscript.

Fabienne Marcellin participated in the interpretation of results and contributed to the writing of the manuscript.

Bruno Spire contributed to the design of the study, the interpretation of results, and the revision of the manuscript.

Maria Patrizia Carrieri coordinated and supervised the data analysis strategy and the involvement of the authors in the study. She also participated in the revision of the manuscript. All the authors approved the final version of the manuscript before submission.

Funding

The cohort study was funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) and the French GIP ESTHER (*Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En*

Réseau). The funding agencies did not participate in the study's implementation or in the preparation of this manuscript.

References

- Apondi, R., Bunnell, R., Ekwaru, J.P., Moore, D., Bechange, S., Khana, K., ... Mermin, J. (2011). Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 Year follow-up. *AIDS*, 25(10), 1317–1327.
- Baier, C.J., & Wright, B.R. (2001). If you love me, keep my commandments: A meta-analysis of the effect of religion on crime. *Journal of Research in Crime and Delinquency*, 38, 3–21.
- Bateganya, M., Colfax, G., Shafer, L.A., Kityo, C., Mugenyi, P., Serwadda, D., ... Bangsberg, D. (2005). Antiretroviral therapy and sexual behavior: A comparative study between antiretroviral-naïve and-experienced patients at an urban HIV/AIDS care and research center in Kampala, Uganda. *AIDS Patient Care STDS*, 19(11), 760–768.
- Bonono, C.R. (2010). Comportement reproductif et désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH/sida au Cameroun: Une approche qualitative [in French] [Reproductive behavior and desire of child among women living with HIV/AIDS in Cameroon]. In: Accès décentralisé au traitement du VIH/sida-Evaluation de l'expérience Camerounaise [in French]: French National Agency for Research on AIDS and Hepatitis. 215–260.
- Bunnell, R., Ekwaru, J.P., Solberg, P., Wamai, N., Bikaako-Kajura, W., Were, W., ... Mermin, J. (2006). Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*, 20(1), 85–92.
- Cohen, M.S., Chen, Y.Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M.C., Kumarasamy, N., ... Fleming T.R. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(6), 493–505.
- Deeks, S.G., Smith, M., Holodniy, M., & Kahn, J.O. (1997). HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *Journal of the American Medical Association*, 277(2), 145–153.
- Dia, A., Marcellin, F., Bonono, R.C., Boyer, S., Bouhnik, A.D., Protopopescu, C., ... EVAL study group. (2010). Prevalence of unsafe sex with one's steady partner either HIV-negative or of unknown HIV status and associated determinants in Cameroon (EVAL ANRS12–116 survey). *Sexually Transmitted Infections*, 86(2), 148–154.
- Diabate, S., Alary, M., & Koffi, C.K. (2008). Short-term increase in unsafe sexual behaviour after initiation of HAART in Cote d'Ivoire. *AIDS*, 22(1), 154–156.
- Dukers, N.H., Goudsmit, J., de Wit, J.B., Prins, M., Weverling, G.J., & Coutinho, R.A. (2001). Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 15(3), 369–378.
- Dunkle, K.L., Stephenson, R., Karita, E., Chomba, E., Kayitenkore, K., Vwalika, C., ... Allen, S. (2008). New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: An analysis of survey and clinical data. *Lancet*, 371(9631), 2183–2191.
- Engsig, F.N., Omland, L.H., Larsen, M.V., Rasmussen, L.D., Qvist, T., Gerstoft, J., ... Obel, N. (2010). Risk of high-level viraemia in HIV-infected patients on successful antiretroviral treatment for more than 6 months. *HIV Medicine*, 11(7), 457–461.
- Granich, R., Crowley, S., Vitoria, M., Lo, Y.R., Souteyrand, Y., Dye, C., ... Williams, B. (2009). Highly active antiretroviral treatment for the prevention of HIV transmission. *Journal of International AIDS Society*, 13, 1.
- Laurent, C., Kouanfack, C., Laborde-Balen, G., Aghokeng, A.F., Mbougua, J.B., Boyer, S., ... Delaporte, E. (2011). Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): A randomised non-inferiority trial. *Lancet Infectious Disease*, 11(11), 825–833.
- Marcellin, F., Protopopescu, C., Abe, C., Boyer, S., Blanche, J., Ongolo-Zogo, P., ... Spire, B. (2010). Desire for a child among HIV-infected women receiving antiretroviral therapy in Cameroon: Results from the national survey EVAL (ANRS 12–116). *AIDS Care*, 22(4), 441–451.
- Moatti, J.P., Prudhomme, J., Traore, D.C., Juillet-Amari, A., Akribi, H.A., & Msellati, P. (2003). Access to antiretroviral treatment and sexual behaviours of HIV-infected patients aware of their serostatus in Cote d'Ivoire. *AIDS*, 17(Suppl. 3), S69–S77.
- ONUSIDA. (2011). *Journée Mondiale SIDA/ 2011 Rapport ONUSIDA*. Retrieved from http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011
- Pearson, C.R., Cassels, S., Kurth, A.E., Montoya, P., Micek, M.A., & Gloyd, S.S. (2011). Change in sexual activity 12 months after ART initiation among HIV-positive Mozambicans. *AIDS and Behavior*, 15(4), 778–787.
- Peltzer, K., & Ramlagan, S. (2010). Safer sexual behaviours after 1 year of antiretroviral treatment in KwaZulu-Natal, South Africa: A prospective cohort study. *Sex Health*, 7(2), 135–141.
- Peretti-Watel, P., Spire, B., Lert, F., & Obadia, Y. (2006). Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: Evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug and Alcohol Dependence*, 82(Suppl. 1), S71–S79.
- Preacher, K.J., & Hayes, A.F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing

- indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40(3), 879–891.
- Protopopescu, C., Marcellin, F., Preau, M., Gabillard, D., Moh, R., Minga, A., ... Spire, B. (2010). Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Cote d'Ivoire: Results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). *Tropical Medicine and International Health*, 15(6), 706–712.
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385–401.
- Sarna, A., & Kellerman, S. (2010). Access to antiretroviral therapy for adults and children with HIV infection in developing countries: Horizons studies, 2002–2008. *Public Health Reports*, 125(2), 305–315.
- Schroder, K.E., Carey, M.P., & Venable, P.A. (2003). Methodological challenges in research on sexual risk behavior: II. Accuracy of self-reports. *Annals of Behavioral Medicine*, 26(2), 104–123.
- Sherkat, D.E., & Ellison, C.G. (1999). Recent developments and current controversies in the sociology of religion. *Annual Review of Sociology*, 25, 363–394.
- Siegel, K., Schrimshaw, E.W., & Lekas, H.M. (2006). Diminished sexual activity, interest, and feelings of attractiveness among HIV-infected women in two eras of the AIDS epidemic. *Archives of Sexual Behavior*, 35(4), 437–449.
- Simons, L.G., Simons, R.L., & Conger, R.D. (2004). Identifying the mechanisms whereby family religiosity influences the probability of adolescent antisocial behavior. *Journal of Comparative Family Studies*, 34(5), 547–563.
- Singh-Manoux, A., Marmot, M.G., & Adler, N.E. (2005). Does subjective social status predict health and change in health status better than objective status? *Psychosomatic Medicine*, 67(6), 855–861.
- Vernazza, P., Hirschel, B., Bernasconi, E., & Flepp, M. (2008). HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 372(9652), 1806–1807.
- Wagner, G.J., Ghosh-Dastidar, B., Holloway, I.W., Kityo, C., & Mugenyi, P. (2011). Depression in the pathway of HIV antiretroviral effects on sexual risk behavior among patients in Uganda. *AIDS Behavior*. doi:10.1007/s10461-01011-10051-10467.
- WHO. (2006). *Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy (ART)*. Retrieved from: <http://www.who.int/3by5/capacity/ptmonguidelinesfinalv1.PDF>
- Zaleski, E.H., & Schiaffino, K.M. (2000). Religiosity and sexual risk-taking behavior during the transition to college. *Journal of Adolescence*, 23, 223–227.

Adherence as a Predictor of Sexual Behaviors in People Living with HIV/AIDS during the First Year of Antiretroviral Therapy in Rural Cameroon: Data from Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial

Gilbert Ndziessi^{1,2,3*}, Sylvie Boyer^{1,2,3}, Charles Kouanfack⁴, Julien Cohen^{1,2,3}, Fabienne Marcellin^{1,2,3}, Jean-Paul Moatti^{1,2,3}, Eric Delaporte^{5,6}, Bruno Spire^{1,2,3}, Christian Laurent⁵, Maria Patrizia Carrieri^{1,2,3} for the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group[†]

1 INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France, **2** Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France, **3** ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France, **4** Central Hospital, Yaoundé, Cameroon, **5** Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University Montpellier 1, UMI 233 Montpellier, France, **6** Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Montpellier, France

Abstract

Objective: This study aims to investigate the time pattern of inconsistency condom use (ICU) during the first year of antiretroviral therapy (ART) and its relationship with treatment adherence in naïve HIV-infected adult patients.

Methods: Data collection was nested within a longitudinal trial on HIV treatment. ICU was defined as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always” used condoms with one’s main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status in the three previous months. Adherence was defined as taking 100% of their ART prescribed doses in the 4 days before the visit and “not having interrupted treatment”, even once, for more than two consecutive days during the 4 previous weeks. Mixed logistic regression was used to study the relationship between adherence and ICU.

Results: Among the 459 patients enrolled, 212 (46%) during 334 visits reported to have had sexual intercourse at least once with their partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status- during the first 12 months of ART. The proportion of ICU was 76%, 50% and 59% at month 0 (M0), month 6 (M6) and month 12 (M12), while 60% and 66% of patients were ART-adherent at M6 and M12, respectively. After adjustment for the frequency of sexual activity, type of sexual partner(s), perceived social class and desire for a child, patients adherent to ART were less likely to report ICU when compared with baseline (AOR [95% CI]: 0.38 [0.19–0.76]; P = 0.006).

Conclusions: Adherence to ART is associated with a lower risk of ICU but this result needs to be interpreted carefully. As adherence behaviors are not only determined by problems with the healthcare systems but also by social barriers encountered by patients in their daily life, counseling should not only be ART adherence-centered but also patient-centered, including sexual risk minimization and psychosocial support.

Citation: Ndziessi G, Boyer S, Kouanfack C, Cohen J, Marcellin F, et al. (2012) Adherence as a Predictor of Sexual Behaviors in People Living with HIV/AIDS during the First Year of Antiretroviral Therapy in Rural Cameroon: Data from Stratall ANRS 12110/ESTHER Trial. PLoS ONE 7(6): e36118. doi:10.1371/journal.pone.0036118

Editor: Michael Alan Polis, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, United States of America

Received: August 22, 2011; **Accepted:** March 30, 2012; **Published:** June 6, 2012

Copyright: © 2012 Ndziessi 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: Funding provided by National Agency for Research on AIDS and Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau, France. (<http://www.anrs.fr/>) (<http://www.esther.fr/>). 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.

* E-mail: gilbert.ndziessi@inserm.fr

† Members of the Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group are listed in the Acknowledgments section.

Introduction

Since the introduction of the WHO “3 by 5” initiative [1], access to and use of health services providing antiretroviral therapy (ART) by people living with HIV/AIDS (PLWHA) in Sub-Saharan Africa has increased rapidly and substantially. However this progress in ART coverage remains concomitant with a high incidence of HIV infection, highlighting the need for substantially greater success in the prevention of new HIV infections [2]. While ART is increasingly regarded as a preventive intervention able to significantly reduce sexual transmission of HIV through decreased viremia [3,4], sexual behaviors among PLWHA on ART remain a

topic of major interest in Sub-Saharan Africa where the great majority of infections are attributable to sexual transmission [5]. On the one hand, several studies have confirmed that sustained adherence and continuity of ART - the basic conditions for treatment as prevention (TasP) [4] - remain a major challenge in Sub-Saharan countries where access to treatment is constrained by economic and structural barriers [6]. On the other hand, results of meta-analyses conducted both in high- and low-resource settings [7,8] concluded that while ART-treated patients do not exhibit increased sexual risk behaviors, unprotected sex remains highly prevalent in Sub-Saharan African patients [8,9,10], including viremic patients, something also suggested by a study of Wandera

et al. [10]. Few studies however have used longitudinal data to describe sexual behaviors during the course of ART or to assess the temporal relationship between psychosocial factors such as ART adherence and sexual behaviors. The relationship between ART adherence and unsafe sexual behaviors is of particular interest as the former may be considered a major component of the well-known “Swiss statement” which claims that there is a reduced likelihood of HIV sexual transmission in patients with a history of adherence and controlled viremia [4].

This analysis, based on longitudinal data of HIV-infected adults enrolled in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon, was designed to study the time pattern of unsafe sexual behaviors during the first 12 months of ART and its relationship with treatment adherence. However, as the study is focused on predictors of positive prevention (and not on unsafe sexual behaviors *per se*) we preferred to target individuals who had behaviors leading to a higher risk of HIV transmission— i.e., individuals with partners who were seronegative or whose serostatus was unknown.

Materials and Methods

Study Design

Longitudinal data collection, including psychosocial and sexual behavioral data, was nested within the randomized, 24-month open-label STRATALL ANRS 12110/ESTHER trial (ClinicalTrials.gov, NCT00301561) in Cameroon, designed to compare the effectiveness of clinical monitoring (n = 238 patients) versus clinical plus laboratory monitoring (viral load plus CD4) [11] (n = 221 patients). The detailed methodology and main results of the STRATALL trial have already been reported elsewhere [12]. Briefly, 459 ART-naïve patients were enrolled between May 23, 2006 and January 31, 2008 in nine rural district hospitals located in the Centre Province and followed-up over 2 years. Eligibility criteria included having a HIV-1 group M infection, being older than 18 years and being eligible for ART, in accordance with national guidelines and WHO 2006 recommendations [13]. Participants were requested to attend clinical visits which included an interview and a physical examination by a healthcare professional at weeks 0 and 2, months 1 and 3, and every 3 months thereafter.

Socio-economic, psychosocial and behavioural data were collected after the clinical visit at baseline (M0, i.e., date of treatment initiation), and at months 6 and 12, using face-to-face questionnaires administered by community health workers trained by the research team. During face-to-face interviews, patients were asked a series of questions including information about sexual activity and adherence to treatment. Patients also received counseling on ART-adherence and prevention of HIV transmission when initiating ART and at each follow-up visit. Condoms were provided for free in the hospitals’ pharmacies.

Clinical data collected for the purpose of the trial, including HIV clinical stages and CD4 cell count (assessed by Facscount equipment), were also used in this analysis.

The study protocol was approved by the National Ethics Committee of Cameroon and the institutional Ethics Committee of the *Institut de Recherche pour le Développement* (France) and all study participants provided written informed consent.

Definition of Inconsistent Condom Use (ICU)

Use of condoms during the previous three months was assessed separately for the main partner and for casual partners using a four-level scale: never, sometimes, nearly always or always [14]. Inconsistent condom use (ICU) was defined at each follow-up visit as reporting to have “never”, “sometimes” or “nearly always”

used condoms with one’s main or casual partner(s) - either HIV negative or of unknown HIV status in the three previous months.

As information about HIV-status (HIV-positive, HIV-negative or unknown) was only available for the main partner, all casual partners were considered to have unknown HIV status.

Variables

Variables retained for the analyses were classified into the following five categories:

- socio-demographic and economic characteristics: gender, age, educational level, professional status, marital status, place of religion in one’s life and perceived social class. They were assessed using a ten-point visual scale, with higher scores denoting a better perceived social situation (higher income, higher educational level and better job) [15].
- clinical characteristics: WHO clinical stage and CD4 cell count.
- sexual behavior and reproductive life during the previous three months: number of sexual partners including casual partners, frequency of sexual intercourse, type of sexual partner(s) (main only; casual only, main and casual), condom use, having children and the desire for a/another child.
- caregiver-patients relationships: feeling comfortable with doctors (very comfortable, quite comfortable, not very comfortable and not at all comfortable), trust in doctors and trust in other healthcare staff using a three-point Likert scale (no trust, little trust and complete trust) and healthcare staff’s readiness to listen, assessed using a six-point visual scale ranging from 1 to 6 with higher values denoting a higher perceived degree of readiness to listen.
- psychosocial variables: adherence to ART, satisfaction about information provided by care staff, binge drinking, experience of discrimination and depressive symptoms.

Adherence to ART was assessed using a validated scale [16] including 13 questions. Patients were asked to list, for each antiretroviral drug, the daily number of prescribed pills they had taken during the 4 days prior to the visit. They were also asked if they had “totally” or “partially” taken their prescribed doses of ART or had “interrupted their treatment for more than two consecutive days” during the 4 previous weeks. Those who reported taking 100% of their prescribed doses in the 4 days before the visit and “had not interrupted their treatment” even once for more than two consecutive days during the 4 previous weeks were classified as “adherent” while those who reported taking less than 100% of their prescribed doses in the previous 4-day period or had ‘partially’ taken their prescribed doses or “interrupted their treatment” at least once for more than two consecutive days during the 4 previous weeks were classified as “non-adherent”. Data on adherence reported during clinical visits 28 days before and 7 days after each face-to-face questionnaire visit were also used to increase the sensitivity of the score to detect non-adherence behaviors. Patients who were classified as adherent using the face-to-face questionnaires but whose clinical data indicated that they had taken less than 100% of their prescribed drug doses during the previous 7 days of the clinical visit were classified as non-adherent. The self-reported measure of adherence was validated using a logistic regression model based on the generalized estimating equation, where the outcome was HIV viral load (undetectable vs. detectable) and the explanatory variable was the self-reported measure of adherence (adherent versus non-adherent). The results showed a significant association between non-adherence and

undetectable viral load (OR [95% CI] = 1.47 [1.17–1.84], $p = 0.001$).

To assess patient satisfaction about information provided by healthcare staff, two variables were used: 1) readiness to listen of healthcare staff and 2) perceived quality of information provided by healthcare staff assessed using a four-point Likert scale (clear information, quite clear information, unclear information and no information at all).

Finally, patients who reported high healthcare staff's readiness to listen and reported to have received clear or quite clear information were considered as "satisfied about information provided by care staff".

Binge drinking was defined as the consumption of three large bottles (two liters with 5,2 milliliters of alcohol per 100 ml) and/or six glasses or more of alcoholic beverages on any one occasion [14]. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [17], which enables a global depression score to be calculated, ranging from 0 to 60, with higher values denoting more depressive symptoms.

Statistical Analysis

We first estimated the global proportion of ICU during the first 12 months of ART and the frequency of ICU at each visit. The proportion of ICU over a given period was calculated as the number of visits at which the study population reported ICU over the number of visits performed. Mixed-effect logistic regression models - which enable the correlations between repeated measures to be taken into account - were used to estimate the relationship between adherence and sexual risk behaviors. As the proportion of patients reporting ICU during the first 12 months of ART was not significantly different between the two treatment approaches (i.e., clinical monitoring versus clinical plus laboratory monitoring) when performing a chi-square test (p -value = 0.20), both groups were pooled in analysis. All explanatory variables with a P -value < 0.20 in the univariate analyses were eligible to enter the initial multivariate model. The final multivariate model was obtained by using a backward stepwise procedure based on the log-likelihood ratio to eliminate non-significant ($P > 0.05$) variables from the initial model.

Statistical analyses were performed using SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) and Intercooled Stata 10 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) software packages.

Results

Characteristics of HIV Patients

All 459 PLWHA who initiated ART in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial agreed to participate in the socio-behavioral study. During the first 12 months of ART, data on sexual behaviors were available for 435 patients (95%). Among them, 308 (71%) were women, median [interquartile range, IQR] age was 36 years (30–45), 101 (23%) reported being married and 213 (49%) patients had an educational level higher than secondary school. Patients who had no data on sexual behaviors ($n = 24$) were not significantly different compared with those for whom data were available in terms of gender, age and CD4 cell count at ART initiation (data available on request). Among patients having data on sexual behaviors, 241 (55%) reported sexual activity at least once during all follow-up visits while 194 (45%) reported sexual abstinence during the first 12 months of ART. Those patients who reported sexual activity were younger than their sexually abstinent counterparts (median [IQR] = 35 years [30–42] versus 39 years [31–47], $P < 10^{-3}$ (test de Mann-Whitney)); they were more frequently married, reported more often the desire to have a/

another child, and had a higher median CD4 cell count. No significant differences were however detected concerning gender and WHO clinical stage.

Study Population

Among the 241 respondents who reported to have been sexually active during the first 12 months of follow up, 29 (12%) declared that they had sex only with HIV positive partner(s). We therefore conducted our analysis on the remaining 212 (88%) patients (i.e., accounting for 344 visits) who reported at least once to have had sexual intercourse during the first 12 months of treatment with their main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status. Among these 212 patients, 153 (72%) - accounting for 212 visits (62%) - reported inconsistent condom use.

Baseline Characteristics of the Study Population ($n = 212$)

The median age [IQR] of patients was 35 [29–43] and more than a third (69%) were women. A quarter (25%) were married and approximately half (51%) reported having a professional activity. Regarding HIV-related characteristics, a quarter (26%) of patients were at WHO clinical stage IV, the overall median [IQR] CD4 cell count per mm^3 was 200 [82–393] and the median [IQR] score of depressive symptoms was 22 [15–29]. Concerning sexual behaviors and reproductive life characteristics, 53% of patients declared to be sexually active at baseline (31% had only a main partner, 12% had at least one casual partner, 10% had both main and casual partner(s) while 47% had no partner). A quarter of patients who had a partner reported more than one sexual act per week. The majority of patients (81%) had at least one child and 12% desired to have a/another child. Baseline characteristics of the study population, stratified by sex, are presented in Table 1.

ICU and Adherence Trends

Of the total 344 visits corresponding to 212 HIV-patients who reported at least once that they had sex during the first 12 months of treatment with main or casual partner(s) - either HIV-negative or of unknown HIV status (study population), 113 (32%), 112 (33%) and 119 (35%) were visits at enrollment (M0), M6 and M12 respectively. During follow-up, ICU was reported in 212 visits (corresponding to 153 patients), broken down as follows: 86/113 visits (i.e. 76% of visits) at M0, 56/112 (50%) at M6 and 70/119 (59%) at M12 respectively. Adherence to ART was reported at 67/112 visits (i.e. 60% of visits) at M6 and at 79/119 (66%) at M12. The proportion of ICU at visits where adherence to ART was reported was 45% (30/67) at M6 and 57% (45/79) at M12 versus 58% (26/45) at M6 and 63% (25/40) at M12 at visits where non-adherence was reported. To test whether the relationship between non-adherence and ICU could change over time, we tested the interaction between time and adherence over the period M6–M12. It was not significant, confirming that this relationship did not indeed change over time.

Factors Associated with ICU

In univariate analysis (Table 2), several socio-economic and psychosocial characteristics were found to be significantly associated with a higher risk of ICU as follows: being married, perceiving one's social level as low, being professionally inactive and having depressive symptoms. Conversely, none of the clinical characteristics was significantly associated with ICU. Among caregiver-patient relationship variables, high score for healthcare staff's readiness to listen, having trust in healthcare staff and being satisfied about information provided by healthcare staff were all

Table 1. Baseline characteristics of HIV-infected patients reporting sex with main or casual partner(s) - either HIV negative or unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon (n = 212).

	Women (n (%) or median [IQR*]) (n = 147)	Men (n (%) or median [IQR*]) (n = 65)	p-value
Age (years)	40 [33–45]	33 [28–40]	<10 ^{−3}
Educational level >primary school	76/144 (53)	36/59 (61)	0.28
Professionally inactive	66/135 (49)	20/60 (33)	0.04
Married	24/147 (16)	28/65 (43)	<10 ^{−3}
Having children	109/140 (78)	62/65 (95)	0.001
Perceiving one's social class as low	52/144 (36)	18/63 (29)	0.29
Sexually active	65/140 (46)	26/60 (43)	0.69
>1 partner	11/140 (8)	13/60 (22)	0.01
Desire to have another child	20/140 (14)	6/64 (9)	0.38
Binge drinking	16/137 (12)	16/60 (27)	0.01
Depressive symptoms	22 [16–29]	23 [15–28]	0.95

*IQR: interquartile range.

doi:10.1371/journal.pone.0036118.t001

significantly associated with ICU. Other sexual and reproductive behavioral characteristics significantly associated with ICU included the desire to have a child, having sex more than once a week, having more than one sexual partner, having sex only with casual partner(s) and having sex with both one's main and casual partner(s) (compared with one's main partner only). Finally, both adherence and non-adherence to ART were significantly associated with a reduced risk of ICU compared with baseline (i.e., at ART initiation).

After adjustment in multivariate analysis for the frequency of sexual acts, type of sexual partner (i.e., having a main partner only, casual partner(s) only or having both a main and casual partners), perceived social class and desire for a child, adherence to ART was independently associated with a lower risk of ICU compared with baseline (AOR [95% CI] = 0.38 [0.19–0.76]; $P = 0.006$) (Table 2). In order to test whether satisfaction about the information provided by healthcare staff (which has been found to be related to adherence [18]) was on the same causal path leading to ICU, we entered it in the final model instead of adherence. This variable remained significantly associated with ICU ($p < 0.03$). However, when then adding adherence in the model, this variable was no longer significant. To verify whether any factors could have had a different impact on the outcome because of gender, we tested all interactions between gender and eligible risk factors for ICU but none was significant in the final model.

Discussion

In this population of Cameroonian HIV-infected adults followed up in nine rural district hospitals, we documented a reduction in ICU during the first year of follow-up after ART initiation. This is consistent with the results of meta-analyses conducted both in high and low-resource settings [7,8]. The present study also highlights the fact that after adjustment for known correlates of ICU, patients who were adherent after commencing ART were less likely to report ICU than before commencing it. However the increase in ICU observed in ART adherent patients from M6 to M12 (though not significant) is consistent with previous research (outlined below), showing that continued adherence to ART in the long term can lead to

increased risk behaviors as a result of improved health and beliefs about reduced infectiousness [19].

In terms of PLWHA sexual behaviors, the impact of ART initiation has been studied in several longitudinal studies in Sub-Saharan Africa settings. A decline in the proportion of sexual risk behaviors 6 months after ART initiation has been highlighted in Uganda and South Africa [9,20]. Similar results were also observed in Kenya after 12 months of treatment [21] and in South Africa after 8 years [9]. Among all the available studies, only a longitudinal study carried out by Diabate et al. in the Côte d'Ivoire showed an increase in the frequency of sexual risk behaviors among PLWHA after six months of follow-up [22]. Few longitudinal studies have however examined the relationships between initiating ART, ART adherence and sexual risk behaviors among HIV-infected Sub-Saharan African adults. In the present study, we distinguished two sub-groups among patients after ART initiation: those who were "adherent" to ART and those who were "non-adherent". Our study suggests that, after multiple adjustment, ART-adherent patients were less likely to report sexual risk behaviors while non-adherent patients had a similar risk to that reported at baseline. This may suggest that patients who were adherent to ART were also "adherent" to HIV prevention messages provided during counseling sessions [6]. Sustained adherence to ART is considered to be one major condition for Treatment as Prevention (TasP) strategy [4] because it makes it possible to both control HIV viral load and reduce the likelihood of HIV transmission through sexual intercourse. However, the fact that satisfaction about the information provided by healthcare staff was associated with ICU when removing the adherence variable from the final multivariate model - but not when both were present in the model - confirms two things: first, that dissatisfaction with the information provided by healthcare staff is a predictor of ICU and second, that it constitutes an important component of adherence behaviors [18]. As adherence behaviors are not only determined by the quality of care delivered but also by factors which are external to the healthcare system, like stigma and disclosure [6,23], we can assume that those factors probably also affect sexual behaviors.

Furthermore, the study's findings show that participants who desired to have children were more likely to report inconsistent

Table 2. Factors associated with inconsistent condom use among HIV-infected patients reporting sex with a main or casual partner(s) - either HIV negative or of unknown status during the first year of antiretroviral therapy in Cameroon: univariate and multivariate analyses using mixed-effect logistic models (212 patients, 344 visits).

	Number of visits (%) or median[IQR]	Number of patients	OR [95%CI]	p-value	AOR [95%CI]	p-value
Socio-demographic and economic characteristics						
Female gender	240 (70)	147	1.10 [0.52–2.31]	0.81		
Age – OR per 10-year increase	35 [30–43]		1.21 [0.83–1.78]	0.32		
Educational level >primary school*	183 (53)	112	0.62 [0.31–1.23]	0.17		
Professionally inactive*	128(37)	85	2.33 [1.14–4.76]	0.02		
Married *	83 (24)	53	3.04 [1.24–7.45]	0.01		
Perceiving one's social class as low ^c *	69 (31)	53	2.59 [1.28–5.23]	0.01	2.15 [1.05–4.30]	0.03
Perceiving the place of religion in one's life as very important	189 (55)	117	0.67 [0.34–1.34]	0.26		
HIV-related characteristics						
WHO clinical stage IV	87 (25)	55	1.22 [0.55–2.67]	0.50		
Baseline CD4 count – OR for a 100 cells/mm ³ increase	210 [82–407]		1.03 [0.89–1.20]	0.67		
Baseline CD4 count <200 cells/mm ³	167 (49)	107	0.74 [0.38–1.48]	0.88		
Sexual behaviors and reproductive live characteristics						
More than one sexual act per week*	50 (15)	45	5.72 [2.03–16.10]	0.004	4.31 [1.36–13.67]	0.02
More than one sexual partner *	51 (15)	45	3.32 [1.29–8.52]	0.01		
Having (a) casual partner(s)a*	91 (26)	74	4.92 [2.28–10.85]	<10 ^{−3}		
Type of sexual partner(s)*						
- Having main partner only (ref)	246 (73)	166	1.00		1.00	
- Having casual partner(s) only	46 (14)	40	4.18 [1.54–11.35]	0.005	3.73 [1.34–10.35]	0.01
- Having main and casual partners	44 (13)	39	5.64 [1.94–16.43]	0.002	4.96 [1.77–13.89]	0.002
Having children	280 (81)	176	1.54 [0.64–3.75]	0.34		
Desire to have a/another child*						
- Yes	66 (20)	53	3.30 [1.34–8.14]	0.01	3.25 [1.38–7.64]	0.007
- No (ref)	247 (73)	170	1.00		1.00	
- Unable to procreate	25 (7)	21	1.39 [0.42–4.65]	0.59	1.56 [0.50–4.87]	0.45
Caregivers-patients relationship related characteristics						
Feels very comfortable with doctors	243 (71)	158	0.90 [0.43–1.88]	0.78		
High healthcare staff's readiness to listen*	219 (64)	150	0.41 [0.19–0.86]	0.02		
High trust in doctors (complete trust)	304 (88)	192	0.74 [0.19–2.91]	0.67		
High trust in health care staff (complete trust)*	294 (85)	188	3.16 [1.04–9.58]	0.04		
Psychosocial characteristics						
ART treatment and adherence*						
- Baseline (treatment not yet initiated) (ref)	113 (33)	113	1.00		1.00	
- Treated and non-adherent	85 (25)	78	0.43 [0.20–0.92]	0.03	0.58 [0.26–1.29]	0.19
- Treated and adherent	146 (42)	115	0.30 [0.15–0.58]	<10 ^{−3}	0.38 [0.19–0.76]	0.006
Satisfied about information provided by care staff*	220 (64)	150	0.49 [0.25–0.95]	0.04		

Table 2. Cont.

	Number of visits (%) or median[IQR]	Number of patients	OR [95%CI]	p-value	AOR [95%CI]p-value
Binge drinking ^{b*}	56 (16)	41	2.25 [0.95–5.65]	0.07	
Experience of discrimination*	100 (29)	76	1.73 [0.87–3.45]	0.12	
Depressive symptoms – OR per 1-point increase in the CES-D ^d score*	15 [9–25]		1.08 [1.04–1.12]	<10 ^{−3}	

OR = crude odds ratio, AOR = adjusted odds ratio, IQR: interquartile range, *included in multivariate analysis,

^aduring the previous 12 months,

^bconsumption of three big bottles and/or six glasses of alcoholic beverages or more on any one occasion,

^clevel 1 or 2 on a ten-point scale [15],

^dscore range 0–60, higher values denote more depressive symptoms [17].

doi:10.1371/journal.pone.0036118.t002

condom use [9,24]. These results are illustrated by the increase of the proportion of patients who desired to have children from 14% at M0 to 25% and 20% at M6 and M12 respectively. This suggests that ART has a positive effect on the desire for children among ART-treated PLWHA [25] but may therefore encourage unprotected sex. In addition, motherhood is such a fundamental social value in Africa that women's desire for children may be stronger than the fear of mother-to-child HIV transmission [26]. Our results may also be considered in parallel with those from a study recently conducted in Sub-Saharan Africa which showed a higher rate of pregnancy among couples with at least one partner receiving ART compared with couples with no ART [27].

As previously found in other studies, the frequency of sexual intercourse per week [28,29], the perceived social class as well as the type of sexual partner [14] were also found to be associated with unsafe sex in our study.

Despite these interesting results, some study limitations need to be recognized. Sexual behaviors and adherence assessment are based on self-reports which are known to be affected by social desirability bias [20]. While this bias was better minimized in terms of adherence by using a specific algorithm based on several questions, this was not the case for inconsistent condom use. Bias induced by face to face interviews was however reduced by training counselors in the use of non-judgmental approaches. Another limitation of the study is that we could not distinguish whether or not sexual behaviors were different according to the type of casual partners (e.g. sex-trade partners versus other partners). Indeed, it is possible that condom use with sex-trade partners was reported very differently than for any other type of partnership. Despite this weakness, the proportion of reported ICU was similar to that reported in other studies in Cameroon [14]. Finally, as this study was part of a clinical trial focusing in which patients who were unlikely to attend clinical visits were not eligible might have reduced the relationship strength between adherence to treatment and ICU. As in any trial, a problem of external validity may be present, affecting the generalization of these results in the operational research context. Hence it is possible that the proportion of ART-adherent PLWHA may have been higher than that which would have been obtained in an operational context.

In conclusion, this study highlights that adherence to ART is associated with a lower risk of ICU but this result needs to be interpreted carefully. As adherence behaviors are not only determined by problems with the healthcare systems but also by social barriers encountered by patients in their daily life, counseling should not only be ART adherence-centered but

patient-centered, including sexual risk minimization and psychosocial support.

Acknowledgments

The authors would like to thank the participating hospitals and their medical teams for their strong involvement in the project, as well as all participating patients. Thanks also to Jude Sweeney for the English revision and editing of the manuscript.

The Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group:

M. Biwolé-Sida, C. Kouanfack, S. Koulla-Shiro (Central hospital, Yaoundé, Cameroon); A. Bourgeois, E. Delaporte, C. Laurent, M. Peeters (IRD, University Montpellier 1, UMI 233, Montpellier, France); G. Laborde-Balen (French Ministry of Foreign Affairs, Yaoundé, Cameroon); M. Dontsop, S. Kazé, J.-M. Mben (IRD, Yaoundé, Cameroon); A. Aghokeng, M.G. Edoul, E. Mpoudi-Ngolé, M. Tongo (Virology Laboratory, IMPM/CREMER/IRD-UMI 233, Yaoundé, Cameroon); S. Boyer, M.P. Carrieri, F. Marcellin, J.-P. Moatti, B. Spire (INSERM, IRD, University Marseille, UMR 912, Marseille, France); C. Abé, S.-C. Abega, C.-R. Bonono, H. Mimcheu, S. Ngo Yebga, C. Paul Bile (IRSA, Catholic University of Central Africa, Yaoundé, Cameroon); S. Abada, T. Abanda, J. Baga, P. Bilobi Fouda, P. Etong Mve, G. Fetsé Tama, H. Kemo, A. Ongodo, V. Tadewa, HD. Voundi (District Hospital, Ayos, Cameroon); A. Ambani, M. Atangana, J.-C. Biaback, M. Kennedy, H. Kibedou, F. Kounga, M. Maguip Abanda, E. Mamang, A. Mikone, S. Tang, E. Tchuangue, S. Tchuengue, D. Yakan (District Hospital, Bafia, Cameroon); J. Assandje, S. Ebana, D. Ebo'o, D. Etoundi, G. Ngama, P. Mbarga Ango, J. Mbezele, G. Mbong, C. Moung, N. Ekotto, G. Nguemba Balla, G. Ottou, M. Tigougmo (District Hospital, Mbalmayo, Cameroon); R. Beyala, B. Ebene, C. Effemba, F. Eyebe, M.-M. Hadjaratou, T. Mbarga, M. Metou, M. Ndam, B. Ngoa, EB. Ngock, N. Obam (District hospital, Mfou, Cameroon); A. M. Abomo, G. Angoula, E. Ekassi, Essama, J.J. Lentchou, I. Mvilongo, J. Ngapou, F. Ntokombo, V. Ondoua, R. Palawo, S. Sebe, E. Sinou, D. Wankam, I. Zobo (District hospital, Monatéle, Cameroon); B. Akono, A. L. Ambani, L. Bilock, R. Bilo'o, J. Boombhi, F.X. Fouda, M. Guitonga, R. Mad'aa, D.R. Metou'ou, S. Mgbih, A. Noah, M. Tadana, Ntcham (District hospital, Nanga Eboko, Cameroon); G. Ambassa Elime, A.A. Bonongnaba, E. Foaleng, R.M. Heles, R. Messina, O. Nana Ndankou, S.A. Ngono, D. Ngono Menounga, S.S. Sil, L. Tchouamou, B. Zambou (District hospital, Ndikimeki, Cameroon); R. Abomo, J. Ambomo, C. Beyomo, P. Eloundou, C. Ewolo, J. Fokom, M. Mvoto, M. Ngadana, R. Nyolo, C. Onana, A. Oyie (District hospital, Obala, Cameroon); P. Antyimi, S. Bella Mbatonga, M. Bikomo, Y. Molo Bodo, S. Ndi Ntang, P. Ndoudoumou, L. Ndzomo, S.O. Ngolo, M. Nkengue, Nkoa, Y. Tchinda (District hospital, Sa'a, Cameroon).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JPM CK ED CL BS MPC SB. Performed the experiments: CK. Analyzed the data: JC GN. Contributed reagents/materials/analysis tools: JPM CL. Wrote the paper: GN SB MPC. Wrote the first draft of the manuscript: GN. Revised the manuscript: FM MPC JPM CL BS. Advised on data analysis: MPC SB. Approved the

final version of the manuscript before submission: JPM CK ED CL BS MPC SB JC FM GN. Coordinated the involvement of the different authors: BS.

References

- WHO (2006) Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond. Available: http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf. Accessed 2010 April 5.
- UNAIDS (2010) Report on the global AIDS Epidemic. Available: http://www.unaids.org/documents/20101123_globalreport_em.pdf. Accessed 2011 May 26.
- Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM (2008) Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 372: 314–320.
- Vernazza P, Bernard Hirschel, Enos Bernasconi, Flepp M (2008) Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses | Schweizerische Ärztezeitung | Bollettino dei medici svizzeri* | 89: 5.
- Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, Chomba E, Kayitenkore K, et al. (2008) New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet* 371: 2183–2191.
- Boyer S, Clerc I, Bonono CR, Marcellin F, Bile PC, et al. (2011) Non-adherence to antiretroviral treatment and unplanned treatment interruption among people living with HIV/AIDS in Cameroon: Individual and healthcare supply-related factors. *Soc Sci Med* 72: 1383–1392.
- Crepaz N, Hart TA, Marks G (2004) Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *Jama* 292: 224–236.
- Sarna A, Kellerman S (2010) Access to antiretroviral therapy for adults and children with HIV infection in developing countries: Horizons studies, 2002–2008. *Public Health Rep* 125: 305–315.
- Venkatesh KK, de Bruyn G, Lurie MN, Mohapi L, Pronyk P, et al. (2010) Decreased sexual risk behavior in the era of HAART among HIV-infected urban and rural South Africans attending primary care clinics. *Aids* 24: 2687–2696.
- Wandera B, Kamya MR, Castelnuevo B, Kiragga A, Kambugu A, et al. (2011) Sexual behaviors over a 3-year period among individuals with advanced HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in an urban HIV clinic in Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
- WHO (2006) Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy (ART). Available: <http://www.who.int/3by5/capacity/ptmonguidelinesfinalv1.PDF>. Accessed 2010 May 14.
- Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JB, et al. (2011) Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 11: 825–833.
- WHO (2006) Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>. Accessed 2010 February 5.
- Dia A, Marcellin F, Bonono RC, Boyer S, Bouhnik AD, et al. (2010) Prevalence of unsafe sex with one's steady partner either HIV-negative or of unknown HIV status and associated determinants in Cameroon (EVAL ANRS12–116 survey). *Sex Transm Infect* 86: 148–154.
- Singh-Manoux A, Marmot MG, Adler NE (2005) Does subjective social status predict health and change in health status better than objective status? *Psychosom Med* 67: 855–861.
- Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, et al. (2001) The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28: 232–239.
- Radloff LS (1977) The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1: 385–401.
- Roux P, Kouanfack C, Cohen J, Marcellin F, Boyer S, et al. (2011) Adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive patients in the Cameroon context: promoting the use of medication reminder methods. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 Suppl 1: S40–43.
- Kalichman SC, Cherry C, Amaral CM, Swetzes C, Eaton L, et al. (2010) Adherence to antiretroviral therapy and HIV transmission risks: implications for test-and-treat approaches to HIV prevention. *AIDS Patient Care STDS* 24: 271–277.
- Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, et al. (2006) Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *Aids* 20: 85–92.
- Luchters S, Sarna A, Geibel S, Chersich MF, Munyao P, et al. (2008) Safer sexual behaviors after 12 months of antiretroviral treatment in Mombasa, Kenya: a prospective cohort. *AIDS Patient Care STDS* 22: 587–594.
- Diabate S, Alary M, Koffi CK (2008) Short-term increase in unsafe sexual behaviour after initiation of HAART in Cote d'Ivoire. *Aids* 22: 154–156.
- Peltzer K, Sikwane E, Majaja M (2011) Factors associated with short-course antiretroviral prophylaxis (dual therapy) adherence for PMTCT in Nkangala district, South Africa. *Acta Paediatr* 100: 1253–1257.
- Marcellin F, Protopopescu C, Abe C, Boyer S, Blanche J, et al. (2010) Desire for a child among HIV-infected women receiving antiretroviral therapy in Cameroon: results from the national survey EVAL (ANRS 12–116). *AIDS Care* 22: 441–451.
- Namukwaya Z, Mudiope P, Kekitiinwa A, Musoke P, Matovu J, et al. (2011) The impact of maternal highly active antiretroviral therapy and short-course combination antiretrovirals for prevention of mother-to-child transmission on early infant infection rates at the Mulago national referral hospital in Kampala, Uganda, January 2007 to May 2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56: 69–75.
- Bonono CR (2010) Comportement reproductif et désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH/sida au Cameroun: une approche qualitative [in French]. In: *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida-Evaluation de l'expérience Camerounaise* [in French]: French National Agency for Research on AIDS and Hepatitis, pp 215–260.
- Myer L, Carter RJ, Katyal M, Toro P, El-Sadr WM, et al. (2010) Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Med* 7: e1000229.
- Moatti JP, Prudhomme J, Traore DC, Juillet-Amari A, Akribi HA, et al. (2003) Access to antiretroviral treatment and sexual behaviours of HIV-infected patients aware of their serostatus in Cote d'Ivoire. *Aids* 17 Suppl 3: S69–77.
- Protopopescu C, Marcellin F, Preau M, Gabillard D, Moh R, et al. (2010) Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Cote d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). *Trop Med Int Health* 15: 706–712.