

**INTENSIFICATION DU TRAITEMENT
ANTIRÉTROVIRAL DANS LES NOTES
CONCEPTUELLES DU FONDS MONDIAL
NOTE D'INFORMATION**

Janvier 2015

Table des matières

Table des matières	2
1. Introduction	3
2. Objet de la note d'information	4
3. Principaux aspects à prendre en considération	5
A. Quand commencer le traitement : adopter le seuil des 500 cellules CD4/mm³	6
B. Par quel traitement antirétroviral commencer (première intention)	9
C. Rétention dans les services liés au VIH au long du continuum de soins	10
D. Suivi du traitement du VIH	13
E. Capacités des systèmes de santé	14
F. Équilibre stratégique de prévention et de traitement	18
ANNEXE 1. Points saillants des recommandations figurant dans les lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH	22
<i>Bibliographie et liste de références</i>	25

1. Introduction

En juin 2013, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié ses *Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH*ⁱ (appelées les « lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux » dans le présent document). Le Fonds mondial se félicite du pas important franchi par l'OMS dans l'établissement de nouvelles directives offrant une plateforme pour l'accélération des efforts visant à supprimer le VIH de la liste des menaces pour la santé publique. En encourageant la mise sous traitement antirétroviral (TAR) plus tôt et en simplifiant les schémas thérapeutiques, les orientations renforcent le potentiel d'amélioration des résultats de santé pour les personnes vivant avec le VIH, de prévention de nouvelles infections et donc d'amélioration du rendement des investissements. Une synthèse des principales recommandations de l'OMS est présentée à l'annexe 1.

Les pays ont rapidement entamé les démarches visant à adopter les lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux dans le cadre de leur politique nationale de lutte contre le VIH, comme il ressort de la comparaison des données des 58 pays ciblés par l'OMS : en juillet 2014ⁱ, par exemple, cinquante-quatre pour cent de ces pays avaient abaissé le seuil de traitement à une numération de lymphocytes T CD4+ à 500 cellules/mm³ ou moins chez les adultes et les adolescents (contre 7 pour cent en juin 2013, juste avant la publication des lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux) et deux pays, soit 3 % des pays, mettaient en route le traitement antirétroviral quel que soit le nombre de CD4. Soixante-dix pour cent des pays avaient des politiques en place pour le traitement antirétroviral chez les enfants âgés de moins de 5 ans, par rapport à 12 % en juin 2013. Dans le même ordre d'idées, en novembre 2013, 71 % des pays avaient prévu des politiques pour le traitement antirétroviral du partenaire infecté par le VIH dans les couples sérodiscordants, contre 26 % auparavantⁱⁱ.

Dans un grand nombre de pays, les changements ont mené à des cibles nationales plus élevées concernant le traitement antirétroviral pour les personnes répondant aux critères pour recevoir ce traitement et, par conséquent, ont nettement renforcé le besoin de financement du traitement antirétroviral et de systèmes permettant de soutenir cette intensification. Au niveau mondial, les projections indiquent qu'en fonction des nouvelles directives, 9,2 millions d'adultes et d'enfants supplémentaires sont entrés en ligne de compte en 2013 pour un traitement antirétroviral.

Pour la période 2015-2017, on estime que le nombre de personnes répondant aux nouveaux critères augmentera d'une fois et demieⁱⁱⁱ. L'ONUSIDA et l'OMS ont proposé des cibles plus ambitieuses avec les nouvelles cibles de la cascade de traitement pour 2020^{iv}. L'objectif visé est de parvenir à 90 % des personnes vivant avec le VIH connaissant leur diagnostic, à 90 % des personnes vivant avec le VIH recevant un traitement antirétroviral et à 90 % des personnes sous traitement antirétroviral parvenant à un état de suppression virale, autrement dit à une charge virale indétectable. En outre, le dénominateur pour un des indicateurs clés de couverture pour le rapport d'activité sur la riposte au sida dans le monde, à savoir le pourcentage d'adultes et d'enfants recevant actuellement un traitement antirétroviral, a été modifié afin de prendre en compte ces nouvelles cibles : la proportion se rapporte désormais

ⁱ Selon une analyse effectuée par l'OMS de données provenant de 100 pays, parmi lesquels les 58 pays ciblés (juillet 2014).

à « toutes les personnes estimées vivre avec le VIH » plutôt qu'aux personnes répondant aux critères définis dans les directives nationales de traitement du VIH.

Il est impératif que les pays présentent dans leurs notes conceptuelles des plans opérationnels ambitieux mais solides concernant la mise en œuvre progressive des lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux en fonction de leurs priorités et du contexte et des spécificités locaux. Par exemple, les données au niveau infranational révèlent souvent des différences d'incidence et de prévalence du VIH, qui peuvent nécessiter un centrage accru sur les régions à charge de morbidité élevée. La note conceptuelle des pays pouvant prétendre à un financement au-delà de la somme allouée doit établir une claire distinction et un ordre de priorités entre les activités à couvrir sous la somme allouée et sous le montant au-delà de celle-ci².

2. Objet de la note d'information

La présente note d'information a pour objet de fournir des renseignements supplémentaires aux candidats à des subventions du Fonds mondial préparant des notes conceptuelles contenant des demandes de financement pour le traitement du VIH selon lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux. Elle expose les principaux aspects que le Fonds mondial recommande vivement aux candidats de prendre en considération lors du dialogue au niveau des pays. Ces recommandations reposent sur les enseignements tirés des récentes demandes de financement et communiqués par le Comité technique d'examen des propositions³ du Fonds mondial. Le document s'appuie également sur les résultats des consultations menées début 2014 entre le Fonds mondial et le PEPFAR sur les stratégies de soutien à l'intensification rationnelle du suivi du VIH en laboratoire.

Le présent document n'est pas à prendre comme des orientations normatives ou un substitut des lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux et de leurs mises à jour respectives^{v,vi,vii}. Il ne propose pas de recommandations ni d'interventions que les pays devraient ou ne devraient pas inclure dans leurs plans stratégiques ou dans leur note conceptuelle. Il a plutôt pour ambition de souligner l'importance d'une démarche différenciée et progressive d'adaptation des lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux, telle que visée en particulier au chapitre 10 des lignes directrices (Orientations pour les administrateurs de programmes), et qui se traduit dans la présentation de notes conceptuelles de qualité au Fonds mondial. Ce document est tout aussi utile pour les pays qui ont l'intention d'élargir leur couverture de traitement antirétroviral au-delà de leur niveau actuel, indépendamment du seuil d'admissibilité recommandé dans leurs directives nationales de traitement du VIH.

La présente note est à lire en conjonction avec les orientations normatives et la note d'information du Fonds mondial sur les investissements stratégiques dans les programmes de lutte contre le VIH^{viii}. D'autres orientations générales à l'usage des candidats à des subventions du Fonds mondial, ainsi que des notes d'information et sur les investissements stratégiques

² Pour des détails à cet égard, veuillez vous reporter au *Manuel de référence à l'usage des candidats* [Internet] : Disponible à l'adresse suivante : <http://www.theglobalfund.org/fr/fundingmodel/> [consulté le 18 août 2014]

³ Le Comité technique d'examen des propositions est un comité indépendant d'experts internationaux chargé d'examiner le bien-fondé technique et le centrage stratégique des demandes de financement au nom du Conseil d'administration du Fonds mondial.

du Fonds mondial relevant de la présente note d'information sont mentionnées dans les sections concernées⁴. Il convient également de consulter les documents d'orientation de nos partenaires, tels que le kit de ressources ONUSIDA/OMS pour une programmation à fort impact^x. Le dossier d'investissement VIH de l'ONUSIDA lie les investissements à l'impact et fournit une occasion importante pour les pays de définir des ripostes stratégiques et pérennes au VIH qui viennent étayer les plans stratégiques nationaux^x. Cela facilitera également la définition des cibles 90/90/90 visées dans le rapport de l'ONUSIDA intitulé *Accélérer la riposte. Mettre fin à l'épidémie du sida d'ici 2030*^{xi}.

3. Principaux aspects à prendre en considération

Comme mentionné précédemment, les candidats sont vivement encouragés à consulter les lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux et les documents connexes^{v-vii} au moment d'adapter les directives nationales et de mettre au point des stratégies de programmes et des notes conceptuelles. Les chapitres suivants ont entre autres été consultés et sont spécifiquement mentionnés dans cette note d'information (sous la désignation « Recommandation de l'OMS ») : Orientations pour les administrateurs de programmes (chapitre 10) ; Lignes directrices cliniques tout au long du continuum de soins : Diagnostic de l'infection à VIH et antirétroviraux pour la prévention de l'infection à VIH (chapitre 5.2.4 : Combinaison de moyens de prévention de l'infection à VIH) ; Lignes directrices cliniques tout au long du continuum de soins : Établissement de liens entre les personnes chez qui un diagnostic d'infection à VIH a été posé et les services de soins et de traitement de l'infection à VIH (chapitre 6) ; Orientations sur le fonctionnement et la prestation de services (chapitre 9.3 : Rétention tout au long du continuum de soins), et Suivi et évaluation (chapitre 11). Il est vivement recommandé d'utiliser la liste de contrôle 10.1 Processus et données pour la prise de décisions et la liste de contrôle 10.2 Mise en œuvre des principaux points relatifs au système de santé, figurant dans les lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux à titre d'orientations structurées pour le processus et la prise de décisions, tant dans le cadre de la démarche d'adaptation que pendant le dialogue au niveau du pays.

Les sections suivantes soulignent les aspects identifiés par le Comité technique d'examen des propositions comme devant être perfectionnés à la suite de l'examen des premières candidatures présentées sous le nouveau modèle de financement. Il convient d'y prêter une attention particulière pendant le dialogue au niveau des pays afin de préparer des plans d'intensification du traitement antirétroviral ambitieux tout en étant réalistes.

⁴ Notamment les suivantes : Note d'information sur la programmation conjointe de la lutte contre la tuberculose et le VIH ; note d'information sur le renforcement des systèmes de santé ; note d'information sur le renforcement des systèmes communautaires et note d'information sur l'optimisation de l'impact sur la santé reproductive, maternelle, néonatale et infantile [Internet]. Disponibles à l'adresse suivante : <http://www.theglobalfund.org/fr/fundingmodel/> [consulté le 18 août 2014]

A. Quand commencer le traitement : adopter le seuil des 500 cellules CD4/mm³

Recommandation de l'OMS : Les programmes nationaux de lutte contre le VIH doivent fournir un traitement antirétroviral aux adultes et adolescents dont le diagnostic d'infection à VIH a été posé et dont le nombre de CD4 est égal ou inférieur à 500 cellules/mm³.

Compte tenu des contraintes qui pèsent actuellement sur les ressources à l'échelle internationale, il est nécessaire de mettre en route un traitement antirétroviral en priorité chez les personnes présentant une maladie sous une forme grave ou à un stade avancé (stade clinique de l'OMS III ou IV) et chez celles dont le nombre de CD4 est égal ou inférieur à 350 cellules/mm³, qui sont celles qui ont le plus besoin d'être traitées. Tous les enfants de moins de cinq ans doivent être mis sous traitement dès le diagnostic établi. Par ailleurs, une association de trois antirétroviraux doit être mise en route ou poursuivie chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH, au moins pendant la durée de la grossesse et de l'allaitement au sein, quel que soit le nombre de CD4, avec option de poursuite du traitement à vie. Il est également recommandé de mettre en route un traitement antirétroviral chez les personnes présentant une co-infection par la tuberculose et le virus de l'hépatite B avec des signes de pathologie hépatique grave, et chez tous les membres de couples sérodiscordants séropositifs au VIH, quel que soit le nombre de CD4.

Aucune recommandation clinique spéciale de traitement antirétroviral n'a été émise concernant les populations clés vivant avec le VIH, ce qui signifie qu'elles doivent bénéficier du même accès au traitement antirétroviral, aux mêmes soins et à la même gestion du traitement que les autres populations. Cependant, en raison du rejet social, de la discrimination et de la marginalisation auxquelles elles sont confrontées, ces populations se présentent généralement tard pour recevoir un traitement^{vi}.

Observations tirées des notes conceptuelles

De nombreux pays ont fait progresser la révision de leurs directives et stratégies nationales (voir l'introduction). Ces changements se retrouvent dans certaines des premières demandes de financement présentées au Fonds mondial en 2013, et continuent d'être inclus depuis le lancement du nouveau modèle de financement en mars 2014. Cependant, dans la majorité de ces demandes, les éléments clés du plan opérationnel n'étaient pas pleinement développés ni classés par ordre de priorité. Parmi les éléments omis, les ressources humaines supplémentaires et les capacités requises pour l'intensification, les contraintes liées à la gestion des achats et des stocks et la priorité à accorder aux patients dans le plus grand besoin.

Les candidats doivent en particulier envisager les mesures suivantes lors de l'élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :

- 1. Accorder la priorité aux personnes infectées par le VIH à un stade avancé de la maladie** (par exemple au stade clinique de l'OMS III ou IV ou ayant un nombre de CD4 égal ou inférieur à 350 cellules/mm³).

- Examiner et évaluer les données sur le nombre médian de CD4 lors de l'adhésion au traitement antirétroviral.
- Élaborer des stratégies permettant un accès précoce au traitement antirétroviral et les documenter clairement dans le dossier de candidature. Il convient également de décrire les dispositifs d'intensification du conseil et du dépistage du VIH (notamment pour tous les patients atteints de tuberculose et les enfants, et dans les contextes de patients hospitalisés), en particulier pour les pays à charge de morbidité élevée et dans les régions ayant la charge de morbidité du VIH la plus élevée.

Justifications

Les personnes à un stade avancé de la maladie sont celles qui sont exposées au plus haut risque de mortalité et les plus susceptibles de tirer parti du traitement antirétroviral à court terme. Les données relatives aux pays à revenu faible et intermédiaire révèlent cependant que le nombre médian de cellules CD4 au début d'une polythérapie antirétrovirale a augmenté de 2000 à 2009, mais est resté sous le seuil des 200 cellules/mm³ et 300 cellules/mm³ respectivement^{xii}. Cette situation ne s'est pas beaucoup améliorée malgré les recommandations de l'OMS dans ses directives de traitement du VIH de 2010 et 2013, qui appelaient à une adhésion plus précoce : En Afrique subsaharienne en 2013, le nombre médian de CD4 en début de traitement antirétroviral était inférieur à 200 cellules/mm³ et se situait entre 200 et 250 cellules/mm³ dans 53 % et 32 % des pays respectivement (données provenant de 19 pays d'Afrique subsaharienne)^{xiii}.

2. Garantir l'accès au traitement antirétroviral aux populations clés et aux plus vulnérables, notamment les enfants, les adolescents, les filles et les jeunes femmes, qui rencontrent typiquement des obstacles à l'accès aux services.

- Examiner les données sur la couverture des programmes aux niveaux national et infranational (idéalement ventilées par genre, âge et sous-population).
- Lorsqu'elles ne sont pas disponibles, collecter des données de qualité sur la taille des populations clés concernées. L'analyse des résultats devrait être liée aux données de couverture et aux résultats, le cas échéant, dans le contexte d'une riposte programmatique actualisée.
- Mettre au point des stratégies et des mécanismes s'attaquant aux principaux obstacles à l'accès au traitement antirétroviral pour les populations clés et vulnérables, notamment aux problèmes liés au rejet social, à la discrimination et à la pénalisation. Décrire les différentes démarches requises pour répondre aux besoins spécifiques des différents groupes et documenter clairement les stratégies dans le dossier de candidature. Les enfants, les adolescents, les filles et les jeunes femmes nécessitent une attention particulière et des démarches innovantes lors de la planification pour tenir compte de leurs vulnérabilités spécifiques face à l'infection à VIH et aux difficultés d'accès aux services. Des études menées en Afrique du Sud, par exemple, montrent que de petites subventions en espèces aux ménages pauvres permettent aux adolescentes de faire des choix sexuels plus sûrs et peuvent réduire considérablement le nombre de nouvelles infections à VIH. L'ONUSIDA et la Banque mondiale se sont engagés à venir en aide aux pouvoirs publics dans l'intensification des programmes de protection sociale, notamment par des transferts de liquidités pour la prévention du VIH dans plusieurs pays d'Afrique orientale et australe^{xiv}.

Justifications

Les capacités des systèmes de santé à intensifier le traitement antirétroviral varient d'un pays à l'autre, et chaque pays est à un stade différent en termes de couverture et de qualité du traitement. Dans l'ensemble, la couverture en 2012 (pour un seuil de 350 cellules CD4/mm³ à la mise sous traitement antirétroviral selon les directives de traitement du VIH 2010 de l'OMS) était de 61 %, soit l'équivalent de 36 % des 32,6 millions de personnes vivant avec le VIH selon les estimations dans les pays à revenu faible et intermédiaire. La couverture du traitement antirétroviral chez les enfants (de 0 à 14 ans) représentait moins de la moitié de celle des adultes en 2012, à savoir 25 % des enfants répondant aux critères pour recevoir un traitement antirétroviral. Ils sont, du reste, exposés à un risque accru de mortalité et l'absence de traitement contre le VIH a souvent de graves effets sur leur croissance et leur développement. Par ailleurs, les filles et les jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans sont particulièrement vulnérables. Ainsi, elles représentent près d'un tiers des nouvelles infections dans la région de l'Afrique orientale et australe. Les adolescentes sont confrontées à des difficultés qui leur sont propres en termes de réduction du risque d'infection par le VIH, en raison des inégalités entre les genres. Deux tiers environ des adolescents âgés de 15 à 19 ans nouvellement infectés par le VIH étaient des filles^{xv}. Enfin, malgré les progrès réalisés pour réduire la mortalité liée au VIH au niveau mondial, les décès dus au sida chez les adolescents (de 10 à 19 ans) ont augmenté de plus de 50 % entre 2005 et 2012.

Bien que la charge de morbidité du VIH reste disproportionnée parmi les populations clés, la couverture des services liés au VIH, notamment le traitement antirétroviral, reste faible. Ainsi, moins de 70 % (et dans bien des endroits considérablement moins) des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et entre 67 et 75 % des professionnels du sexe étaient atteints par les programmes de prévention du VIH, qui devraient être le point d'accès aux services de prise en charge et de traitement du VIH. La proportion de personnes infectées par le VIH du fait de l'injection de drogues qui recevaient un traitement antirétroviral a augmenté de 26 % en 2006 à 38 % en 2012. Les inégalités au niveau de l'accès diminuent certes avec le temps, mais les consommateurs de drogues injectables continuent d'être sous-représentés parmi les personnes sous traitement antirétroviral. De plus, les services liés au VIH sont le plus souvent déficients dans les prisons et autres lieux de privation de liberté, où très peu de pays proposent un traitement antirétroviralⁱⁱ. Les importants obstacles à l'accès au traitement antirétroviral auxquels sont confrontées les populations clés font que sa couverture est extrêmement basse dans ces groupes de population^{xvi}.

Il existe aussi des différences géographiques tant au niveau de la charge de morbidité du VIH que de la portée des programmes de traitement antirétroviral^{xvii}.



Conseils pratiques : Les candidats sont vivement encouragés à faire état dans leurs notes conceptuelles des démarches et stratégies i) d'intensification des services de traitement du VIH en général, et ii) d'un accès amélioré et équitable pour les populations mal desservies. Ces plans doivent aborder les déficits de couverture liés au contexte pour les personnes présentant une infection au VIH symptomatique ou asymptomatique dont le nombre de CD4 est égal ou inférieur à 350 cellules/mm³, de même que pour les personnes répondant aux critères du traitement antirétroviral quel que soit leur nombre de CD4, c'est-à-dire les personnes présentant une co-infection par le VIH et la tuberculose ou le virus de l'hépatite B avec pathologie hépatique chronique sévère, les membres séropositifs de couples sérodiscordants, les femmes enceintes et allaitant au sein et les enfants infectés par le VIH. Les jeunes femmes et les adolescentes sont particulièrement vulnérables et confrontées à des problèmes spécifiques d'accès aux services ; il convient de décrire dans la note conceptuelle des démarches de prévention, de soins et de traitement du VIH innovantes et répondant à leurs besoins.

Bien qu'il n'y ait aucune recommandation clinique spéciale de traitement antirétroviral visant spécifiquement les populations clés vivant avec le VIH, les plans d'intensification doivent garantir le même accès au traitement antirétroviral et à la prise en charge et la même gestion du traitement pour ces populations clés que pour les autres populations.

B. Par quel traitement antirétroviral commencer (première intention)

Recommandation de l'OMS : Il est recommandé d'utiliser en première intention des schémas thérapeutiques simplifiés, moins toxiques et plus faciles à utiliser, comme des associations en doses fixes. Les schémas à prise quotidienne unique [(TDF + FTC ou TDF + 3TC) + EFV] restent le traitement privilégié pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus de trois ans. Pour les enfants de moins de trois ans, un schéma thérapeutique basé sur un inhibiteur de la protéase est l'approche privilégiée⁵.

Observations tirées des notes conceptuelles

Tous les pays n'ont pas adopté les schémas thérapeutiques antirétroviraux actualisés comme norme nationale de soins. Certaines notes conceptuelles proposent une intensification avec des schémas thérapeutiques moins appropriés. Il manque aussi souvent une description de la transition vers les nouveaux schémas thérapeutiques recommandés dans les directives de l'OMS.

Il est fortement recommandé aux candidats d'envisager les mesures suivantes lors de l'élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :

1. **Évaluer la politique nationale actuelle en matière d'utilisation d'antirétroviraux** et la nécessité éventuelle de l'actualiser selon les dernières recommandations de l'OMS concernant l'utilisation de schémas thérapeutiques antirétroviraux. En cas de divergence, il convient d'inclure dans la note conceptuelle

⁵ TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; FTC : emtricitabine ; 3TC : lamivudine ; EFV : éfavirenz ; IP : inhibiteur de la protéase

des plans décrivant la transition vers les schémas moins toxiques et plus faciles à utiliser. Cela peut également supposer, le cas échéant, de demander l'achat des antirétroviraux concernés.

2. **Pour les situations où les schémas au d4T et à la zidovudine sont encore le traitement initial privilégié**, il y a lieu d'évaluer les niveaux de stock et d'estimer la portée des changements requis. La durée de traitement selon ces schémas doit être limitée le plus possible dans le temps et le traitement doit s'accompagner d'un suivi étroit. Le cas échéant, il faut présenter un plan d'arrêt progressif de l'utilisation des schémas sous-optimaux⁶.

Justifications

L'OMS recommande l'utilisation de schémas plus simples et harmonisés reposant sur des associations en doses fixes, notamment en formulations dispersibles pour les enfants. Cela devrait mener à une observance accrue et à des chaînes d'approvisionnement plus simples, plus fiables et plus efficaces. Ce dernier point est particulièrement important pour les formulations pédiatriques qui peuvent s'avérer difficiles à obtenir étant donné les lots extrêmement réduits des fabricants⁷.

Conseils pratiques : Lorsque les schémas thérapeutiques antirétroviraux ne sont pas encore alignés sur les recommandations de l'OMS concernant l'utilisation de schémas plus simples et harmonisés, veillez à inclure dans vos notes conceptuelles des plans prévoyant la transition vers de nouveaux schémas.



Dans les pays où les schémas au d4T sont encore l'option privilégiée pour la mise en route du traitement antirétroviral, il y a lieu de présenter un plan d'arrêt progressif de l'utilisation du d4T contenant des stratégies de suivi étroit des personnes placées sous ce schéma thérapeutique.

C. Rétention dans les services liés au VIH tout au long du continuum de soins

Recommandation de l'OMS : Les antirétroviraux et les services connexes doivent être fournis aussi efficacement et équitablement que possible en optimisant les ressources humaines et financières disponibles, en garantissant des liens appropriés entre les établissements de soins et les services, en soutenant l'observance du traitement à vie et en maximisant la mise en route précoce d'un traitement antirétroviral ayant recours à des schémas thérapeutiques moins toxiques et plus simples et en garantissant la rétention des patients tout au long du continuum de soins.

⁶ Des orientations sur l'arrêt progressif de l'utilisation du d4T et de la ddI dans les traitements pédiatriques sont disponibles dans le document suivant : *Transitioning to new HIV/AIDS Treatment Regimens – Recommendations to address phase-out of d4T and ddI procurement challenges in the paediatric ARV market* [Internet]. Équipe de travail interinstitutions sur la prévention et le traitement de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, les mères et les enfants. [consulté le 8 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2014/09/IATT-WHO-Update-on-supply-of-Ped-ARVs-Aug-2014.pdf>

⁷ Pour plus de détails, veuillez vous reporter à la section 10 du supplément de mars 2014 aux Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH^v

Observations tirées des notes conceptuelles

Les données sur les patients perdus de vue et l'observance étaient souvent obsolètes, voire absentes. Dans les situations où les niveaux de mise tardive sous traitement antirétroviral (autrement dit à un faible nombre de CD4) et de patients perdus de vue étaient élevés, peu ou pas d'analyse des facteurs contribuant à ces pertes de vues était présentée. Les notes conceptuelles ne contenaient souvent pas de plans visant à renforcer les mécanismes de diagnostic précoce du VIH, de mise en route au moment adéquat et de rétention et d'observance du traitement antirétroviral.

Les candidats doivent en particulier envisager les mesures suivantes lors de l'élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :

1. Évaluer et améliorer les mécanismes visant à favoriser la rétention et l'observance, notamment le dépistage précoce du VIH et la mise en route du traitement antirétroviral au moment adéquat :

- Les pays doivent envisager une analyse du continuum de soins afin d'identifier les principales difficultés et occasions liées au parcours des personnes infectées par le VIH. Cette analyse doit évaluer l'adéquation des mécanismes actuels soutenant l'accès aux soins du VIH et la rétention dans ces services en général, en particulier en ce qui concerne les traitements antirétroviraux, et, le cas échéant, envisager des stratégies visant à les améliorer. Une étape importante est la mise au point de dispositifs permettant d'améliorer les liens entre les services de dépistage et de conseil et la prise en charge du VIH.
- Dans le cadre de cette évaluation, il convient d'étudier les systèmes à l'appui de l'observance du traitement antirétroviral par les patients. De nombreux facteurs liés aux systèmes de prestation de services de soins de santé, à la médication et aux personnes sous antirétroviraux peuvent influencer l'observance du traitement. Les interventions doivent par conséquent combler les lacunes identifiées lors de l'évaluation. La participation de la communauté doit être un élément crucial de toute stratégie exhaustive de soutien à l'observance.

2. Renforcer les mécanismes de collecte de données aux fins du suivi de l'accès au dépistage du VIH, des liens avec les soins et le traitement antirétroviral, de l'observance du traitement et de la rétention d'un bout à l'autre de la cascade de services liés au VIH :

- Il est nécessaire de disposer d'un suivi et d'une évaluation efficaces des services liés au VIH, à l'aide d'indicateurs et de formulaires de saisie de données normalisés et harmonisés avec le système national d'information sur la gestion de la santé. Cela permet également de mesurer et d'évaluer efficacement les résultats et l'impact.
- Les pays possédant des systèmes de rapport de cas de VIH doivent trouver des solutions, par exemple en utilisant des identificateurs uniques pour chaque patient, permettant de lier ces systèmes de données d'un bout à l'autre de la cascade de soins, depuis le suivi des personnes infectées par le VIH jusqu'au contrôle de la suppression de la charge virale, en passant par leur prise en charge pour les soins et le traitement antirétroviral. Étant donné que les patients sous thérapie antirétrovirale doivent suivre ce traitement à vie, il est important d'investir dans des systèmes de données

électroniques et longitudinaux et des dossiers médicaux des patients pour le VIH et de procéder à l'évaluation qualitative des obstacles auxquels les patients sont confrontés. Il faut envisager à un stade précoce de faire le lien avec les systèmes de rapport de la tuberculose, notamment dans les pays ayant une charge élevée de co-infection par la tuberculose et le VIH.

- Parmi les cohortes de patients, il est crucial de mesurer, de déclarer et d'améliorer le nombre de patients encore sous traitement antirétroviral au bout de 12 mois. Il y a en outre lieu de déployer des efforts en vue de mesurer cet indicateur de qualité au-delà de 12 mois, dans la lignée de la recommandation de l'ONUSIDA concernant la rétention à 24 mois, à 36 mois et au-delà.



Conseils pratiques : Les candidats doivent considérer les investissements dans le traitement antirétroviral dans le contexte plus large du continuum des soins liés au VIH. La note conceptuelle doit dès lors présenter des stratégies en vue d'optimiser le diagnostic précoce (mobilisation communautaire, intensification du conseil et du dépistage du VIH), d'établir des liens avec les soins et d'assurer la rétention tout au long du continuum de soins et de traitement du VIH. Cela requiert des interventions à plusieurs niveaux des systèmes de soins de santé et des systèmes communautaires. Compte tenu des différents défis se posant dans les divers contextes, il convient de mettre au point des démarches innovantes s'attaquant aux obstacles et problèmes identifiés.

Le Fonds mondial encourage en outre les pays à affecter une portion de leur enveloppe de financement aux besoins en termes de renforcement transversal des systèmes de santé, notamment concernant les systèmes de suivi et d'évaluation pour assurer le suivi de la rétention tout au long du continuum de soins du VIH. Des financements pour le renforcement des systèmes de santé – essentiel au développement des capacités des agents communautaires en matière de soutien aux personnes vivant avec le VIH tout au long du continuum de soins – sont également disponibles dans le cadre de mesure du renforcement transversal des systèmes de santé. Pour plus de détails, veuillez vous reporter à la note d'information du Fonds mondial sur le renforcement des systèmes communautaires⁴.

Justifications

Les données sur la proportion de personnes infectées par le VIH prises en charge dans le continuum de soins sont limitées. Une étude récente indique cependant que la plupart des difficultés liées à la rétention des patients dans la cascade de soins concernent les services intervenant avant la mise sous traitement antirétroviral, à savoir i) l'identification précoce des personnes infectées par le VIH (en élargissant l'accès aux services de conseil et de dépistage du VIH), ii) la mise en rapport de ces personnes avec les services de prise en charge et iii) la mise en route du traitement antirétroviral^{xviii}. Les constatations varient par ailleurs quant à la rétention une fois que les patients sont pris en charge : 54 % des personnes ne répondant pas encore aux critères pour recevoir un traitement antirétroviral ont été perdues de vue avant de remplir ces critères, tandis que 32 % des personnes vivant avec le VIH répondant aux critères ont été perdues de vue avant d'entamer un traitement antirétroviral. Pour la cohorte typique, la rétention des patients dans la prise en charge du VIH diminue avec le temps, reculant dans les programmes de traitement antirétroviral à une moyenne de 81 % au bout de 12 mois et de 75 % après 24 moisⁱⁱ.

D. Suivi du traitement du VIH

Recommandation de l’OMS : Il est important de suivre les personnes sous traitement antirétroviral afin de garantir la réussite du traitement, d’identifier les problèmes d’observance et de déterminer quels schémas thérapeutiques antirétroviraux doivent éventuellement être remplacés en cas d’échec thérapeutique. Les lignes directrices unifiées 2013 de l’OMS relatives aux antirétroviraux considèrent la surveillance de la charge virale comme la norme absolue d’évaluation de la réponse aux antirétroviraux. Il est recommandé afin de détecter un échec virologique ou de confirmer l’échec thérapeutique chez les personnes présentant des signes d’échec clinique et/ou immunologique.

Observations

La plupart des programmes d’antirétroviraux dans des situations où les ressources sont limitées n’ont toujours pas accès aux tests de mesure de la charge virale et continuent de s’appuyer sur le suivi clinique et immunologique.

Les candidats doivent en particulier envisager les mesures suivantes lors de l’élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :

- 1. Intensifier les tests de mesure de la charge virale de manière délibérée et progressive, en tenant compte des investissements actuels dans les programmes de prise en charge et de traitement du VIH.**
 - Un des principes clés de l’intensification est que celle-ci ne doit aucunement nuire aux programmes existants. Ainsi, l’établissement de liens avec la prise en charge et l’accès au traitement antirétroviral doit être la première priorité et le manque de tests de laboratoire pour suivre la réponse au traitement ne doit pas être un obstacle à la mise en route du traitement antirétroviral.
 - Si les tests de mesure de la charge virale sont limités, une démarche hiérarchisée en vue de confirmer l’échec thérapeutique peut s’avérer particulièrement indiquée parmi les populations recevant des antirétroviraux pour réduire la transmission du VIH, comme les femmes enceintes et allaitant au sein et les couples sérodiscordants, pour qui la suppression continue de la charge virale est essentielle à l’efficacité de la stratégie.
- 2. Élaborer des plans robustes de mise en œuvre de l’intensification.** Ces plans doivent détailler les éléments suivants :
 - Technologies moléculaires nécessaires, notamment pour la charge virale, le diagnostic des nourrissons et la tuberculose, ainsi que des investissements suffisants dans le renforcement du réseau de laboratoires.
 - État actuel du suivi des laboratoires dans le pays, à la fois pour la numération des CD4 et les tests de mesure de la charge virale, englobant une analyse de la demande par rapport aux capacités existantes.
 - Analyse exhaustive des obstacles à la mise en œuvre et des stratégies en vue d’y remédier.

- Plan d'intensification progressive avec indication des priorités, des activités prévues pour éliminer les obstacles, des coûts totaux de mise en œuvre (y compris pour les médicaments de deuxième intention), des scénarios d'optimisation pour les capacités de laboratoire non exploitées, de l'adoption de nouvelles technologies, des aspects d'assurance de la qualité et des calendriers de mise en œuvre.

Pour des informations détaillées, veuillez vous reporter aux orientations récentes de l'OMS et de ses partenaires, notamment du Fonds mondial, sur la surveillance de la charge virale^{xix, xx, .xxi}.

Justifications

La couverture actuelle de la mesure systématique de la charge virale est faible dans la plupart des pays. On estime que moins de 20 % des personnes recevant actuellement un traitement antirétroviral en Afrique font l'objet d'un test systématique de mesure de leur charge virale. On a vu dans ce recours restreint à la surveillance de la charge virale une explication au fait que le calendrier du changement de schéma thérapeutique antirétroviral n'était pas optimal dans les situations où les ressources sont limitéesⁱⁱ.



Conseils pratiques : Les demandes de financement concernant l'intensification des mesures de la charge virale doivent montrer qu'une analyse robuste du système de santé et une évaluation de la situation actuelle en matière de suivi des traitements antirétroviraux dans le pays ont été menées de manière adéquate. Il convient à cet égard de fournir une évaluation des obstacles contextuels à l'intensification potentielle et des solutions envisagées pour y remédier. Il y a lieu de présenter différents scénarios de mise en œuvre.

E. Capacités des systèmes de santé

Recommandation de l'OMS : À mesure que le VIH devient une maladie chronique gérable, les administrateurs de programmes et les prestataires de soins doivent étudier la manière dont les systèmes actuels de prestation de soins de santé peuvent être organisés pour fournir des soins chroniques. En comparaison au modèle de soins de courte durée, les modèles de soins chroniques planifiés rendent possibles la prévention, l'identification des problèmes à un stade précoce et l'intervention rapide. Dans un système de soins chroniques, les personnes vivant avec le VIH doivent bénéficier d'un large soutien de leur communauté et des équipes soignantes pour le maintien de leur prise en charge, observer correctement leur traitement et faire face au rejet social. Il est également crucial de disposer de stratégies de ressources humaines et de main-d'œuvre adéquates (notamment concernant la délégation des tâches).

On insiste davantage sur des systèmes solides de gestion des achats et des stocks pour les médicaments et les diagnostics et sur l'amélioration des capacités des laboratoires, en particulier lors de la mise en place de programmes de surveillance de la charge virale, afin de répondre à la demande grandissante. Les données éclairant la prise de décisions doivent reposer sur des systèmes d'information sur la gestion de la santé et des instruments de suivi

des patients harmonisés au niveau national. La qualité des services, notamment l'observance thérapeutique et la rétention des patients tout au long du continuum de soins, joue un rôle de plus en plus important. Lorsque des solutions opérationnelles efficaces comme des modèles de prestation de services et des procédures de prise en charge qui portent leurs fruits ont été identifiés dans les systèmes existants, les programmes doivent envisager l'intensification de ces modèles de prise en charge.

Observations tirées des notes conceptuelles

Les expériences des systèmes de traitement varient considérablement d'un pays à l'autre. Bien que de nombreux pays, notamment en Afrique orientale et australe, possèdent déjà plusieurs années d'expérience d'intensification, dans d'autres pays, les programmes continuent d'être centralisés et la couverture du traitement antirétroviral reste faible. Dans le contexte des problèmes liés à la qualité des soins, il y a des lacunes en matière de connaissances cliniques relatives au traitement antirétroviral et aux soins connexes au niveau infranational. En outre, de nombreux pays ont des capacités matérielles limitées pour gérer la forte augmentation prévue du nombre de personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral. Cependant, les plans concrets visant à régler ces problèmes pendant l'intensification supplémentaire sont souvent absents ou mal définis.

Il en va de même pour les systèmes de gestion des achats et des stocks. Ainsi, les stratégies visant à leur permettre d'assurer un approvisionnement ininterrompu en produits de santé et à répondre à l'augmentation attendue de la demande faisaient défaut dans la plupart des candidatures. On a par ailleurs signalé, dans certains pays, la mise en commun des ressources destinées au traitement antirétroviral afin d'en permettre la distribution à un plus grand nombre de patients que ne le permettent les stocks d'antirétroviraux disponibles.

Les candidats doivent en particulier envisager les mesures suivantes lors de l'élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :⁸

1. Examiner les conséquences de l'intensification en termes de ressources humaines et avancer les mécanismes à l'appui de l'intensification de programmes de traitement antirétroviral de qualité. Il faut pour cela tenir compte de la décentralisation des services et de la délégation des tâches liées aux services critiques (par ex. pour la mise sous traitement antirétroviral) à des agents de santé autres que des médecins (par ex. des agents cliniques ou des infirmiers), afin de garantir une bonne répartition du personnel de santé dans les établissements périphériques des régions où la charge de morbidité du VIH est élevée. Cela requiert un cadre politique et juridique adéquat, ainsi que des stratégies actualisées rendant possibles la supervision et le mentorat à l'appui de ces changements. La planification doit également tenir compte de la variété de prestataires de services de santé, notamment d'organisations relevant des secteurs public et privé et d'organisations communautaires et à but non lucratif. Faire appel aux parties prenantes clés en matière de ressources humaines (comme le département de ressources humaines des ministères de la santé ou des professionnels de la formation médicale) augmentera les

⁸ Cette note d'information axe particulièrement ses recommandations sur les domaines des systèmes de santé mis en évidence par le Comité technique d'examen des propositions en février 2014.

probabilités de voir la planification de la main-d'œuvre et les activités de formation médicale continue répondre aux besoins.

L'optimisation des synergies avec d'autres programmes, notamment concernant la tuberculose et la santé génésique, maternelle, néonatale et infantile, et avec d'autres programmes prioritaires mènera à une diminution de leurs coûts. Les documents suivants d'orientation du Fonds mondial en matière d'investissement fournissent plus de précision : Note d'information relative au renforcement des systèmes de santé pour les candidats à un financement du Fonds mondial ; Note d'information sur la programmation commune pour la tuberculose et le VIH, et Optimisation de l'impact sur la santé génésique, maternelle, néonatale et infantile⁴.

La liste de contrôle relative à la mise en œuvre des principaux points relatifs au système de santé (liste de contrôle 10.2 des lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS relatives aux antirétroviraux) fournit un cadre guidant la prise de décisions en matière de renforcement des systèmes de santé. Le kit de ressources ONUSIDA/OMS pour une programmation à fort impact contient des orientations et des démarches relatives au renforcement des ressources humaines^{ix}.

Justifications

L'insuffisance de ressources humaines est un obstacle critique à l'intensification du traitement antirétroviral. De nombreux pays à revenu faible et intermédiaire, notamment en Afrique subsaharienne, sont aux prises avec une crise de ressources humaines pour la santé. À cela s'ajoutent souvent un manque de connaissances cliniques en matière de traitement antirétroviral aux niveaux infranationaux et des systèmes défaillants de supervision/gestion. L'infrastructure matérielle nécessaire pour accepter de nouveaux patients est en outre dépassée dans de nombreux pays, notamment pour ce qui est des systèmes de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement.



Conseils pratiques : Il est nécessaire d'analyser et de bien quantifier les restrictions liées au contexte auxquelles se heurte l'intensification du traitement en termes de capacités des ressources humaines. L'analyse des ressources humaines pour la santé doit englober les investissements supplémentaires nécessaires pour l'intensification dans les régions où la prévalence du VIH est significative, les éventuelles modalités de renforcement des capacités humaines et les délais pour y parvenir, ainsi que le niveau et le calendrier appropriés de l'intensification. Les candidats sont vivement encouragés à faire état de stratégies plus efficaces et pérennes en vue d'éliminer les obstacles liés aux ressources humaines, par exemple par la décentralisation vers des niveaux inférieurs de prise en charge et vers les soins de santé communautaires et par la délégation des tâches.

Le Fonds mondial encourage en particulier les pays à réfléchir à la façon dont ses investissements peuvent compléter et catalyser les investissements nationaux dans le renforcement des systèmes de santé, et à prévoir l'affectation d'une partie de leur enveloppe de financement aux besoins en matière de renforcement transversal des systèmes de santé, notamment de renforcement des ressources humaines.

2. Garantir les capacités des systèmes de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement

Les pays ont besoin de systèmes de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement robustes afin de garantir la disponibilité continue de tous les médicaments, diagnostics et autres biens nécessaires à tous les niveaux du système de santé. Les achats groupés ou en commun peuvent contribuer à réduire les coûts à travers des économies d'échelle, et la prévision prudente de la demande est cruciale pour éviter les ruptures de stocks et minimiser le gaspillage. Voici quelques exemples de mesures pratiques à envisager au stade de l'élaboration de la stratégie et de la note conceptuelle :

- Rechercher des possibilités de synergies à travers les systèmes, en particulier dans le domaine de la tuberculose, du VIH (notamment dans les pays à charge élevée de co-infection par ces deux maladies) et du paludisme, et de mobilisation et de mise en œuvre d'un soutien national qui fasse appel à des synergies et rehausse l'impact des investissements du Fonds mondial.
- Dresser la liste des produits de santé (en envisageant la mise en service progressive de nouveaux schémas thérapeutiques [TDF/XTC/EFV] et l'arrêt progressif de l'utilisation des schémas contenant du d4T), assortie d'une estimation des quantités et des coûts unitaires et en planifiant des délais exacts pour les achats.
- Identifier les domaines devant être renforcés et inclure, le cas échéant, les interventions concernées liées au renforcement des systèmes de santé et à la gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement dans la note conceptuelle.
- Investir dans des méthodes novatrices, faisant également participer le secteur privé.
- Envisager de rejoindre le mécanisme d'achat du Fonds mondial pour une efficacité optimale.
- Coordonner l'achat des produits clés avec les autres donateurs.

Le tableau 1 de la note d'information sur le renforcement des systèmes de santé pour les candidats à un financement du Fonds mondial contient une liste plus détaillée des activités visant au renforcement des systèmes de gestion des achats et des stocks⁴.

Justifications

Plus de 40 % des investissements totaux du Fonds mondial vont aux médicaments et autres produits et équipements de santé. Cependant, la faiblesse des systèmes de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement a été identifiée comme un des risques majeurs liés aux systèmes dans les programmes soutenus par le Fonds mondial dans le cadre des évaluations systématiques des systèmes de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement, ainsi que par l'examen des évaluations rapides de la qualité des services⁹. De nombreux systèmes d'achats ont encore du mal à garantir la livraison dans les délais des antirétroviraux et autres marchandises compte tenu du nombre actuel de patients sous traitement antirétroviral.

⁹ Examen des évaluations rapides de la qualité des services. Genève, Suisse : Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; mars 2014 (non publié). Cet examen de 48 évaluations rapides de la qualité des services a été mené sur 32 pays.



Conseils pratiques : Les candidats sont fortement encouragés à examiner la capacité de leurs systèmes de gestion des achats et de la chaîne d’approvisionnement à gérer le nombre croissant de personnes que les services de santé devront prendre en charge suite à l’adoption des lignes directrices 2013 de l’OMS relatives au traitement du VIH. Si les systèmes ne conviennent pas, un plan clair montrant les ressources nécessaires pour les renforcer doit figurer dans le dossier de candidature.

Le Fonds mondial encourage les pays à réfléchir à la façon dont ses investissements peuvent compléter et catalyser les investissements nationaux dans le renforcement des systèmes de santé, et à prévoir l’affectation d’une partie de leur enveloppe de financement aux besoins en matière de renforcement transversal des systèmes de santé, notamment des systèmes de gestion des achats et de la chaîne d’approvisionnement et de laboratoires.

F. Équilibre stratégique de prévention et de traitement

Recommandation de l’OMS : Les besoins des personnes en termes de prévention du VIH changent au fil de leur vie, et une démarche combinée les aide à accéder aux types d’interventions qui répondent le mieux à leurs besoins à différents moments. Associer différentes démarches peut également dégager des synergies dont l’impact est plus fort que les interventions isolées. Bien que les antirétroviraux jouent un rôle clé dans la prévention du VIH, ils doivent être utilisés en association avec une combinaison adaptée des éléments suivants :

- autres interventions biomédicales réduisant les pratiques à risque de contamination par le VIH et/ou la probabilité de transmission du VIH par contact, comme les préservatifs et/ou la circoncision masculine volontaire ;
- interventions comportementales qui réduisent la fréquence des occasions de transmission potentielles.

Interventions structurelles et de soutien qui ont une influence sur l’accès aux interventions comportementales et biomédicales, ainsi que sur leur utilisation et leur observance.

Observations tirées des notes conceptuelles

De nombreux pays cherchent à renforcer la mise sous traitement antirétroviral alors que les autres efforts de prévention primaire restent faibles et que leur couverture et leur efficacité restent relativement mitigées. De plus, bien que les pays aient amélioré l’accès au traitement antirétroviral dans les services de soins généraux, on observe des inégalités grandissantes au niveau de l’accès à la prévention et au traitement pour ceux qui n’ont pas recours ou ne peuvent

accéder régulièrement à ces services, notamment les membres des populations les plus exposées au risque (voir la section 3.A.2 ci-avant).

Les candidats doivent en particulier envisager les mesures suivantes lors de l'élaboration de notes conceptuelles de qualité pour le VIH :

- 1. Investir dans la génération de données épidémiologiques nationales et infranationales solides**, couvrant idéalement aussi le niveau des districts. Les pays doivent faire en sorte que les études les plus récentes (comme les études bio-comportementales intégrées) et les études sur les modes de transmission soient disponibles pour une prise de décisions stratégique. Ils doivent donner la priorité aux interventions fondées sur des éléments probants ciblant les zones géographiques et les populations où la charge de l'infection à VIH est la plus élevée.
- 2. Analyser les vecteurs épidémiologiques clés et transposer les conclusions dans des interventions à même d'aplanir les obstacles à l'efficacité des efforts de prévention.** Si l'on ne s'attaque pas aux causes profondes de la persistance de l'incidence, on pourra difficilement atteindre les cibles mondiales, même avec une intensification rapide du traitement antirétroviral. Une telle analyse doit également prendre en compte les populations clés dans des contextes d'épidémie concentrée *et* généralisée, afin de permettre des investissements dans une combinaison optimale d'interventions de prévention pour les populations respectives exposées au risque du VIH.
- 3. Évaluer la couverture et l'efficacité des stratégies actuelles de prévention dans le cadre du programme.** L'investissement dans des interventions efficaces et propices à l'intensification dans un contexte donné doit reposer sur les meilleures pratiques existantes. Dans les situations où l'on manque encore d'éléments probants, les notes conceptuelles doivent présenter des plans visant à obtenir ces éléments probants. Les résultats doivent être mis à profit pour moderniser la riposte, améliorer l'efficacité et la couverture des interventions en cours et éclairer toute demande ultérieure de financement.
- 4. Intégrer une démarche fondée sur les droits de l'homme¹⁰** face à l'infection à VIH afin de s'attaquer aux pratiques discriminatoires qui entravent les progrès de la riposte. Lorsque l'on estime que l'environnement juridique entrave l'accès équitable aux services de prévention et de traitement, notamment pour les populations clés, il y a lieu de présenter des stratégies visant à vaincre les obstacles.
- 5. Décrire des stratégies permettant d'identifier le plus grand nombre de personnes vivant avec le VIH** aussi tôt que possible après leur infection et les mettre en contact avec les services de prévention, de soins et de traitement. Les personnes dont le test de dépistage est négatif doivent être mises en contact avec les services de prévention appropriés et être encouragées à répéter le test ultérieurement. Différents modèles de services de conseil et de dépistage du VIH sont disponibles afin d'accroître l'accès au diagnostic^{xxii}.
- 6. Présenter les liens entre les programmes de prévention et les programmes de soins et de traitement du VIH.** Il convient d'inclure dans la conception du programme de prévention des interventions qui relient les personnes atteintes à la prise en charge et au traitement du VIH, selon les principes fondamentaux de la cascade de soins du VIH. Il

¹⁰ Une démarche fondée sur les droits de l'homme est un cadre conceptuel pour la riposte au VIH fondé sur les normes et principes internationaux relatifs aux droits de l'homme, à la fois en termes de processus (droit de participation, égalité et responsabilité, par ex.) et de résultat (droit à la santé, à la vie et au progrès scientifique, par exemple).

faut également inclure ici des programmes ciblant les populations clés, pour lesquelles on signale communément des taux de prévalence nettement plus élevés et qui ont des besoins spécifiques (la section 3.A.2 de la présente note évoque également l'accès équitable au traitement antirétroviral pour les populations clés et vulnérables).

- 7. Investir dans le suivi et l'évaluation des programmes de prévention et de traitement dans le cadre du renforcement des systèmes nationaux de suivi et d'évaluation.** Il faut présenter des preuves que les données collectées sont utilisées pour établir l'ordre de priorité des services et en améliorer la qualité. Les notes conceptuelles offrent la possibilité d'allouer des fonds aux besoins en termes de renforcement transversal des systèmes de santé, notamment au renforcement des systèmes de suivi et d'évaluation. Pour plus de détails sur le renforcement des systèmes de santé, veuillez vous reporter à la section 3.C. de la présente note d'information.

Des orientations supplémentaires concernant la conception des interventions programmatiques dans les notes conceptuelles sont proposées dans le document de discussion de l'ONUSIDA sur la prévention combinée du VIH et le ciblage et la coordination des stratégies biomédicales, comportementales et structurelles pour réduire les nouvelles infections à VIH^{xxiii} ainsi que dans le cadre conceptuel de prévention combinée^{xxiv}.

L'encadré 1 ci-dessous fournit un exemple de meilleure pratique.

Encadré 1. Tirer les leçons des premiers candidats : l'exemple du Zimbabwe

Le Zimbabwe a accompli des progrès significatifs dans sa riposte au VIH, l'épidémie reculant plus rapidement dans ce pays que dans tout autre pays d'Afrique australe et orientale. Les données font apparaître une réduction de la prévalence du VIH de 26,5 % en 1997 à 15 % en 2012, et de l'incidence du VIH de 5,5 % au milieu des années 80 à environ 1 % en 2012. Ces réductions sont en grande partie le résultat de stratégies réussies de prévention, qui se traduisent par un changement de comportement, des taux élevés d'utilisation de préservatifs et la diminution du nombre de partenaires sexuels multiples. Dans son plan stratégique pour 2013, le Zimbabwe a par ailleurs accordé la priorité à l'intensification des services de prévention du VIH à l'intention des couples sérodiscordants, qui représentent plus de la moitié des nouvelles infections, et à l'intensification de la circoncision masculine volontaire en vue d'atteindre 80 % de la population masculine adulte.

Les programmes relatifs au traitement antirétroviral et à la prévention de la transmission de la mère à l'enfant sont tous deux parvenus à la couverture universelle et au-delà, les services de PTME couvrant environ 95 % des établissements de santé du pays. S'agissant de la poursuite du traitement antirétroviral, 91 % des personnes en ayant entamé un le suivait encore 12 mois plus tard. C'est dans ce contexte que le pays a décidé d'adopter les directives de traitement 2013 de l'OMS. Avant l'actualisation des directives nationales relatives au traitement du VIH, un impôt sida avait été mis en place, qui finançait environ 40 % des traitements antirétroviraux dans le pays.

En mars 2013, le Zimbabwe a présenté une note conceptuelle pour le financement du VIH dont 70 % correspondaient au traitement antirétroviral et environ 15 % à la prévention, les 15 % restants allant au renforcement des systèmes de santé et communautaires. Cette note conceptuelle reposait sur le financement des domaines prioritaires visés dans le plan stratégique national 2011-2015 pour la lutte contre le sida. Suite à l'examen par le Comité technique d'examen des propositions, la note conceptuelle revue abordait de manière plus approfondie i) les stratégies visant à accroître l'impact en parvenant aux couples sérodiscordants et aux jeunes femmes, ainsi que dans différentes régions géographiques, ii) les lacunes relatives aux données et à la programmation (notamment concernant le milieu propice) pour les populations clés comme les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les consommateurs de drogues injectables, iii) les stratégies pour une intensification ambitieuse, notamment du dépistage du VIH, des interventions de changement du comportement et de la circoncision masculine, et iv) une meilleure description de la façon dont le pays envisageait d'aplanir les obstacles liés aux systèmes de santé freinant l'intensification. La demande de financement du Zimbabwe au titre de la somme qui lui était allouée, à hauteur de 278 millions de dollars US, a été approuvée en juin 2013. Ce financement permettra au pays de poursuivre ses progrès au regard des cibles clés du plan stratégique national et de mettre en œuvre les éléments des directives 2013 de l'OMS relatives au traitement du VIH, notamment concernant l'abaissement des seuils de CD4 pour la mise sous traitement antirétroviral et l'intensification du test de mesure de la charge virale.

Justifications

Malgré l'effet puissant du traitement sur la transmission du VIH, l'augmentation annuelle du nombre de personnes recevant un traitement antirétroviral est contrebalancée par les deux millions de nouvelles infections. Sans efforts complémentaires d'intensification de la prévention fondée sur des éléments probants, il restera difficile d'atteindre les cibles mondiales de prévention, à savoir de réduire de 50 % le nombre de nouvelles infections à VIH chez les jeunes de 15 à 24 ans [par rapport à la valeur de référence de 2009], ainsi que les cibles relatives à la couverture du traitement antirétroviral. À long terme, cela mènera à une riposte non viable financièrement, en particulier compte tenu des restrictions de plus en plus forte qui pèsent sur les ressources à l'échelle internationale.



Conseils pratiques : Les candidats doivent trouver un équilibre approprié entre les efforts de prévention et de traitement, avec de liens clairs entre les deux et, selon les données disponibles, en accordant la priorité aux populations les plus touchées. La conception des interventions programmatiques doit reposer sur des données solides provenant des échelons national et infranational et tenir compte des données épidémiologiques et de l'évaluation de la couverture et de l'efficacité des stratégies actuelles de traitement et de prévention.

ANNEXE 1. Points saillants des recommandations figurant dans les lignes directrices unifiées 2013 de l'OMS sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH

CONSEIL ET DÉPISTAGE DU VIH	
Thème et population	Recommandations
Conseil et dépistage à assise communautaire	Épidémies généralisées et pour les populations clés dans toutes les situations d'épidémie ¹¹
Conseil et dépistage du VIH chez les adolescents	Tous les adolescents dans les situations d'épidémie généralisée et les adolescents des populations clés dans toutes les situations
QUAND METTRE LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	
Adultes et adolescents	<p>En priorité chez toute personne présentant une infection sévère ou à un stade clinique avancé et chez toute personne dont le nombre de CD4 est ≤ 350 cellules/mm³</p> <p>Chez toute personne vivant avec le VIH dont le nombre de CD4 est > 350 cellules/mm³ et ≤ 500 cellules/mm³</p> <p>Chez toute personne vivant avec le VIH quel que soit le stade clinique de l'OMS ou le nombre de CD4 dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tuberculose active ; - co-infection par le VIH et le VHB avec des signes de pathologie hépatique chronique sévère ; - couples sérodiscordants.
Femmes enceintes et femmes allaitant au sein	<p>Une trithérapie doit être entamée et poursuivie au moins pendant toute la période de risque de transmission de la mère à l'enfant.</p> <p>Le traitement antirétroviral doit être poursuivi à vie chez les femmes qui remplissent les critères pour recevoir ce traitement.</p>
Enfants	<p>Tous les enfants infectés par le VIH âgés de moins de 5 ans, quel que soit le stade clinique de l'OMS ou le nombre de CD4</p> <p>Tous les enfants infectés par le VIH âgés de 5 ans ou plus dont le nombre de CD4 ≤ 500 cellules/mm³, quel que soit le stade clinique de l'OMS¹²</p> <p>Tous les enfants infectés par le VIH présentant une infection symptomatique sévère ou à un stade avancé, quels que soient l'âge et le nombre de CD4</p> <p>Enfants âgés de moins de 18 mois chez qui un diagnostic présomptif d'infection à VIH a été posé</p>
PAR QUEL SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE ANTIRÉTROVIRAL COMMENCER	
Antirétroviraux de 1 ^{ère} intention chez les adultes	<p>Association en doses fixes TDF+3TC+EFV comme option privilégiée</p> <p>AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+NVP, ou TDF+3TC/FTC+NVP si l'association précédente est contre-indiquée</p> <p>Arrêt de l'utilisation du d4T</p>
Traitement antirétroviral de 1 ^{ère} intention chez les femmes enceintes et celles allaitant au sein et leurs nourrissons	<p>Association en doses fixes en prise unique quotidienne de TDF+3TC/FTC+EFV (pour la PTME et le TAR à vie)</p> <p>6 semaines de prophylaxie chez les nourrissons dont la mère est sous traitement antirétroviral et allaités au sein</p>
Traitement antirétroviral de 1 ^{ère} intention chez les enfants de moins de 3 ans	<p>Schéma thérapeutique basé sur du LPV/r, qu'ils aient été ou non exposés à un INNTI ; schéma basé sur de la NVP si le schéma basé sur du LPV/r n'est pas faisable</p> <p>Substitution du LPV/r par un INNTI après obtention d'une suppression prolongée de la charge virale, lorsque le suivi de celle-ci est disponible</p> <p>Association ABC+3TC+AZT pour les patients qui développent une tuberculose durant un traitement contenant de la NVP ou du LPV/r</p> <p>La base d'INTI à utiliser pour le schéma d'ARV doit être ABC+3TC ou AZT+3TC</p>

¹¹ Cette recommandation vient s'ajouter au dépistage à l'initiative du prestataire et doit être liée aux services de prévention, de soins et de traitement.

¹² Recommandation forte pour ceux dont le nombre de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ et recommandation soumise à conditions pour ceux dont le nombre de CD4 se situe entre 350 et 500 cellules/mm³.

Traitement antirétroviral de 1 ^{ère} intention chez les enfants âgés de 3 ans et plus (y compris les adolescents)	L'EFV est l'INNTI privilégié, la NVP est l'option de remplacement Chez les enfants infectés par le VIH de plus de 3 ans et moins de 10 ans (et chez les adolescents pesant moins de 35 kg), la base d'INTI doit être constituée d'ABC+3TC ou AZT/TDF+3TC/FTC (par ordre de préférence) Chez les adolescents infectés par le VIH âgés de 10 à 19 ans et pesant 35 kg ou plus, la base d'INTI doit être alignée sur celle utilisée chez les adultes
SUIVI DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET DIAGNOSTIC D'UN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE	
Toutes les populations	La mesure de la charge virale est la démarche de suivi privilégiée pour faire le diagnostic de l'échec du traitement et le confirmer Si la mesure de la charge virale n'est pas disponible, il faut avoir recours au suivi du nombre de CD4 et au suivi clinique
TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE DEUXIÈME INTENTION : À QUEL SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE PASSER	
Thème et population	Recommandations
Adultes et adolescents (y compris chez les femmes enceintes et les femmes allaitant au sein)	Deux INTI + un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir Après échec d'un schéma thérapeutique de 1 ^{ère} intention basé sur du LPV/r, les enfants de moins de 3 ans doivent continuer à recevoir leur traitement de 1 ^{ère} intention, et il faut mettre en place des mesures pour améliorer l'observance, tandis que les enfants âgés de 3 ans ou plus doivent passer à un traitement de 2 ^{ème} intention, l'EFV étant l'INNTI privilégié Après échec d'un schéma thérapeutique de 1 ^{ère} intention basé sur ABC ou TDF + 3TC/FTC, l'INTI privilégié est l'AZT+3TC Après échec d'un schéma thérapeutique de 1 ^{ère} intention basé sur AZT ou d4T + 3TC/FTC, l'INTI privilégié est l'ABC/TDF+3TC/FTC
OPÉRATIONS ET PRESTATION DE SERVICES	
Interventions destinées à optimiser l'observance	L'envoi de SMS par téléphone portable peut être envisagé comme outil de rappel afin de promouvoir l'observance
Intégration des services et établissement de liens	En situation d'épidémie généralisée, le traitement antirétroviral doit être entamé et poursuivi dans les établissements de soins de santé maternelle et infantile chez les femmes enceintes ou après l'accouchement qui remplissent les critères pour recevoir ce traitement ainsi que chez les nourrissons, en établissant des liens et en dirigeant les patients vers des services de soins continus du VIH et de traitement antirétroviral Dans les situations à charge de morbidité élevée due au VIH et à la tuberculose, le traitement antirétroviral est à entamer dans les établissements de prise en charge de la tuberculose, en établissant des liens avec des services de soins continus du VIH et de traitement antirétroviral Le traitement antirétroviral doit être entamé et poursuivi chez les personnes vivant avec le VIH dans les établissements de soins où est fourni un traitement de substitution aux opioïdes
Décentralisation du traitement et des soins	<i>Options à envisager :</i> Mise en route du traitement antirétroviral dans les hôpitaux et poursuite dans les établissements de santé périphériques Mise en route et poursuite du traitement antirétroviral dans les établissements de santé périphériques Mise en route du traitement antirétroviral dans les établissements de santé périphériques et poursuite au niveau communautaire

Délégation des tâches	<p>Des cliniciens non médecins, des sages-femmes et des infirmiers qualifiés peuvent mettre en route le traitement antirétroviral de première intention</p> <p>Des cliniciens non médecins, des sages-femmes et des infirmiers qualifiés peuvent assurer la poursuite du traitement antirétroviral</p> <p>Des agents de santé communautaires qualifiés et supervisés peuvent dispenser le traitement antirétroviral entre les visites cliniques régulières</p>
ORIENTATIONS À L'INTENTION DES ADMINISTRATEURS DE PROGRAMMES	
Orientations aux fins de la prise de décisions sur la mise en œuvre des recommandations	<p>Les autorités nationales doivent suivre une procédure transparente, ouverte et éclairée, avec une large participation des parties prenantes, notamment une participation significative des communautés touchées, et prenant en compte les spécificités des recommandations concernées</p> <p>Le processus décisionnel prend en compte les données sur l'épidémiologie de l'infection à VIH aux niveaux national et local, les résultats actuels du programme de traitement antirétroviral et le contexte socioéconomique, politique et juridique, notamment les besoins en termes de budget et de ressources humaines et les autres implications pour le système de santé (ressources et systèmes actuellement disponibles et domaines nécessitant des investissements supplémentaires)</p> <p>Le processus décisionnel tient compte des questions éthiques, de l'équité et des droits de l'homme, de l'impact et du rapport coût/efficacité, ainsi que des occasions et des risques liés aux autres options de mise en œuvre</p>

Bibliographie et liste de références

- ⁱ Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS ; juin 2013 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/101196/1/9789242505726_fre.pdf?ua=1.
- ⁱⁱ *Global update on the health sector response to HIV, 2014* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, juillet 2014 [consulté le 18 août 2014]. Disponible en anglais à l'adresse suivante : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128494/1/9789241507585_eng.pdf?ua=1
- ⁱⁱⁱ *Cost Projections for Implementing WHO 2013 Guidelines*. Genève, Suisse : Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; publication prochaine.
- ^{iv} Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; 2014 [consulté le 18 août 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_fr.pdf
- ^v *March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, mars 2014 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/
- ^{vi} *Consolidated Guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, juillet 2014 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1
- ^{vii} *Technical and operational considerations for implementing HIV viral load testing interim technical update* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, juillet 2014 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/hiv/pub/arv/viral-load-testing-technical-update/en/>
- ^{viii} Note d'information du Fonds mondial sur l'investissement stratégique dans les programmes de lutte contre le VIH [Internet]. Genève, Suisse : Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; mai 2014 [consulté le 18 août 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.theglobalfund.org/fr/fundingmodel/support/infonotes/>
- ^{ix} *Resource kit for high-impact programming* [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; publication attendue à l'automne 2014 [consulté le 18 août 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.unaids.org/en/ourwork/programmebranch/countryimpactsustainabilitydepartment/globalfinancingpartnercoordinationdivision/resourcekitforglobalfundhivproposals/>
- ^x *Smart Investments* [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida [consulté le 18 août 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131130_smart-investments_en_1.pdf
- ^{xi} Accélérer la riposte. Mettre fin à l'épidémie de sida d'ici 2030 [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida [consulté le 7 décembre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_fr.pdf
- ^{xii} *Immunodeficiency at the Start of Combination Antiretroviral Therapy in Low-, Middle-, and High-Income Countries*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes : 1^{er} janvier 2014 - Volume 65 - Numéro 1 - p e8-e16. doi : 10.1097/QAI.0b013e3182a39979.

xiii Cooper, D. *Where Are We Headed with ART? Beyond an Undetectable Viral Load*. Présentation en séance plénière. 20^{ème} Conférence internationale sur le sida, Melbourne, Australie.

xiv Améliorer l'accès aux transferts de fonds pour la prévention du VIH chez les adolescentes et les jeunes femmes. [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; 18 août 2014 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/featurestories/2014/august/20140818cash-transfers>

xv Hardee K, Gay J, Croce-Galis et al. *What HIV programs work for adolescent girls?* J Acquir Immune Defic Syndrome (2014) : 66 (Suppl2), S176-S185.

xvi Rapport mondial : Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale du sida 2013. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; 2013.

xvii Objectif zéro : Stratégie 2011-2015 du Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; décembre 2010 [consulté le 18 août 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2034_UNAIDS_Strategy_fr_1.pdf

xviii Nachega J, Uthman O, Rio C et al. *Addressing the Achilles' Heel in the HIV Care Continuum for the Success of a Test-and-Treat Strategy to Achieve an AIDS-Free Generation*. Clin Infect Diseases (2014) : 59 (Suppl 1), S21-S27 doi:10.1093/cid/ciu299.

xix *Programming of laboratory investments with a focus on viral load testing. New Funding and Reprogramming* [Internet]. Genève, Suisse : Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; août 2014 [consulté le 24 septembre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/>

xx *Technical and operational considerations for implementing HIV viral load testing. Interim technical update* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, juillet 2014 [consulté le 7 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/hiv/pub/arv/viral-load-testing-technical-update/en/>

xxi *Diagnostics Access Initiative to achieve final HIV treatment targets* [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; 2014 [consulté le 2 octobre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/publication/UNAIDS_diagnostics_access_initiative.pdf

xxii *Service delivery approaches to HIV testing and counselling (HTC): a strategic HTC programme framework* [Internet]. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS, 2012 [consulté le 2 septembre 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75206/1/9789241593877_eng.pdf

xxiii *Combination HIV Prevention: Tailoring and Coordinating Biomedical, Behavioural and Structural Strategies to Reduce New HIV Infections: A UNAIDS Discussion Paper* [Internet]. Genève, Suisse : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida ; septembre 2010 [consulté le 13 mai 2014]. Disponible à l'adresse suivante : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2007_Combination_Prevention_paper_en.pdf.

xxiv Jones A, Cremin I, Abdullah F, et al. *Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention*. The Lancet [Internet]. 19 juillet 2014 [consulté le 17 août 2014] ; 384(9939):272-279. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740087>