



HAL
open science

Epidémiologie, diagnostic et prise en charge de l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

Boris Kévin Tchounga

► **To cite this version:**

Boris Kévin Tchounga. Epidémiologie, diagnostic et prise en charge de l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0218 . tel-01491043

HAL Id: tel-01491043

<https://theses.hal.science/tel-01491043>

Submitted on 16 Mar 2017

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

**POLITIQUE SOCIÉTÉ ET SANTÉ PUBLIQUE
SANTÉ PUBLIQUE OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE**

Par

Boris Kévin TCHOUNGA

Né le 02 décembre 1983

**ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE
DE L'INFECTION PAR LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST**

Sous la direction de

Didier Koumavi EKOUEVI

Soutenue le **Mardi 13 décembre 2016**

Membres du jury :

Mme. Brun VEZINET, Françoise	PU-PH, Université Paris Diderot	Présidente
Mme. MATHERON, Sophie	PU-PH, Université Paris Diderot	Rapporteur
Mme. CHARPENTIER, Charlotte	MCU-PH, Université Paris Diderot	Rapporteur
M. THIEBAUT, Rodolphe	PU-PH, Université de Bordeaux	Examinateur
M. EHOLIE, Serge Paul	PU-PH, Université d'Abidjan	Invité
M. DABIS François	PU-PH, Université de Bordeaux	Invité

REMERCIEMENTS

Aux Membres du Jury

Mme. Le Professeur Françoise Brun VEZINET,

Depuis ce jour où, en visite dans les locaux de PACCI, vous avez spontanément corrigé ma présentation pour l'AFRAVIH, j'ai découvert la pédagogue rigoureuse et soucieuse du travail bien fait. Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer ce travail de thèse.

Mme. Le Professeur Sophie MATHERON,

La littérature scientifique sur le VIH-2 ne tarit pas de références signées par vous, sans même vous avoir rencontrée, je nourrissais déjà l'espoir de vous proposer mon travail à relire. Merci pour ce grand honneur que vous me faites d'évaluer ce travail de thèse.

Mme. Le Docteur Charlotte CHARPENTIER,

J'ai suivi avec beaucoup d'intérêt vos travaux et j'ai été édifié par vos différentes réflexions sur cette thématique importante qu'est le VIH-2. Je me réjouis de vous compter parmi mes évaluateurs et vous remercie pour cet honneur que vous me faites.

M. le Professeur Rodolphe THIEBAUT,

Depuis mes premiers jours à l'ISPED, on vous a présenté comme un scientifique rigoureux, ce que j'ai pu constater en suivant vos enseignements. Merci pour vos précieux conseils et l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce Jury.

M. le Professeur François DABIS,

Vous restez dans mon esprit comme ce personnage très charismatique, chef d'orchestre de cette collaboration très fructueuse. J'ai à plusieurs reprises, eu l'occasion de bénéficier de vos conseils et astuces dans la rédaction médicale scientifique. Merci pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse.

M. le Professeur Serge EHOLIE,

Vous êtes depuis la faculté de médecine, plus qu'un modèle, un phare qui nous éclaire et nous indique le chemin de la rigueur scientifique et de la médecine basée sur les preuves. Merci pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse.

M. le Docteur Didier EKOUEVI,

Professeur !!! Il me faudrait toutes les pages de cette thèse pour te témoigner ma gratitude, mais je me limiterai à ces cinq lettres qui résument tout, MERCI ! Tu m'as fait confiance dès notre première rencontre et m'as aidé à progresser et à améliorer mon propre style. Avec beaucoup de patience, tu m'as initié à la science et bien au-delà ! Dans le jargon des doctorants nous avons coutume de dire que la thèse c'est comme l'éternité, c'est long, très long, surtout vers la fin. Moi je n'ai pas vu passer l'éternité et je suis surpris par la fin. J'espère pouvoir continuer d'apprendre et de m'améliorer à tes côtés. Merci pour tout.

A tous ceux et celles qui ont rendu cette thèse possible

Dr Patrick AHUATCHI COFFIE

Merci Patrick pour ton amitié, et ta sympathie qui m'ont permis de prendre mes marques dans cet environnement de la recherche qui m'était totalement étranger. Tes conseils et orientations depuis mon année de master, m'ont permis de faire les bons choix et d'aboutir à ce travail. Merci pour tout le reste...

Dr Antoine JAQUET,

Après m'avoir donné l'opportunité de faire mon stage de master sur les projets cancer à Abidjan, tu m'as offert la possibilité de travailler sur les études cancers et VIH en Afrique de l'Ouest. Au-delà de tes conseils et encouragements, je voudrais te remercier pour ton amitié, ta confiance, ta franchise et ta sympathie.

Dr Raoul MOH,

Mon grand, en référence aux dix années qui nous séparent, tu as toujours su trouver les mots pour m'encourager chaque fois que je venais vers toi. Merci pour tous tes conseils, le respect et la considération que tu as toujours eu à mon égard.

Dr Xavier ANGLARET, coordonnateur Nord de PACCI

Vous m'avez accueilli au programme PACCI et avez soutenu ma candidature pour l'allocation de recherche doctorale ANRS. Vos conseils subtilement distillés m'ont été d'un grand soutien tout au long de ce travail de thèse.

Dr Christine DANEL coordonnatrice adjointe Nord de PACCI

Vous m'avez témoigné de la gentillesse et de la sympathie depuis mon année de Master et tout au long de cette thèse. Merci pour vos conseils, vos interventions et votre soutien dans tous les moments difficiles.

Madame le Pr Thérèse NDRI YOMAN, coordonnatrice Sud de PACCI

Madame la ministre, chacune de vos interventions étaient pour nous un évènement, car la grande dame de sciences que vous êtes m'a permis d'intégrer PACCI et de pouvoir apprendre au sein de cette équipe d'excellence. Soyez en remerciée !

Dr Valériane LEROY : Un merci particulier pour votre bienveillance à mon égard et l'intérêt que vous accordez à la formation des jeunes chercheurs. Vos conseils et vos réflexions constructives m'ont été utiles tout au long de ce travail de thèse.

Dr Renaud BECQUET

Mon histoire à Bordeaux commence avec ce mail que tu m'as envoyé en juin 2011 pour me dire que ma candidature était retenue pour le master 2 Santé Internationale. Je repense à ce moment avec beaucoup d'émotion, merci d'avoir cru en moi.

Dr Géraldine COLIN

Ta présence à PACCI en tant que chef de projet de FIT-2 m'as permis de dégager du temps pour me consacrer à ma thèse. Merci pour ta disponibilité et ta compréhension.

Mesdames Ludivine CHRISTOPHE et Gwenaëlle CLOUET

Suivre une thèse à bordeaux tout en étant basé à Abidjan est un véritable casse-tête administratif et logistique. Sans votre aide et vos conseils, j'aurais certainement eu encore plus de difficultés. Merci pour votre sollicitude et votre disponibilité.

Tous les investigateurs de la collaboration leDEA West Africa

Merci à tous, du Sénégal jusqu'au Nigeria, en passant par la Côte d'Ivoire, le Burkina Faso, le Mali et le Togo. Un merci particulier au **Pr Geoffrey Gottlieb** pour sa contribution scientifique et ses conseils très avisés, tout au long de ce travail.

Tous les chefs de projet et collègues de PACCI

Vous avez été pour moi d'un grand soutien durant ces quatre années de thèse, les discussions, les conseils et les petits moments de détente dans les couloirs ont rythmé et aéré les années passées à préparer cette thèse. Merci pour tout.

Tous mes maîtres de la faculté de médecine d'Abidjan

Vous m'avez inculqué les bases en sciences de la santé, et m'avez élevé au grade de Docteur en médecine, avant de m'inciter à poursuivre dans le champ de la recherche. Merci infiniment pour votre rigueur et vos enseignements.

Mes aînés des Universités de Bordeaux et d'Abidjan

Pr ALIOUM Ahmadou, les Drs DONDOKI Camille, TCHENDJOU Patrice, OUATTARA Éric, Ida PENDA, AYABAKAN François et tous les autres, merci pour votre soutien de tous les instants durant ces longues années de thèse.

Mes cadets des universités d'Abidjan et de Bordeaux

Franck, Annick, Sorel, Simon, Adams, Philippe, Wilfried, et Boris, c'est la volonté de ne pas vous décevoir qui m'a poussé durant toutes ces années. Merci pour vos encouragements et votre aide très précieuse.

Le personnel des centres cliniques

C'est véritablement grâce à vous que j'ai pu réaliser ce travail de recherche, merci à tous d'avoir participé aux différentes études, merci pour votre engagement dans la qualité des données et le travail bien fait.

Tous les patients vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest et dans le monde

C'est pour vous que j'ai entrepris de faire la recherche, j'espère que ce travail contribuera à améliorer la prise en charge holistique du VIH-2 et du VIH en général.

Aux structures et organisations qui m'ont accompagné durant cette thèse

L'ANRS



L'Agence Nationale de Recherche sur le VIH/Sida et les hépatites virales (ANRS) m'a octroyé une allocation de recherche doctorale de trois ans pour me permettre de me consacrer entièrement à mes travaux de recherche. Merci au Pr DELFRAISSY, au Dr BAZIN et à toute l'équipe du service pays en développement de l'ANRS.

La Collaboration leDEA West Africa



La collaboration leDEA West Africa m'a offert un cadre propice et privilégié pour travailler sur le VIH-2, en me donnant accès à un réseau de 11 centres cliniques dans 7 pays, totalisant plus de 5000 patients vivant avec le VIH-2.

Le centre de recherche PACCI



Le site de recherche ANRS de Côte d'Ivoire m'a offert un cadre de travail adapté à la recherche, en mettant à ma disposition tout le dispositif administratif, financier et logistique nécessaire à la mise en œuvre et au suivi de mes travaux de recherche.

A toutes les personnes qui ont œuvré à la réalisation de ce travail

Mes parents : Merci pour votre amour et votre soutien sans cesse renouvelé. Merci maman pour ta présence et ton accompagnement.

M TCHOUNGA Guibert : tu as été le premier à me soutenir et à croire en moi lorsque j'ai décidé de faire la santé publique, merci infiniment pour ton soutien.

La famille TCHOUNGA : vous m'avez toujours soutenu et érigé en modèle, ce qui m'a donné la force d'aller toujours plus loin. Merci d'avoir été présents et toujours unis à mes côtés durant toutes ces années.

Ma compagne et complice Lionèle: En plus de l'amour, de l'attention et de tout le soutien que tu m'as apporté, tes connaissances en biologie m'ont été d'un grand secours durant ce travail de recherche. Merci de toujours être là et de m'avoir supporté.

Maman TCHOUTCHAM YVONNE : Rien de tout ceci n'aurait été accompli sans toi maman, merci pour ton amour, ta tendresse et ta bonne humeur.

Madame Anne-Laure FRANÇOIS : Merci Anne, pour ton soutien, ton amour, ta bonne humeur et ta joie de vivre malgré la douleur. Il y a tellement de choses à dire, que je préfère tout résumer par ce petit mot si riche de sens : MERCI.

M. NYAMI Clovis : Merci d'avoir été là, de m'avoir accompagné, soutenu et encouragé durant toutes ces années. Tu restes une source d'inspiration pour moi.

La famille TONDJI : Alain, Ludmila, Nigel, Shany, et la grande famille de Perpignan, Vous êtes ma famille de France, vous m'avez adopté et n'avez jamais ménagé aucun effort pour me permettre de travailler dans de bonnes conditions durant mes séjours en France. Merci pour votre soutien et votre spontanéité.

Dr BOGNI Patrick: tu restes mon grand frère, celui qui ouvre la route et montre la voie à suivre. Merci pour ton soutien de tous les instants.

La famille MBA : Vous m'avez accepté d'un seul cœur et adopté. Merci pour vos encouragements permanents.

La famille NUENTSA : Désiré, Larissa et la petite princesse, vous m'avez devancé dans le processus de thèse et m'avez soutenu et conseillé dans les moments de doute. Merci pour votre amitié et la joie de vivre que vous savez partager.

L'Amicale du Personnel du Programme PACCI (APPACCI) : merci pour l'accueil et les efforts d'intégration dont j'ai été l'objet.

L'amicale solidarité à Abidjan : Vous restez ma famille d'Abidjan et savez combien je vous porte dans mon cœur. Merci pour votre soutien et tous ses moments partagés.

Tous mes amis, Bertrand, Jeff, Serge, Aubin, Danielle, Arthur, et ceux que je n'ai pas cité : Merci pour votre soutien et vos encouragements.

SOMMAIRE

Table des matières

Remerciements	2
Sommaire	7
Résumé :	10
Abstract:.....	11
Bibliographie personnelle	12
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures	15
Liste des abréviations	16
Introduction	18
1 Généralités sur l'infection par le VIH-2	22
1.1 Epidémiologie de l'infection par le VIH-2.....	22
1.1.1 Origine du virus.....	22
1.1.2 Réservoir animal et transmission à l'homme.....	22
1.1.3 Diversité génétique et circulation du VIH-2	22
1.1.4 Répartition géographique du VIH-2.....	22
1.1.5 Transmission du VIH-2	23
1.1.6 Histoire naturelle de l'infection par le VIH-2	24
1.2 Prise en charge de l'infection par le VIH-2	24
1.2.1 Recommandations thérapeutiques et de suivi	24
1.2.2 Réponse immunologique et virologique aux ARV	25
1.3 La recherche sur le VIH-2 dans le monde.....	26
1.3.1 La cohorte Bissau guinéenne	26
1.3.2 La cohorte gambienne	26
1.3.3 La cohorte française ANRS CO5.....	27
2 Organisation et méthode	30
2.1 La cohorte WADA-HIV-2 de la collaboration leDEA.....	31
2.2 L'étude Résist-VIH-2	33
2.3 L'essai ANRS 12294 FIT-2.....	34
3 Identification des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest : défis et difficultés opérationnelles	39
3.1 Contexte	39
3.2 Travail réalisé	42
3.3 Principaux résultats	43
3.4 Leçons apprises	44
3.5 Perspectives	45
3.6 Publications réalisées dans le cadre de la thématique	49
4 Réponse immunologique et virologique au traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.....	51

4.1	Contexte	51
4.2	Travail réalisé	52
4.3	Principaux résultats	53
4.3.1	Revue systématique de la littérature sur la réponse au traitement ARV.....	53
4.3.2	Réponse immunologique à 12 mois selon le régime ARV dans WADA-HIV-2.....	54
4.3.3	Corrélation entre charge virale plasmatique VIH-2 et numération des CD4	54
4.4	Leçon apprises	56
4.5	Perspectives	57
4.6	Publications dans cette thématique.....	58
5	Mortalité et rétention dans les soins des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.....	60
5.1	Contexte	60
5.2	Travail réalisé	61
5.3	Principaux résultats	62
5.3.1	Revue de la littérature sur la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2	62
5.3.2	Mortalité et rétention chez les patients vivant avec le VIH-2 dans la cohorte WADA-HIV-2 en Afrique de l'Ouest	64
5.4	Leçons apprises	65
5.5	Perspectives	66
5.6	Publications dans cette thématique.....	67
6	Mise en place de l'essai ANRS 12294 FIT-2.....	69
6.1	Contexte	69
6.2	Préparation de l'essai	71
6.3	Rôle dans l'essai FIT-2.....	72
6.4	Ouverture des sites	73
6.1	Etat d'avancement de l'essai.....	74
6.2	Difficultés rencontrées	75
6.3	Revue critique du protocole.....	76
7	Discussion et perspectives	80
7.1	L'élimination du VIH-2 est-elle possible ?	80
7.2	3 INTI: une ligne de traitement toujours envisageable ?.....	83
7.2.1	Les avantages des 3 INTI.....	83
7.2.2	Les limites des 3INTIs	84
7.3	La place des inhibiteurs de l'intégrase dans l'arsenal thérapeutique du VIH-2	85
7.3.1	Intérêt des INI de 1 ^{ère} Génération : Raltegravir	85
7.3.2	Efficacité et tolérance	85
7.3.3	Faible barrière génétique et résistances	86
7.3.4	Dolutégravir ou Raltégravir.....	86
7.4	Prise en charge du VIH-2 dans les recommandations OMS.....	87
7.5	Pourquoi continuer la collaboration Nord–Sud et pour quelle recherche ?.....	88
7.6	Que pourraient apporter les études immunologiques ?	90

7.6.1	Importance de l'immunologie dans l'infection par le VIH	90
7.6.2	Les patients asymptomatiques à long terme ou progresseurs lents	91
7.6.3	Les études immunologiques chez les patients VIH-2.....	91
7.7	La coïnfection VIH-1 et 2	92
7.7.1	Dilemme du diagnostic	92
7.7.2	Coïnfection, super infection	93
7.7.3	Progression de la maladie ou compétition virale	93
7.8	Perspectives de recherche	94
7.8.1	Prévalence et importance réelle du VIH-2 en Afrique de l'Ouest.....	94
7.8.2	Diagnostic sérologique de la double infection	95
7.8.3	Transmission du VIH-2	95
7.8.4	Prise en charge.....	96
7.8.5	Etude immunologique	96
Conclusion		97
Références		99
Annexes.....		119

Epidémiologie, diagnostic et prise en charge de l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

RESUME :

Contexte

L'infection par le VIH-2 touche un à deux millions de personnes en Afrique de l'Ouest et sa prise en charge se heurte à de nombreuses difficultés. En plus des erreurs diagnostiques observées avec les tests VIH, la résistance intrinsèque du VIH-2 aux Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et sa moindre sensibilité à certains inhibiteurs de protéase, rendent complexe le traitement de l'infection. A cela vient s'ajouter l'absence de données sur la mortalité et la rétention dans les soins, dans un contexte d'émergence de résistances aux différentes classes d'ARV.

Méthode

Le présent travail de thèse, s'appuie sur la cohorte ouest africaine leDEA-VIH-2 et la biothèque qui lui est rattachée, de même que l'essai ANRS 12294 FIT-2, pour décrire les modalités diagnostiques, explorer la réponse thérapeutique et décrire la mortalité et les perdus de vue, parmi les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

Résultats

Un quart des patients VIH-2 ou doublement infectés, testés de novo avec les algorithmes nationaux, étaient en réalité mono-infectés par le VIH-1. Les tests GenieIII et ImmunoCombII se sont avérés être de bons candidats pour un algorithme d'identification des patients VIH-2. Pour ce qui est du traitement, les patients vivant avec le VIH-2 initiaient principalement des régimes ARV à base d'IP boostés, avec une bonne réponse immunologique et virologique. Les régimes à base de trois INTI produisaient une réponse inférieure à celles des IP, tandis que les régimes à base d'IP non boosté produisaient une moins bonne réponse. Il existe chez les patients VIH-2, une mortalité sous traitement ARV qui était précoce et élevée (5,2/100 patient-année), associée à l'anémie et à des CD4 bas ($<100/\text{mm}^3$) à l'initiation des ARV. L'essai FIT-2 actuellement en cours permettra d'identifier les meilleures séquences d'initiation des régimes ARV disponibles dans les pays ouest africains.

Conclusion

De nombreuses questions restent encore en suspens concernant le VIH-2, les études épidémiologiques, immunologiques et génotypiques permettront d'améliorer la prise en charge des patients VIH-2 vivant en Afrique de l'Ouest.

Mots clés : **VIH-2, diagnostic, épidémiologie, traitement, Afrique de l'Ouest**

Unité de recherche

**Bordeaux Population Health Center ; Inserm Unité 1219 équipe IDLIC
Université de Bordeaux – ISPED 146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX cedex**

Epidemiology, Diagnosis and treatment of people living with HIV-2 in West Africa

ABSTRACT:

Background

The holistic care of the one to two million HIV-2 infected individuals in West Africa remain a concern. The frequent misdiagnosis with rapid HIV tests, in addition to the intrinsic resistance of HIV-2 to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and its low susceptibility to some protease inhibitors, make the treatment of people living with HIV-2 very challenging. The lack of data on mortality and retention in care among people living with HIV-2, as well as the emergence of resistance to most ART drugs is a great concern for the West African ART program.

Method

We relied on the WADA-HIV-2 cohort, its associated biobank and the ANRS 12294 FIT-2 trial, to describe challenges in diagnosis and treatment, as well as mortality and lost to follow up, among people living with HIV-2 in West Africa.

Results

One quarter of HIV-2 or dually reactive individuals, according to the national algorithms for HIV diagnosis, were found infected by HIV-1 only, and the tests GenieIII® and ImmunoCombII® showed good performances for a more accurate algorithm. Considering treatment, HIV-2 patients often initiate boosted PI based regimen, with good immunologic and virologic response. A suboptimal response was obtained with either three NRTI based regimens and unboosted PI based regimen, however worse with the first one. HIV-2 infected individuals experienced early and relatively high mortality (5.2/100 person-years), that was associated with anemia and low CD4 count (<100/mm³) at ART initiation. The results of the ongoing ANRS 12294 FIT-2 trial are expected to identify the best strategy for the optimal use of available ART regimens in West African countries.

Conclusion

Many questions remain unanswered regarding HIV-2. Epidemiologic, immunologic and genotypic resistances surveys will help improving the care of people living with HIV-2 the West African region.

Keywords: **[HIV-2, Diagnostic, Epidemiology, Treatment, West Africa]**

Unité de recherche

[Bordeaux Population Health Center ; Centre de recherche INSERM Unité 1219 ; Université de Bordeaux – ISPED 146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX cedex]

BIBLIOGRAPHIE PERSONNELLE

1. **Tchounga BK**, Hønge BL, Eholie SP, Coffie PA, Jespersen S, Wejse C, et al. Effect of sex and age on outcomes among hiv-2 infected patients starting antiretroviral therapy in West Africa: a multicenter cohort study. *AIDS*. 2016 Aug 17;
2. **Tchounga B**, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May 31;
3. Balestre E, Ekouevi DK, **Tchounga B**, Eholie SP, Messou E, Sawadogo A, et al. Immunologic response in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19(1):20044.
4. Bakai TA, Ekouevi DK, **Tchounga BK**, Balestre E, Afanvi KA, Goilibe KB, et al. Condom use and associated factors among men who have sex with men in Togo, West Africa. *Pan Afr Med J*. 2016; 23:118.
5. Horo AG, Didi-Kouko Coulibaly J, Koffi A, **Tchounga B**, Seni K, Aka KE, et al. Cervical Cancer Screening Program by Visual Inspection: Acceptability and Feasibility in Health Insurance Companies. *Obstetrics and Gynecology International*. 2015 Jun 18; 2015:e798453.
6. **Tchounga BK**, Ekouevi DK, Eholie SP. Response to “Rapid tests for HIV type discrimination in West Africa may perform differently.” *J Int AIDS Soc*. 2015; 18(1):19380.
7. Nouaman MN, Meless DG, Coffie PA, Arrivé E, **Tchounga BK**, Ekouévi DK, et al. Oral health and HIV infection among female sex workers in Abidjan, Côte d’Ivoire. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1):154.
8. Ekouévi DK, Avettand-Fènoël V, **Tchounga BK**, Coffie PA, Sawadogo A, Minta D, et al. Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata among HIV-2-Infected Adults in the leDEA West Africa Collaboration. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):e0129886.
9. Bouraima M, Salou M, **Tchounga BK**, Lawson-Evi K, Kodjovi DK, Takassi E, et al. [Accessibility of early infant diagnosis of HIV infection in Lome (Togo)]. *Arch Pediatr*. 2014 Oct; 21(10):1093–100.
10. Ekouevi DK, Dagnra CY, Goilibe KB, **Tchounga B**, Orne-Gliemann J, Salou M, et al. [HIV seroprevalence and associated factors among men who have sex with men in Togo]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr; 62(2):127–34.
11. **Tchounga BK**, Jaquet A, Coffie PA, Horo A, Sauvaget C, Adoubi I, et al. Cervical cancer prevention in reproductive health services: knowledge, attitudes and practices of midwives in Côte d’Ivoire, West Africa. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14:165.

12. **Tchounga BK**, Inwoley A, Coffie PA, Minta D, Messou E, Bado G, et al. Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17:19064.
13. Ekouevi DK, **Tchounga BK**, Coffie PA, Tegbe J, Anderson AM, Gottlieb GS, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:461.
14. Ekouevi DK, Coffie PA, Salou M, Kariyare BG, Dagnra AC, **Tchounga B**, et al. [HIV seroprevalence among drug users in Togo]. *Sante Publique.* 2013 Aug; 25(4):491–8.
15. Ekouevi DK, D'almeida S, Salou M, Kariyare BG, Coffie PA, Dagnra AC, **Tchounga B**, et al. HIV seroprevalence among inmates in Togo. *Med Mal Infect.* 2013 Jul; 43(7):279–85.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Distribution des patients VIH-2 en dehors de l'Afrique.....	23
Tableau 2: Effectif des centres de prise en charge composant la cohorte WADA-HIV-2 en 2015.....	32
Tableau 3: Prélèvements réalisés dans cadre du projet Résist-VIH-2	34
Tableau 4: Outils disponibles pour l'identification des patients infectés par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest	40
Tableau 5: description des tests utilisés pour le dépistage et la discrimination du VIH-1 et du VIH-2 dans les centres de prise en charge périphériques de 7 pays d'Afrique de l'Ouest.	41
Tableau 6: Résultats de la confirmation sérologique des patients vivant avec le VIH au sein de la cohorte WADA-HIV-2 en 2014	43
Tableau 7: Résultats du contrôle sérologique des patients doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2 dans le cadre de l'essai FIT-2 en Côte d'Ivoire en 2016.	46
Tableau 8: Résultats de la vérification sérologique des patients doublement réactifs au VIH-1 et VIH-2 avec le test ImmunocombiI HIV-1&2 Bispot, lors de l'inclusion dans l'essai FIT-2 à Abidjan.....	47
Tableau 9: Régimes antirétroviraux recommandés en première ligne chez les patients vivant avec le VIH-2.....	51
Tableau 10: Variation moyenne des CD4 au cours des 12 premiers mois en fonction des caractéristiques à l'initiation du traitement chez les patients vivant avec le VIH-2, suivis dans la cohorte leDEA Afrique de l'Ouest.....	54
Tableau 11: Description de la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2, rapportée dans les publications au cours des 10 dernières années	63
Tableau 12: Synthèse des différents essais thérapeutiques réalisés chez les patients vivant avec le VIH-2.....	71
Tableau 13: Nombre de patients éligibles pour l'essai FIT-2 selon les centres investigateurs en 2015	72
Tableau 14: Caractéristique d'inclusion et de suivi des patients randomisés dans FIT-2 au 09/09/2016.	75
Tableau 15: Evolution des CD4 au cours des 24 premiers chez des patients initiant le traitement ARV au sein de la cohorte WADA-HIV-2.....	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1: schéma de la plateforme de recherche sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.....	30
Figure 2: Cartographie du réseau des centres cliniques VIH-2 de la collaboration leDEA Afrique de l'Ouest.....	31
Figure 3: Schémas d'étude de l'essai ANRS 12294 FIT-2 (Source : protocole FIT-2, NTC 02150993)	35
Figure 4: Exemple de résultats Immunocomb HIV-1&2 Bispot avec des réactions croisées au cours des inclusions dans l'essai FIT-2 à Abidjan en 2016.	46
Figure 5: Algorithme de confirmation du diagnostic sérologique des patients doublement réactifs au VIH-1 et VIH-2 à partir des tests rapides disponibles dans les pays ouest africains.	48
Figure 6: corrélation entre la charge virale ARN plasmatique VIH-2 et le nombre de CD4 chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV en Afrique de l'Ouest.....	55
Figure 7: Probabilité de rétention en fonction du genre (a) et de l'âge (b) chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement en Afrique de l'Ouest	64
Figure 8: Courbe des inclusions cumulées dans l'essai ANRS 12294 FIT-2 au 09/09/2016.....	74
Figure 9: Evolution de la prévalence du VIH-1 et du VIH-2 entre 1987 et 2006 en zone urbaine, en Guinée Bissau	81

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ACHIEVE	A Collaboration on HIV-2 Infection
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFRAVIH	l'Alliance Francophone des Acteurs de santé contre le VIH et les infections virales chroniques
ARN	Acide Ribonucléique
ARNS	Agence Nationale De Recherche Sur Le SIDA Et Les Hépatites
ARV	Antirétroviraux
AZT	Zidovudine
CD4	Cluster of différenciation 4
CDC	Center for Disease Control and prevention
CEDRES	Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les. Affections Opportunistes
CEPREF	Centre de Prise en charge de la Recherche et de Formation
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIRBA	Centre Intégré de Recherches Biocliniques D'ABIDJAN
CMG	Centre de Méthodologie et de Gestion
COBI	Cobicista
CROI	Conference on retroviruses and opportunistic infections
DRV	Darunavir
DTG	Dolutégravir
EFZ	Effavirenz
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EVG	Elvitégravir
FIT-2	First intention treatment for HIV-2
HR	Hazard ratio
IAS	International AIDS society
IC	Intervalle de confiance
IDV	Indinavir
leDEA	International epidemiological database to evaluate AIDS
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INTI	Inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de la protéase
JIAS	Journal of the international health society
LIA	Laboratoire international associé
LPV	Lopinavir
MEREVA	Méthodologie et Evaluation pour la Recherche clinique et Epidémiologique sur le VIH en Afrique
MRC	Medical Research council
NVP	Névirapine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA	Organisation des nations unies pour la lutte contre le Sida
PCR	Polimerase Chain Reaction
PNLS	Programme Nationale de Lutte contre le SIDA
PSP	Pharmacie de la santé publique
PTME	Prévention de la Transmission Mère-Enfant
RAL	Raltégravir
RESAPSI	Réseau Africain des Praticiens Assurant la Prise en Charge Médicale des Personnes Vivant avec le VIH/SIDA
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIVsms	Simian immune deficiency virus of Sooty mangabey
SMIT	Service des maladies infectieuses et tropicales
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir
USA	United states of America
USAC	Unité de Soins d'ambulatoire et de Conseils
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
WADA	West African database for AIDS
WB	Western blot

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) reste une priorité de santé publique avec 36,7 millions de personnes infectées à travers le monde et environ 2,1 millions de nouvelles infections en 2015 (1). L'Afrique subsaharienne demeure la région du monde la plus touchée par cette épidémie, concentrant à elle seule plus de 70% des personnes vivant avec le VIH (1).

On distingue deux types de virus à l'origine de l'infection par le VIH. Le VIH de type 1 (VIH-1) qui est responsable de la pandémie actuelle, et le VIH de type 2 (VIH-2) qui est responsable d'une épidémie localisée touchant un à deux millions de personnes en Afrique de l'Ouest (2). Cette infection par le VIH-2 s'est propagée dans les pays entretenant des liens historiques avec l'Afrique de l'Ouest, à la faveur des échanges commerciaux et des mouvements migratoires (3–5).

Outre sa localisation géographique, l'infection par le VIH-2 se caractérise par sa transmission et sa pathogénie plus faibles, comparées à celles de l'infection par le VIH-1 (6–8). L'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 est également marquée par une phase de latence asymptomatique plus longue, une progression clinique et une déplétion immunologique plus lentes ainsi qu'une répllication virale plus faible (9–13). Tout ceci conduit à une morbidité sévère et à une mortalité moins fréquentes que dans le cas de l'infection par le VIH-1 (14). Toutefois, en absence de traitement antirétroviral adapté, l'infection par le VIH-2 évolue vers le stade Sida et le décès (14,15). Il est alors recommandé, avant toute initiation de traitement antirétroviral (ARV), de bien différencier l'infection par le VIH-2 de celle par le VIH-1 (16–18), afin d'initier un régime ARV efficace sur le VIH-2.

Sur le plan thérapeutique, le VIH-2 se caractérise par sa résistance intrinsèque aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) qui sont proposés en première ligne de traitement, dans la plus part des pays d'Afrique de l'Ouest (19,20). Le traitement repose alors principalement sur l'initiation d'un régime ARV à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), associés à un inhibiteur de protéase (IP), préférentiellement le Lopinavir boosté au Ritonavir (LPV/r) (16–18,21).

La prise en charge de l'infection par le VIH-2 se heurte à de nombreuses difficultés en Afrique de l'Ouest. Tout d'abord sur le plan diagnostic, le contexte ouest africain étant caractérisé par la double circulation des VIH-1 et VIH-2 au sein des mêmes populations, de fréquentes coinfections par les deux virus sont observées (22–25), conduisant à des réactions croisées à l'origine d'erreurs diagnostiques avec les tests rapides VIH usuels (26–28).

Ainsi, de nombreuses études ont rapporté les difficultés des tests rapides à différencier avec précision les patients infectés par le VIH-2 de ceux infectés par le VIH-1 ou encore doublement infectés par les deux virus (29–31). De plus, il n'existe pas comme pour le VIH-1, une technique Elisa commercialisée, permettant de diagnostiquer l'infection par le VIH-2.

Le Western Blot (WB), bien que disponible dans la plupart des pays de la sous-région ouest africaine, reste encore confiné dans les laboratoires nationaux de référence où les réactifs spécifiques pour la discrimination du VIH-2 sont souvent indisponibles et l'interprétation souvent difficile et fonction des fabricants (32–34). Par ailleurs, la mesure de la charge virale plasmatique VIH-2 reste encore indisponible en routine,

dans les pays d'Afrique de l'Ouest. La quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique par une technique de PCR en temps réel a été adaptée de la technique utilisée pour le VIH-1, mais elle n'est disponible que dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de la cohorte ANRS C05 VIH-2 (35).

Tous ces obstacles au diagnostic précis de l'infection par le VIH-2 rendent difficile la description épidémiologique de la maladie. En effet, bien que l'Afrique de l'Ouest soit l'épicentre et la zone de concentration du VIH-2, son épidémiologie y est encore assez imprécise. En dépit de la vulgarisation des tests de diagnostic rapide, la prévalence du VIH-2 est méconnue dans la plupart des pays ouest africains.

Sur le plan thérapeutique, les recommandations pour la prise en charge de l'infection par le VIH-2 entraînent de nombreux défis programmatiques et opérationnels pour les pays ouest africains. En effet, bien que les régimes à base d'IP soient recommandés en première ligne chez les patients vivant avec le VIH-2, ils sont habituellement prescrits en deuxième ligne dans la plupart de ces pays pour les patients vivant avec le VIH-1. De ce fait, en cas d'échec du traitement ARV à base d'IP, il n'existe pas pour le moment, un régime de deuxième ligne recommandé pour les patients vivant avec le VIH-2. Cette situation est d'autant plus préoccupante qu'en Afrique de l'Ouest comme dans la plupart des pays à ressources limitées, l'accès aux molécules utilisées en troisième ligne de traitement pour le VIH-1, telles que les inhibiteurs de l'intégrase (INI) reste limité (36). Il se pose alors la question de la meilleure séquence de traitement ARV à initier pour proposer un maximum d'alternatives thérapeutiques à chaque patient vivant avec le VIH-2 sous traitement.

Au défi que représente le choix du traitement ARV à initier en première ligne chez les patients vivant avec le VIH-2, vient s'ajouter le problème du suivi de la réponse thérapeutique et l'apparition des résistances virales chez ces patients. En effet, les critères de suivi de la réponse clinique, immunologique et virologique de même que la définition de l'échec thérapeutique restent encore assez imprécis dans le cadre de l'infection par le VIH-2. Les outils disponibles tels que la numération des lymphocytes T CD4 (CD4) et la charge virale plasmatique sont limités du fait de la faible réponse immunologique pour le premier et du nombre important de patients ayant une charge virale indétectable à l'initiation du traitement pour le second. Bien que des outils plus performants pour la quantification de la charge virale VIH-2 aient été récemment développés et validés (37), leur utilisation reste limitée au champ de la recherche et leur implémentation en routine constitue encore un défi opérationnel.

Par ailleurs, de nombreuses études ont mis en évidence des résistances secondaires du VIH-2 aux INTI, à certains IP et plus récemment aux premières générations d'INI utilisés chez les patients infectés par le VIH-2 (38–41). La fréquence et les raisons de la survenue de ces résistances doivent encore faire l'objet d'études approfondies pour optimiser la prise en charge des patients.

Enfin, la prise en charge holistique des patients infectés par le VIH-2 reste encore très peu évaluée dans le cadre des programmes nationaux de prise en charge en Afrique de l'Ouest (42). En plus des difficultés rencontrées pour le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le suivi immuno-virologique des patients, il existe peu de données sur la mortalité et l'attrition dans les programmes de prise en charge des patients vivant avec le VIH-2. Les quelques données disponibles sont issues de cohortes de taille modeste, incluant les patients négatifs ou vivant avec le VIH-1. Il s'avère alors indispensable d'évaluer l'efficacité des programmes et plus globalement

des systèmes de santé pour ce qui est de la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2. Ceci à travers une étude de la rétention dans les soins qui reste avec l'observance l'un des déterminants du contrôle de l'épidémie de VIH. Toutes ces difficultés et questions inexplorées illustrent bien la nécessité de se pencher sur l'infection par le VIH-2 qui, tend à devenir une maladie négligée.

Ce travail de thèse avait pour but de contribuer à l'amélioration de la prise en charge globale des patients infectés par le VIH-2. Pour ce faire, la réflexion a été structurée autour de trois principaux axes de recherche, correspondant aux défis opérationnels posés par la prise en charge des patients infectés par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

Ainsi, dans un premier temps nous avons abordé la question des difficultés liées au diagnostic de l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Les objectifs spécifiques étaient alors d'évaluer la capacité des algorithmes nationaux des pays ouest africains à identifier les patients infectés par le VIH-2 et doublement infectés par le VIH-1 et le VIH-2, puis de proposer un ou plusieurs algorithmes efficaces et adaptés aux contextes de ces pays.

Par la suite, nous avons abordé les aspects opérationnels de la prise en charge et du suivi thérapeutique des patients vivant avec le VIH-2. Dans ce cadre, nous avons entrepris de décrire la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV. Puis nous avons exploré le rôle des différents outils de suivi de cette réponse au traitement.

Dans le contexte global où la surveillance des résistances aux traitements ARV est une priorité de santé publique, nous avons jugé opportun d'aborder en troisième point le prérequis opérationnel à cette surveillance, qui est la rétention dans les soins. Pour ce faire, nous avons traité la question de la mortalité et des perdus de vue parmi les patients vivant avec le VIH-2 et recevant un traitement ARV.

Nous avons ensuite rapporté la mise en place de l'essai ANRS 12294 FIT-2 et décrit les difficultés rencontrées, avant d'achever notre réflexion par une discussion générale sur les différents aspects de la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 et les perspectives de recherche.

Chapitre 1

GENERALITES SUR L'INFECTION PAR LE VIH-2

1 GENERALITES SUR L'INFECTION PAR LE VIH-2

1.1 Epidémiologie de l'infection par le VIH-2

1.1.1 Origine du virus

Le VIH-2 est un rétrovirus de la sous-famille des lentivirus, qui affecte l'homme et provoque chez lui un syndrome immunodéficitaire acquis (SIDA) semblable à celui induit par le VIH-1 (43,44). Sur le plan génétique, le VIH-2 est proche du virus de l'immunodéficience simienne (SIVsmm) retrouvé chez le Sooty mangabey (*Cercocebus atys atys*), qui est un primate vivant dans les arbres forestiers le long de la côte ouest africaine, depuis le Sénégal jusqu'au Ghana (45–50).

1.1.2 Réservoir animal et transmission à l'homme

Le VIH-2 résulte de la transmission inter-espèce du SIVsmm, qui est passé du sooty mangabey à l'homme, à l'occasion de la chasse, de la consommation ou de la commercialisation des primates, ou encore de leur domestication (48,51–53). Le VIH-2 a été suspecté pour la première fois en 1985 chez des patients originaires du Sénégal, puis isolé en 1986 chez des patients originaires du Portugal, avant que son génome ne soit décrit en 1987, à partir de l'isolat ROD provenant d'un patient du Cap-Vert (54–56).

1.1.3 Diversité génétique et circulation du VIH-2

On distingue à ce jour neuf groupes de VIH-2, nommés de A à I et correspondant chacun à un événement de transmission inter-espèce spécifique du sooty mangabey à l'homme (51,57,58). Alors que les groupes A et B sont majoritaires et responsables de l'épidémie localisée de VIH-2, les groupes C à I ne concernent généralement qu'un ou deux patients (48,59–66). Des études d'épidémiologie moléculaire tendent à situer l'origine du VIH-2-B dans la Forêt de Tai en Côte d'Ivoire et au Ghana, tandis que le VIH-2-A aurait pour épigénome la Guinée Bissau (62,67–72). A partir de leurs épigénomes respectifs, les deux virus se seraient propagés aux autres pays d'Afrique de l'Ouest jusqu'au Nigéria (23,62,68,71–75).

1.1.4 Répartition géographique du VIH-2

Contrairement au VIH-1 qui est responsable de la pandémie actuelle, le VIH-2 a évolué sur un mode endémique, restant principalement localisé à l'Afrique de l'Ouest (23,62,68,71–75). On estime entre un et deux millions, le nombre de personnes vivant avec le VIH-2 dans cette région de l'Afrique (76). Ce chiffre doit toutefois être révisé pour prendre en compte le déclin de la prévalence, rapporté dans des zones historiquement de forte prévalence telles que la Guinée Bissau et la Gambie (69,77,78). Ainsi, l'épidémie de VIH-2 semble avoir débuté en Guinée Bissau entre 1938 et 1939 (71,79), avant de se répandre dans toute l'Afrique de l'Ouest, où la plupart des pays rapportaient des prévalences >1% durant les années 1980 (5,80). Elle se serait ensuite répandue dans les autres anciennes colonies portugaises d'Afriques, notamment le Mozambique et l'Angola, en partant du Cap-Vert (5,66,81–83).

Le virus s'est par la suite propagé à d'autres régions du monde, notamment les pays entretenant des liens commerciaux et historiques avec ses différents épicentres (5,62,71). C'est ainsi que les deux pays les plus fortement touchés par l'épidémie de VIH-2 en dehors de l'Afrique sont la France et le Portugal qui entretiennent des liens historiques et commerciaux particuliers avec la Côte d'Ivoire et le Sénégal pour le premier et avec la Guinée Bissau pour le second (84). Partant de ces deux pays, l'infection par le VIH-2 s'est faiblement propagée aux autres pays d'Europe, d'Amérique et d'Asie (Tableau 1-1) (62,71,85).

Tableau 1: Distribution des patients VIH-2 en dehors de l'Afrique

Pays	Fréquence du VIH-2 dans le pays	Année
France (86)	1000 patients VIH-2 dans la cohorte ANRS CO5 1-2% des nouvelles infections diagnostiquées	2015
Portugal (4,87)	1813 patients dans la cohorte nationale 4,5% des patients vivant avec le VIH	2000
Espagne (88)	279 patients VIH-2 dans la cohorte	2014
Italie (89)	16 patients VIH-2 sur 2941 patients séropositifs dans un centre de prise en charge	2008
Danemark (90)	4 patients VIH-2 sur 3019	1992
Inde (91–93)	0,57% et 0,38% de l'ensemble des patients VIH uniquement dans deux provinces	2010
USA (94)	242 patients VIH-2 suivis	2009

1.1.5 Transmission du VIH-2

L'infection par le VIH-2 se transmet comme l'infection par le VIH-1, à travers les rapports sexuels non protégés, de la mère à l'enfant ou par le sang contaminé (transfusion sanguine et utilisation de seringues contaminées) (85,95). Cependant, une étude menée au Sénégal, chez les travailleuses du sexe, rapportait une stagnation du risque de transmission hétérosexuelle du VIH-2 entre 1985 et 1992, tandis que ce risque passait de 0% à 2,18% pour le VIH-1 durant la même période respectivement (6,96). De plus la transmission du VIH-2 de la mère à l'enfant a également été décrite comme étant 10 à 20 fois moins élevée que celle du VIH-1 (8,97–99).

Cette faible transmissibilité est associée à la faible virémie observée chez les patients vivant avec le VIH-2 (4,12,100), de même qu'à la faible charge virale dans les sécrétions génitales (101). En effet, l'analyse des sécrétions génitales de patients vivant avec le VIH a révélé que la charge virale était plus souvent détectable chez les patients VIH-1 (95%) que chez les patients VIH-2 (70%). Elle était également plus faible pour les patients VIH-2 (2,6 log₁₀ copies/ml) que pour les patients VIH-1 (4,4 log₁₀ copies/ml), expliquant en partie la faible transmission sexuelle du VIH-2 (101–103). Ainsi, le faible potentiel épidémique de l'infection par le VIH-2 semble être lié à la faible transmissibilité du virus, même si une étude plus récente, basée sur des méthodes bayésiennes, suggère que la dynamique de transmission du VIH-2 est superposable à celle du VIH-1 dans la même population (104).

1.1.6 Histoire naturelle de l'infection par le VIH-2

L'infection par le VIH-2 se caractérise par une phase de latence asymptomatique et une progression clinique de la maladie plus longues que celles de l'infection par le VIH-1 (9,10,12,100,105,106). Une étude menée au Sénégal a montré que cinq ans après la séroconversion, 33% des patients vivant avec le VIH-1 avaient progressé vers le stade Sida alors que tous les patients vivant avec le VIH-2 étaient restés asymptomatiques (10). Cette évolution lente de l'infection par le VIH-2 pourrait être en partie expliquée par la faible virémie observée chez les patients vivant avec le VIH-2 qui peut être jusqu'à 30 fois moins élevée que celle des patients vivant avec le VIH-1 (4,12,13,15,105,107,108). L'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 est également marquée par une déplétion immunitaire plus lente que dans le cas de l'infection par le VIH-1, associée à une faible réplication virale (9–13,85). Dans la cohorte française ANRS CO5, plus de 6% des patients vivant avec le VIH-2 étaient des progresseurs lents, c'est-à-dire des patients qui, en l'absence de traitement ARV, étaient restés asymptomatiques avec plus de 500 CD4/mm³, pendant plus de huit ans (109). La comparaison des marqueurs biologiques de ces patients VIH-2 avec ceux des patients de la cohorte ANRS CO3 VIH-1 a rapporté une baisse annuelle des CD4 moins importante chez les patients VIH-2, comparés aux VIH-1 (-9 versus -49 CD4/mm³/ an) (110). Par ailleurs, on considère que 25% à 35% des patients vivant avec le VIH-2 sont des « elites controllers », c'est-à-dire des patients qui en absence de traitement ARV, conservent une charge virale indétectable (<50 copies/mm³) pendant au moins deux ans (10,111). Toutefois, en dépit de cette différence de progression clinique, immunologique et virologique, de nombreuses études soulignent qu'en absence de prise en charge adaptée, l'infection par le VIH-2 conduit au stade Sida et au décès comme dans le cas de l'infection par le VIH-1 (9,44,70,112–114).

1.2 Prise en charge de l'infection par le VIH-2

1.2.1 Recommandations thérapeutiques et de suivi

La prise en charge des patients vivant avec le VIH-2, est également différente de celle des patients vivant avec le VIH-1. Tout d'abord, la résistance intrinsèque du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), réduit le nombre de molécules efficaces disponibles pour ces patients, notamment dans les pays à ressources limitées (19,20). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande d'initier un régime ARV à base de deux INTI, associés à un inhibiteur de protéase (IP), préférentiellement le Lopinavir boosté au Ritonavir (LPV/r) (16,115). Dans les pays à ressources limitées où vivent la plupart des patients infectés par le VIH-2 et où l'arsenal thérapeutique reste limité, il est possible d'initier un régime à base de trois INTI, bien que ce régime ne soit plus recommandé dans les pays du Nord (16–18).

D'autre part, la décision d'initier un traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2, repose principalement sur le taux de CD4 et le stade clinique. En 2010, l'OMS recommandait d'initier le traitement ARV chez tout patient ayant moins de 350 CD4/mm³ quel que soit son stade clinique (116). Cette recommandation a évolué en 2013, proposant de traiter tout patient ayant moins de 500 CD4/mm³, puis en 2015, proposant désormais de traiter tout patient infecté par le VIH quel que soit son stade clinique et son taux de CD4 (16,117). Quel que soit le régime antirétroviral initié, il est

recommandé de suivre la réponse au traitement par des mesures répétées de la charge virale (au moins une fois par an) et du taux de CD4 (tous les six mois), afin de documenter la réponse immunologique et virologique et de détecter précocement l'apparition de résistances aux molécules antirétrovirales.

1.2.2 Réponse immunologique et virologique aux ARV

La réponse au traitement est habituellement évaluée en utilisant un critère composite qui est à la fois clinique, immunologique et virologique (118). Une moins bonne réponse immunologique au traitement ARV a été observée chez les patients vivant avec le VIH-2 comparés à ceux vivant avec le VIH-1 (110,119). Les données de cohorte ANRS CO5 VIH-2 et de la collaboration ACHIEV₂E ont montré que la réponse immunologique était moindre après 12 mois de traitement chez les patients vivant avec le VIH-2, malgré une bonne réponse virologique chez la majorité des patients (120). De plus, près de 40% des patients vivant avec le VIH-2, suivis dans les cohorte avaient une charge virale non détectable à l'enrôlement (118).

Quelques données sont disponibles sur les résistances aux ARV, notamment en France où une fréquence élevée de mutations de résistance virale K65R et Q151M a été rapportée chez des patients vivant avec le VIH-2, traités à base d'INTI (40). L'émergence de résistances multi classes a également été rapportée au Sénégal, où, dans une cohorte de 23 patients, 30% avaient développé des mutations de résistance à plusieurs classes d'ARV (M184V, Q151M et plusieurs mutations associées aux IP) (41). Des mutations de résistance ont également été rapportées pendant le traitement avec le RAL (121).

- **Sensibilité aux IP**

Les études de sensibilité phénotypique montrent une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase sont à privilégier dans les choix thérapeutiques (72,122,123).

- **Sensibilité aux INTI**

In vitro, la sensibilité naturelle du VIH-2 aux INTI est identique à celle de VIH-1. Mais la mutation au codon 151 (Q151M), associée en cas d'infection par le VIH-1 à une résistance croisée à tous les INTI, a été observée avec une fréquence particulièrement élevée, de l'ordre de 26 %, en cas d'échec thérapeutique lors de l'infection par VIH-2 (40). La mutation K65R est également sélectionnée préférentiellement lors d'un échec à tous les INTI, à l'exception de 3TC. En revanche, la mutation au codon 215, très fréquemment sélectionnée par les souches VIH-1 chez les patients traités par des analogues de la thymidine, est détectée avec une fréquence de 15 % chez les patients infectés par VIH-2 (40), suggérant fortement un mécanisme de résistance différent pour cette classe de médicaments.

Tout ceci soulève de nombreuses interrogations sur le meilleur régime thérapeutique à initier chez les patients vivant avec le VIH-2, ainsi que sur la surveillance des résistances et la prise en charge des patients en échec thérapeutique.

1.3 La recherche sur le VIH-2 dans le monde

Depuis l'isolement du virus en 1986 (55) et la caractérisation du génome viral en 1987 (56), l'infection par le VIH-2 a suscité l'attention de la communauté scientifique et a été au cœur de quelques controverses, notamment sur la protection supposée que conférerait le VIH-2 vis à vis du VIH-1 (124–127). Initialement, la recherche sur l'infection par le VIH-2 était portée par des équipes américaines du *Center for Disease Control and prevention* (CDC, Atlanta USA) et françaises de l'Institut Pasteur, basées au Sénégal et en Côte d'Ivoire. Ces équipes travaillaient principalement sur des primates (*Cercocebus atys atys*, *Macaca Mulata*), les travailleuses du sexe à Dakar et des séries de cas hospitaliers à Abidjan (6,23,128,129). La flambée épidémique du VIH-2 en Guinée Bissau et en Gambie a ensuite donné lieu aux premières études de prévalence en population générale et à la naissance des premières grandes cohortes de patients vivant avec le VIH-2 (77,130).

1.3.1 La cohorte Bissau guinéenne

La Guinée Bissau est l'épicentre de l'épidémie de VIH-2A qui est le groupe de VIH-2 le plus répandu en Afrique de l'Ouest et dans le monde (62,71,72). Dès 1987, une étude transversale réalisée au sein de 100 ménages sélectionnés de façon aléatoire dans la capitale de Guinée Bissau a permis d'obtenir l'une des premières estimations de la prévalence du VIH-2 en zone urbaine (8,9%) (70). Les trois zones de dénombrement ayant été enquêtées (Bandim 1, Bandim 2 et Belem) ont ainsi constitué le point de départ de la plus grande cohorte populationnelle dédiée à l'étude de l'épidémie de VIH-2 en Afrique de l'Ouest (70). En 1989, une cohorte similaire a vu le jour dans la zone rurale de Caio au Nord-Ouest de la Guinée Bissau, où 10 zones de dénombrement ont servi de base populationnelle à la mise en place de la plus grande cohorte de patient vivant avec le VIH-2 en zone rurale (70,131,132). Ces différentes cohortes populationnelles ont permis de construire des cohortes de patients vivant avec le VIH (VIH-1, VIH-2 et VIH-1+2) aussi bien en zone urbaine qu'en zone rurale. Ces cohortes de patients infectés ont ensuite été appariées selon le sexe, l'âge et le lieu d'habitation, à des patients non infectés par le VIH, en vue de réaliser de grandes études comparatives (100,133,134). Ces grandes cohortes ont permis dans un premier temps d'explorer la dynamique épidémique de l'infection par le VIH-2 (135), puis de la comparer à celle de l'infection par le VIH-1. Elles ont ainsi permis d'observer le déclin de l'épidémie de VIH-2 et la flambée épidémique du VIH-1(70,78,136,137). Ces cohortes ont ensuite permis d'explorer la transmission, l'histoire naturelle, la morbidité et la mortalité pré thérapeutique de l'infection par le VIH-2 (78,136,138). Plus tard, avec l'avènement des ARV en Afrique, les cohortes Bissau guinéennes ont permis d'explorer la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV.

1.3.2 La cohorte gambienne

En Gambie, le premier cas d'infection par le VIH-2 a été diagnostiqué en 1986 dans la clinique spécialisée des affections génito-urinaire du medical research council (MRC) à Fajara, près de la capitale Banjul. Ce centre qui recevait initialement les travailleuses du sexe et les personnes consultant pour des infections sexuellement transmissibles est par la suite devenu le centre national de référence pour la prise en charge de l'infection par le VIH. C'est dans ce centre disposant d'un laboratoire équipé, qu'a été

mise en place la première cohorte de patients vivant avec le VIH-1 ou avec le VIH-2 en Gambie en 1988 (139,140). Les données issues de cette cohorte ont permis d'avoir les premières estimations de la prévalence du VIH-2, d'abord chez les travailleuses du sexe en Gambie (24,6% chez 355 travailleuses du sexe), puis chez tous les patients suivis dans le centre national de référence où la prévalence était estimée à 7,0% en 1991, 5,3% en 2000 et 4,0% en 2003 (77,139,140). A la suite de cette cohorte, des enquêtes nationales de séro-surveillance ont été initiées chez les femmes enceintes entre 1993 et 1995, puis entre 2000 et 2001 en vue de donner des estimations plus précises de la prévalence nationale, alors estimée à 1,1% (IC95% [0,9-1,1]) puis à 0,8% (IC 95% [0,6-1,0]) en 1995 et 2001 respectivement (98,141). Les études menées au sein de cette cohorte gambienne ont permis d'explorer l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2, de même que la mortalité pré thérapeutique et la réponse au traitement ARV (100,142–147).

1.3.3 La cohorte française ANRS CO5

En France, c'est en 1994 que la cohorte ANRS CO5 VIH-2 (ex EP 19) a vu le jour, dans le but de décrire l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 chez les patients adultes vivant en France. Les critères d'inclusion de cette cohorte étaient :

- Etre Infecté par VIH-2 seulement, diagnostiquée par ELISA et confirmée par un Western-Blot ;
- Etre suivi en consultation ou en hospitalisation dans un des services participants ;
- Etre âgé de 18 ans ou plus;
- Pouvoir être suivi de façon prolongée
- Etre résident en France pour au moins un an;
- Avoir signé un consentement à participer ;
- Disposer d'une prise en charge totale ou d'une aide médicale

Les objectifs spécifiques de cette cohorte étaient de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients infectés par VIH-2 et les caractéristiques immuno-virologiques de l'infection
- Etudier la progression clinique et immunologique de l'infection par le VIH-2, les facteurs pronostiques de cette évolution et la réponse au traitement antirétroviral
- Contribuer à l'identification des stratégies et combinaisons antirétrovirales les plus adaptées aux particularités de l'infection et à l'élaboration des recommandations nationales et internationales de prise en charge
- Permettre une évaluation des pratiques de prise en charge des patients suivis dans les centres hospitaliers français
- Fournir une banque de données clinique et biologiques ainsi que des prélèvements permettant la réalisation d'études virologiques et/ou immunologiques sur l'infection par VIH-2.

Cette cohorte est à ce jour la plus grande cohorte de patients vivant avec le VIH-2 en Europe, avec 1063 patients recrutés dans 120 centres cliniques en 2015 (62). Les

travaux de cette cohorte ont notamment permis de décrire l'épidémiologie de l'infection par le VIH-2 en France, l'évolution immunologique plus lente et les facteurs associés à la progression clinique et immuno-virologique chez les patients vivant avec le VIH-2 en France (15,109). Cette équipe a également documenté la moins bonne réponse immunologique et virologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2, en comparaison à ceux vivant avec le VIH-1, de même que l'efficacité moindre des régimes ARV à base de trois NRTI, en comparaison à ceux à base d'IP (110,118,120,148). L'analyse des échantillons de la biothèque issue de cette cohorte a également permis d'explorer le tropisme des souches et les résistances virales au traitement ARV, de même que certains marqueurs de l'inflammation et l'activation immunitaire (149–154). Plus récemment en 2013, la sous étude Immunovir-2/ réservoir, a été mise en place au sein de la cohorte avec pour objectif d'explorer les mécanismes immunitaires de contrôle de l'infection par VIH 2, notamment la capacité de production des lymphocytes et le vieillissement lymphocytaire; les fonctions antivirales des cellules dendritiques, NK et lymphocytes T; ou encore la caractérisation transcriptionnelle des lymphocytes CD4 et CD8 spécifiques du VIH-2. Le volet « Réservoir » de cette sous études visait quant à lui l'analyse du réservoir sanguin latent et inductible VIH-2 dans les différentes populations de cellules CD4 et les monocytes/ macrophages périphériques. Cette sous étude a récemment mis en évidence le rôle important d'un phénotype particulier de lymphocyte T CD8+ spécifique du GAG, retrouvé chez les patients VIH-2 « Elite Controllers » et qui serait responsable en partie de la conservation de l'activité viro-suppressive de ces patients en absence de traitement ARV (155).

Chapitre 2

ORGANISATION ET METHODE

2 ORGANISATION ET METHODE

Pour pouvoir explorer les différents axes de notre travail de recherche, nous avons eu recours à des approches méthodologiques qui ne pouvaient être mise en œuvre qu'en s'appuyant sur une plateforme de recherche bien structurée.

En Afrique de l'Ouest, depuis 2008, une plateforme réunissant des chercheurs de l'Université de Bordeaux, du centre de recherche PACCI qui est un Laboratoire International Associé (LIA) de l'Inserm, ainsi qu'un vaste réseau d'experts cliniciens travaillant dans les centres de suivi et de prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 a été créé. Cette plateforme s'articule autour des trois principaux projets de recherche (Figure 1) dans lesquels nous avons inséré des études ancillaires, ou extrait des bases de données permettant de répondre à nos questions de recherche spécifiques.

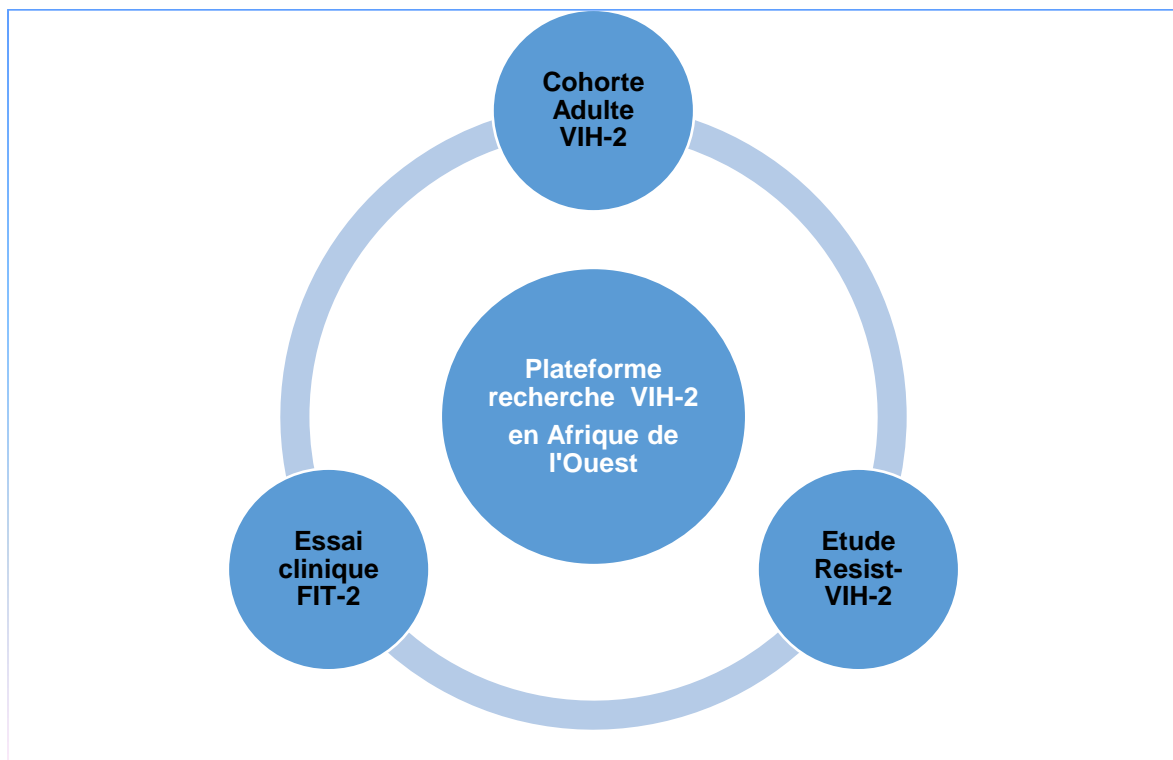


Figure 1: schéma de la plateforme de recherche sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

Cette plateforme se compose, dans l'ordre de création, de :

La cohorte WADA-HIV-2, initiée au sein de la collaboration leDEA (*international epidemiological data base to evaluate AIDS*), qui est une base de données épidémiologique internationale pour le suivi et l'évaluation de l'épidémie du VIH. Il s'agit d'un consortium dont l'objectif est de mettre en commun les données de suivi de l'infection par le VIH afin de réaliser des analyses plus puissantes et de pouvoir faire de la modélisation statistique. Ce consortium compte à ce jour sept régions, parmi lesquelles trois se trouvent en Afrique (<http://www.iedea.org>). La région Afrique de l'Ouest quant à elle regroupe les données de 17 cohortes adultes et 11 cohortes pédiatriques réparties dans 10 pays (156,157). C'est au sein de cette collaboration en Afrique de l'Ouest qu'est née la cohorte spécifique des patients vivant avec le VIH-2, qui sera décrite plus en détail dans la section suivante.

Les difficultés logistiques et opérationnelles rencontrées lors de l'exploitation des données de la cohorte adulte WADA-HIV-2, ont conduit à réaliser des études transversales successives pour collecter des données non programmatiques nécessaires à l'analyse de la réponse au traitement et à l'étude des résistances à travers une bio banque de cellules et de plasma. C'est ainsi que l'étude Résist-VIH-2 a été créée avec sa propre structure et son circuit biologique. Le troisième pilier de cette plateforme est l'essai ANRS 12294 FIT-2 qui a été mis sur pied pour répondre avec plus de puissance à des questions auxquelles les bases de données et les études transversales ne répondaient que partiellement.

Nous allons maintenant décrire dans le détail les différents éléments de cette plateforme et leur place dans mon travail de recherche.

2.1 La cohorte WADA-HIV-2 de la collaboration leDEA

Il s'agit d'une cohorte multicentrique internationale, mettant en réseau 15 centres cliniques de prise en charge des patients vivant avec le VIH-2, dans sept pays d'Afrique de l'Ouest parmi lesquels le Burkina Faso, le Bénin, la Côte d'Ivoire, la Guinée Bissau, le Mali, le Sénégal et le Togo (Figure 2) (158).



Figure 2: Cartographie du réseau des centres cliniques VIH-2 de la collaboration leDEA Afrique de l'Ouest. (Source: Rapport leDEA Afrique de l'Ouest, atelier des cohortes)

Ce réseau de centres cliniques de prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 a été mis en place depuis 2008 et comptait 4 979 patients en 2015 (Tableau 2), parmi lesquels 2 775 patients mono infectés par le VIH-2 et 2 204 patients doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2. Il s'agit donc de la plus grande cohorte dynamique de patients vivant avec le VIH-2 au monde.

Tableau 2: Effectif des centres de prise en charge composant la cohorte WADA-HIV-2 en 2015

Pays	Sites de prise en charge	Effectifs
Bénin	CNHU de Cotonou	74
Burkina Faso	CHU de Yalgado	361
	Hôpital du jour SOUROU SANOU	506
Côte d'Ivoire	CePreF	660
	CIRBA	400
	CNTS	257
	SMIT	536
	USAC	270
	MTCT+	48
Guinée Bissau	Bandim Health project	1 409
Mali	CHU Gabriel Touré	124
	Hôpital du point G	120
Sénégal	SMIT CHNU de FANN	121
	UWD-Dakar	75
Togo	CHU Tokoin	18
7 pays	15 cohortes	4979

La cohorte WADA-HIV-2 de la collaboration leDEA Afrique de l'Ouest a été mise sur pied dans le but de décrire l'histoire naturelle de l'infection et l'évolution de la maladie chez les patients vivant avec le VIH-2 en absence de traitement ARV. Elle visait également à décrire la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV.

De façon plus spécifique, il s'agissait pour les patients non traités de :

- Décrire la progression immunologique jusqu'aux seuils d'éligibilité thérapeutique
- D'explorer la mortalité, la morbidité sévère et la rétention dans les soins.

Pour les patients sous traitement ARV, les objectifs de cette cohorte étaient :

- De décrire la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV
- D'estimer la mortalité et la rétention après 12 puis 24 mois de traitement ARV
- De décrire les échecs thérapeutiques et l'apparition des mutations de résistances virales.

Dans la plateforme de recherche, cette cohorte constitue le maillon essentiel de notre travail de recherche, puisqu'elle permet la collecte systématique des données permettant de construire la plupart des indicateurs nécessaires à notre réflexion. De plus, elle nous offre la possibilité d'y nicher des études spécifiques visant à répondre à nos questions de recherche.

2.2 L'étude Résist-VIH-2

L'étude resist-VIH-2 est une étude ancillaire développée pour pallier aux difficultés rencontrées par la cohorte WADA-HIV-2. En effet, la plupart des centres cliniques ne disposant pas de laboratoire d'analyse pour la réalisation en routine des charges virales VIH-2 et du génotypage des souches virales, il devenait indispensable de conserver des échantillons de plasma et de cellules pour des études virologiques. Par la suite, l'étude résist-VIH-2 est devenue un projet à part entière de constitution d'une bibliothèque de plasma et de cellules de patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

Cette bibliothèque met désormais en réseau différents laboratoires de virologie d'Afrique de l'Ouest et d'Europe, parmi lesquels le centre de diagnostic et de recherche en santé (CeDReS) à Abidjan où sont centralisés et stockés les prélèvements, le centre intégré de recherche bioclinique d'Abidjan (CIRBA) qui est doté d'une unité de biologie moléculaire, le laboratoire de virologie de l'hôpital du jour du CHU Sourou Sanou à Bobo Dioulasso et le laboratoire de virologie de l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris.

L'approche méthodologique de ce projet consiste en une série d'enquêtes transversales réalisées tous les deux ans chez des patients vivant avec le VIH-2 ou avec les deux virus (VIH-1 et VIH-2). Chaque patient qui accepte de participer à l'étude se voit administrer un questionnaire standardisé sur ses caractéristiques sociodémographiques et ses antécédents de prise en charge du VIH. Un prélèvement sanguin est ensuite réalisé chez chaque participant pour des analyses biologiques spécifiques notamment la confirmation sérologique et la numération des lymphocytes TCD4. Après centrifugation, des cryotubes de plasma et de cellules sont stockés à -80°C. Ces échantillons conservés seront ensuite utilisés pour la réalisation d'examen de biologie moléculaire permettant de répondre à des questions spécifiques chez les patients VIH-2.

Cette bibliothèque avait pour objectifs la réalisation d'analyses biologiques spécifiques, permettant de décrire :

- La prévalence et l'incidence des coïnfections VIH-2-VHB/C
- La fréquence de survenue des mutations de résistances virales
- Les résistances primaires chez les patients non traités
- L'évolution des marqueurs de l'inflammation et l'activation immunitaire

Les critères d'inclusion dans ce projet sont :

- Etre porteur d'une infection par le VIH-2 ou les deux virus
- Avoir 18 ans ou plus
- Etre suivi dans un des centres cliniques membre du réseau WADA-HIV-2
- Avoir donné son consentement signé à participer à l'étude

Débutée depuis 2012 dans trois pays (Côte d'Ivoire, Burkina Faso et Mali), l'étude résist-VIH-2 s'est agrandie avec l'arrivée du Togo et de la Guinée Bissau. Les prélèvements se sont poursuivis en 2014, puis en 2016 (Tableau 3).

Tableau 3: Prélèvements réalisés dans cadre du projet Résist-VIH-2

Série d'études transversales sur les résistances VIH-2			
	Round 1	Round 2	Round 3
Date de la coupe	2012	2014	2016
Effectif	827 (60% VIH-2)	632 (100% VIH-2)	850 (70% VIH-2)
Plasma	Oui	Oui	Oui
Cellules	Non	Oui	Oui

Dans le cadre de notre travail de recherche, la biothèque de l'étude Résist-VIH-2 occupe une place importante puisqu'elle fournit des données spécifiques issues de la biologie moléculaire pour étayer les observations cliniques et immunologiques. Elle permet également d'enrichir notre travail et d'explorer des questions difficilement abordables avec les données de routine.

2.3 L'essai ANRS 12294 FIT-2

L'essai FIT-2 est le premier essai thérapeutique chez les patients infectés par le VIH-2 dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest. Il s'agit d'un essai randomisé, non comparatif, multicentrique et international, sans insu sur les traitements. Il vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de trois traitements antirétroviraux de première ligne, associant ténofovir-emtricitabine ou lamivudine à zidovudine, ou à lopinavir/ritonavir ou à raltegravir chez des adultes infectés par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

Cet essai a été conçu dans le but d'aider à l'amélioration de la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2, en proposant la meilleure séquence d'administration des deux régimes antirétroviraux recommandés par l'OMS et en identifiant de possibles alternatives à ces deux régimes en cas d'échec thérapeutique ou de résistance primaire.

La Figure 3 illustre le schéma d'étude de cet essai dont l'objectif principal est : chez des adultes infectés par le VIH-2, naïfs de tout traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, et qui débutent un traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne avec TDF + XTC + ZDV, ou TDF + XTC + LPV/r, ou TDF + XTC + RAL, d'évaluer le(s) régime(s) qui entrainera (ont) un taux de « succès global » > 55% à 96 semaines de traitement. En pratique, l'essai FIT-2 va inclure et suivre trois groupes de 70 patients chacun, pendant deux ans (96 semaines) en vue d'identifier les groupes dans lesquels il y aura le plus de patients en succès (Figure 3).



Essai randomisé, non comparatif, de phase IIb, sans insu sur les traitements, évaluant l'efficacité et la tolérance de trois traitements antirétroviraux de première ligne, associant ténofovir-emtricitabine ou lamivudine à zidovudine, ou à lopinavir/ritonavir ou à raltegravir chez des adultes infectés par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

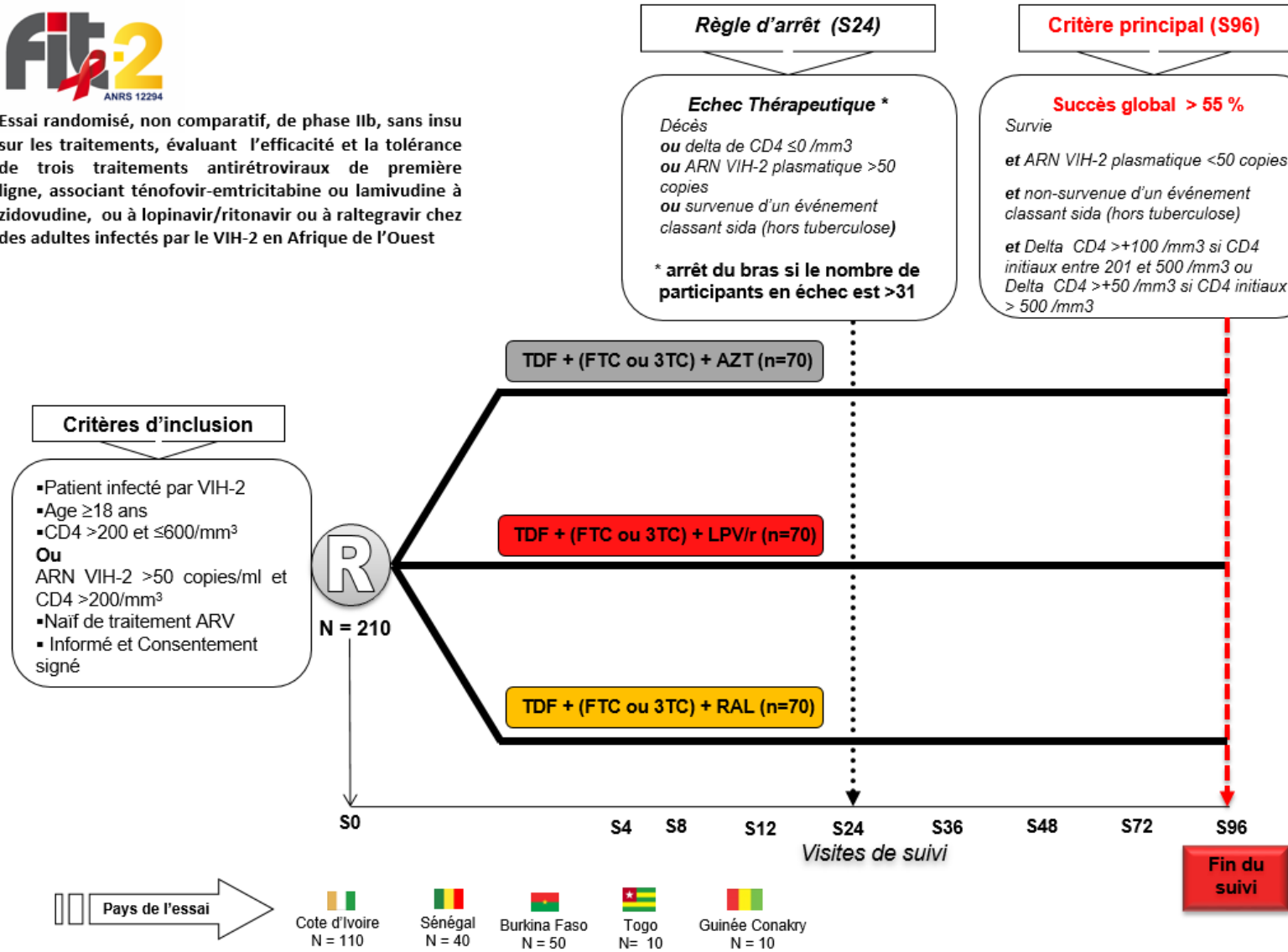


Figure 3: Schémas d'étude de l'essai ANRS 12294 FIT-2 (Source : protocole FIT-2, NTC 02150993)

Les objectifs secondaires de cet essai sont de :

- Décrire la fréquence des « échecs thérapeutiques » à S24 et S48 ;
- Décrire la tolérance aux antirétroviraux entre S0 et S96;
- Décrire la progression clinique de l'infection VIH-2 en particulier la survenue d'un épisode de morbidité sévère ou d'évènements classant sida ou d'un décès entre S0 et S96;
- Décrire l'évolution des lymphocytes-T- CD4 et de l'ARN VIH-2 plasmatique entre S0 et S96;
- Décrire l'observance aux traitements antirétroviraux entre S0 et S96;
- Décrire les profils de mutations de résistance aux antirétroviraux à l'initiation du traitement et chez les patients en échec virologique au cours du suivi ;
- Décrire l'évolution du titre d'ADN VIH-2 dans les PBMC à S0, S24, S48 et S96;
- Décrire la fréquence des modifications et arrêt de traitement entre S0 et S96;

Les patients sont inclus dans l'essai FIT-2 s'ils remplissent les conditions suivantes :

- Etre infecté par le VIH-2 seul
- Etre majeur (âge > 18 ans)
- Ne pas avoir d'antécédents de traitement antirétroviral, quelle qu'en soit l'indication et la durée (y compris dans le cadre d'une PTME)
- Avoir des CD4 >200 cellules/mm³
- Résider dans la ville de l'étude ou dans une localité avoisinante, permettant de participer à l'essai;
- Avoir signé un consentement

Les patients remplissant les critères d'inclusion pourront ne pas être inclus s'ils présentent l'un au moins des critères suivants:

- Participation en cours à tout autre essai clinique
- Présence d'une infection opportuniste en cours non stabilisée, de toute pathologie grave ou évolutive, ou de tous signes cliniques compatibles avec une pathologie sévère dont le diagnostic ne serait pas encore confirmé tels que fièvre, amaigrissement, diarrhée ou toux non encore expliquée (liste non exhaustive).
- Présence de pathologie en cours qui amènerait dans la vie courante à contre-indiquer ou à préférer l'un ou l'autre des trois régimes possibles pour une raison médicale, ou à modifier les posologies prévues dans l'essai.
 - Hémoglobine \leq 8 g/dL
 - Polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/mm³
 - Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <50mL/mn
 - Plaquettes <50 000 cellules/mm³
 - Insuffisance cardiaque décompensée
 - Insuffisance hépatique sévère (TP<50%) ou cytolyse sévère
 - Tuberculose active en cours de traitement par rifampicine
- Prise de médicaments interagissant avec certains des médicaments de l'essai
- Grossesse, allaitement ou projet de grossesse pendant la durée de l'essai

Le critère de jugement principal dans cet essai FIT-2 sera le pourcentage de patients ayant un « **succès global** » à **S96**, défini par la survie avec un ARN VIH-2 plasmatique <50 copies/ml et la non-survenue d'un événement classant Sida hors tuberculose et une augmentation de CD4 en fonction du nombre de CD4 initial (delta de CD4 \geq +100

cellules/mm³ pour des CD4 initiaux entre 201 et 500 cellules/mm³ ou Delta de CD4 ≥ 0 cellules/mm³ pour des CD4 initiaux > 500 cellules/mm³).

Bien que les résultats de cet essai ne soient pas disponibles pour étayer notre argumentation, l'expérience de la mise en œuvre de cet essai nous a permis de mieux cerner les difficultés rencontrées lors de la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2

Chapitre 3

IDENTIFICATION DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST : DEFIS ET DIFFICULTES OPERATIONNELLES

3 IDENTIFICATION DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST : DEFIS ET DIFFICULTES OPERATIONNELLES

3.1 Contexte

L'identification des patients infectés par le VIH est une étape essentielle dans la lutte contre cette maladie, dans la mesure où elle constitue la porte d'entrée dans le processus de soins (159). Du fait de la résistance intrinsèque du VIH-2 aux INNTI, il est recommandé de différencier précisément l'infection par le VIH-2 de l'infection par le VIH-1 et de la double infection par les deux virus, afin d'initier le traitement antirétroviral approprié (17,20,116,160).

L'Afrique de l'Ouest se caractérise par une double circulation du VIH-1 et du VIH-2 au sein des mêmes populations. Cela entraîne des coïnfections avec les deux virus, à l'origine de réactions croisées pouvant compromettre la différenciation entre les deux virus au moment du diagnostic (33).

De nombreux outils ont été développés depuis le début de l'épidémie pour améliorer le diagnostic de l'infection par le VIH et la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 (Tableau 4). Avec l'avènement des tests de diagnostic rapide qui sont moins coûteux, faciles d'utilisation, ne nécessitant pas un personnel de laboratoire hautement qualifié, ni un plateau technique spécifique, le diagnostic de l'infection par le VIH a été décentralisé vers les sites périphériques afin de raccourcir le délai de mise sous traitement des patients infectés par ce virus (161).

La plupart des pays ouest africains ont révisé leurs recommandations de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VIH afin d'intégrer dans leurs algorithmes des tests permettant de différencier le VIH-2 du VIH-1 lors du diagnostic (tableau 5).

Ces algorithmes sont le plus souvent composés de deux tests rapides réalisés en série, avec un premier test très sensible servant au dépistage et un second test plus spécifique permettant la confirmation et la différenciation entre le VIH-1 et le VIH-2. En cas de discordance entre ces deux tests, un troisième test utilisant une technique différentes des deux premiers, permet de confirmer le diagnostic ou d'orienter vers la biologie moléculaire (162,163).

Tableau 4: Outils disponibles pour l'identification des patients infectés par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

Tests	Avantages	Inconvénients	Utilisation
TDR	<ul style="list-style-type: none"> - Facile d'utilisation - Cout faible - Résultat rapide - Conservation facile 	<ul style="list-style-type: none"> - Multiplicité de tests - Performances variables - Résultat dépendant du lecteur 	Deux tests en série dont le second doit être discriminant, un troisième test en cas de discordance
Elisa	Pas de technique Elisa commercialisée pour le VIH-2		Tests « maison » utilisés dans la recherche
Western blot	Discrimination précise du VIH-2	<ul style="list-style-type: none"> - Réactifs spécifiques VIH-2 - Interprétation difficile - Plateau technique spécifique - Ressources humaines 	Utilisé comme test de confirmation dans les laboratoires de référence
PCR (ARN ; ADN)	- Diagnostic précis	<ul style="list-style-type: none"> - Couteux - Plateau technique - Ressources humaines 	En cas de coïnfection En cas de résistances

TDR : Tests de diagnostic rapide ; PCR : Réaction de polymérisation en chaîne ; ARN : acide ribonucléique ; ADN : acide désoxyribonucléique

Bien que les tests rapides aient permis de booster considérablement le dépistage et la mise sous traitement des patients infectés par le VIH, leur utilisation à grande échelle dans les zones de double circulation du VIH-1 et du VIH-2 a fait émerger de nombreuses difficultés.

En effet, des études publiées récemment ont mis en doute les performances diagnostiques de certains tests rapides pour différencier le VIH-1 du VIH-2.

Ainsi, les tests SD Biline HIV1/2 3.0[®] (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea) et Genie II HIV-1/HIV-2[®] (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) utilisés comme tests de différenciation dans la plupart des pays ouest Africains (Tableau 5), ont montré de moins bonnes performances diagnostiques que d'autres tests rapides de la même génération (29–31,164).

De plus, des études plus anciennes, datant de 2004 (30), soulignaient déjà les difficultés des tests rapides à différencier les patients doublement infectés par le VIH-1 et le VIH-2 des patients mono-infectés (30).

Tableau 5: description des tests utilisés pour le dépistage et la discrimination du VIH-1 et du VIH-2 dans les centres de prise en charge périphériques de 7 pays d'Afrique de l'Ouest.

Pays	1^{er} test (Dépistage)	2^e test (Différenciation)	3^e test Confirmation en cas de discordance (tie test)
Côte d'Ivoire 2013	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	SD Bioline HIV1/2 3.0[®] (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea)	Stat-Pak (SP) dipstick (HIV-1; Chembio Diagnostic Systems, Medford, NY)
Burkina Faso 2013	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	SD Bioline HIV1/2 3.0[®] (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea)	Genie III HI-1/HIV-2 (Bio-Rad Steenvoorde, France)
Mali 2013	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	Genie II HIV-1/HIV-2 (BIO- Rad, Marnes-la-Coquette, France)	Genie III HI-1/HIV-2 (Bio-Rad Steenvoorde, France)
Nigeria 2009 (165)	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	Tri-line 1&2 lateral flow rapid test (Shantha bio technics Ltd, Hyderabad, India)	Western Blot (non spécifié)
Guinée Conakry 2010 (29)	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	SD Bioline HIV1/2 3.0[®] (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea)	Western Blot (non spécifié)
Guinée Bissau 2014 (31)	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	SD Bioline HIV1/2 3.0[®] (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea)	Western Blot (non spécifié)
Togo 2013 (166)	Determine HIV-1/2[®] (Abbott Laboratories Tokyo, Japan)	First Response HIV Card test 1-2.0 (PMC medical, India Pvt Ltd, Mumbai, India)	Inno-Lia HIV I/II (Innogenetics)

Avec le passage à échelle de la prise en charge antirétrovirale et l'évolution progressive des recommandations thérapeutiques vers le traitement universel (117,167), la gestion efficace des molécules antirétrovirales disponibles revêt un intérêt particulier. Cela est encore plus vrai pour les pays à ressources limitées où l'accès aux traitements de troisième ligne reste un véritable défi (36,168–170).

La difficulté est alors double pour les pays d'Afrique de l'Ouest qui doivent non seulement proposer un traitement adapté et efficace aux patients vivant avec le VIH-2, mais aussi proposer des alternatives thérapeutiques en cas d'échec au traitement ARV (36,160). Il devient indispensable de connaître avec précision le statut de chaque patient vivant avec le VIH afin d'initier d'emblée le traitement le plus adapté au type de virus.

Dans le contexte ouest africain, cette différenciation des patients infectés par le VIH-2 et doublement infectés par les deux virus est un défi à la fois technologique et opérationnel. En effet, il n'existe pas de technique Elisa commercialisée pour le diagnostic de l'infection par le VIH-2 (171), une technique Elisa sandwich, adaptée de la technique Elisa VIH-1 de Barin et al (172) a été développée par le CeDReS à Abidjan en Côte d'Ivoire (Home Made Elisa), mais reste utilisée uniquement dans le cadre de la recherche (30).

De plus, le test Western-Blot utilisé en routine en Europe et aux USA, reste faiblement décentralisé dans les pays d'Afrique de l'Ouest, du fait de son coût élevé et des besoins en plateau technique et personnel qualifié, ainsi que des difficultés liées à l'interprétation. Le recours à la biologie moléculaire, bien que réalisé dans le cadre du diagnostic pédiatrique avec des papiers buvards, s'avère trop onéreux avec un rendu de résultat trop long, pour être intégré dans la stratégie de diagnostic des patients adultes. L'alternative la plus réaliste dans une approche de santé publique reste donc l'usage des tests de diagnostic rapide, avec comme défis majeur l'identification du meilleur algorithme pour le diagnostic et la différenciation des patients infectés par le VIH-2 et doublement infectés par les deux virus (VIH-1 et VIH-2).

3.2 Travail réalisé

Pour apporter notre contribution à cette réflexion, nous avons mis en place une étude transversale nichée au sein de la cohorte VIH-2 de la collaboration leDEA en Afrique de l'Ouest. Les objectifs de cette étude étaient dans un premier temps d'évaluer le diagnostic et la différenciation des patients vivant avec le VIH, tels que réalisé avec les algorithmes nationaux des différents pays d'Afrique de l'Ouest. Dans un second temps, il s'agissait en s'appuyant sur la biologie moléculaire, de proposer et valider un algorithme performant pour le diagnostic et la différenciation des patients VIH-2 et doublement infectés.

Pour ce faire, nous avons testé de novo tous les patients diagnostiqués et classés comme étant VIH-2 ou doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2 dans cette cohorte, selon les algorithmes nationaux de chaque pays. Le test Immunocomb II® (Immunocomb II HIV-1&2, bispot Alere, Jouy-en-Josas, France) a été utilisé. Il permet avec un principe immuno-enzymatique indirect, de détecter les anticorps dirigés contre les glycoprotéines du VIH-1 (gp41 et gp120) et du VIH-2 (gp36). Ce test, approuvé par l'OMS (sensibilité de 100% et spécificité de 99,7%), a été identifié comme meilleur performeur par plusieurs études évaluatives (164,171,173). Nous avons également utilisé le test Elisa maison (Home made Elisa, CeDReS, Abidjan, Côte d'Ivoire), qui n'est pas encore commercialisé, mais a montré de bonnes performances diagnostiques lors d'études antérieures (30,174).

Cette étude a été réalisée sur un échantillon de patients provenant de trois pays d'Afrique de l'Ouest, notamment le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire et le Mali. Les premiers résultats de cette étude ont d'abord été présentés au 8^e Congrès de l'Alliance Francophone des Acteurs de santé contre le VIH et les infections virales chroniques (AFRAVIH) à Montpellier en 2014. Ils ont ensuite fait l'objet d'une publication dont je suis le premier auteur, dans la revue *Journal of the international AIDS society* (JIAS) en 2014 (175).

3.3 Principaux résultats

Au total, 547 patients âgés en médiane de 47 ans [40-53] ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 61,6% de femmes. Selon les algorithmes utilisés dans les pays, 312 patients (57,0%) avaient été classés avant l'étude comme infectés par le VIH-2, tandis que 235 (43,0%) étaient classés comme doublement réactifs pour le VIH-1 et le VIH-2.

On notait que 21,8% des 547 patients initialement VIH-2 ou doublement réactifs étaient des patients mono infectés par le VIH-1. Seuls 11,5% étaient confirmés doublements réactifs et 54,8% étaient confirmés mono-infectés par le VIH-2 (Tableau 6).

Tableau 6: Résultats de la confirmation sérologique des patients vivant avec le VIH au sein de la cohorte WADA-HIV-2 en 2014

	Algorithmes nationaux		ImmunoComb®		Homemade Elisa		Résultats concordants	
	N	%	N	%	N	%	N	%
VIH-1	0	0	125	22,9	145	26,5	119	21,8
VIH-2	312	57,0	303	55,4	331	60,5	300	54,8
VIH-1&2	235	43,0	119	21,8	71	13,0	63	11,5
Total	547	100	547	100	547	100	482	88,1

Suite à ces premiers résultats publiés, nous avons été interpellés par une lettre à l'éditeur adressée par l'équipe de Guinée Bissau qui portait sur deux commentaires principaux (130,176). Tout d'abord le besoin de savoir dans les différents pays utilisant les tests SD Bioline HIV1/2 3.0® (Standard Diagnostics Inc, Kyonggi-do, South Korea) et Genie II HIV-1/HIV-2® (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France), la proportion d'erreurs diagnostiques attribuables à chaque test et le lien avec les lots défectueux de SD Bioline HIV1/2 3.0®. Ils insistaient ensuite sur la nécessité de documenter les raisons des faibles performances diagnostiques de ces deux tests, notamment le SD Bioline HIV1/2 3.0® dont l'agrément avait été momentanément retiré par l'OMS en 2012 (177,178).

Suite à cette lettre, nous avons réalisé des analyses complémentaires et avons soumis en guise de réponse une lettre à l'éditeur publiée dans la revue JIAS (179), précisant les informations suivantes. Parmi les 18 patients initialement classés VIH-2 avec Bioline®, 14 (77,8%) avaient été confirmés VIH-2 avec ImmunoComb® et Home made Elisa, tandis que parmi les 39 initialement doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2, seuls six (15,4%), avaient été confirmés doublement réactifs ($\kappa=0,19$; $p \leq 0,001$). Concernant le test Génie II, on trouvait 93,8% de confirmation pour VIH-2 et 39,0% de

confirmation pour les patients doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2 ($\kappa = 0,50$; $p \leq 0,001$).

Ces résultats complémentaires qui étaient concordants avec les données de la littérature confirmaient les faibles performances diagnostic de SD Bioline HIV1/2 3.0[®] et Geniell[®] HIV-1/HIV-2[®].

3.4 Leçons apprises

A l'issue de ces travaux sur le diagnostic de l'infection par le VIH-2 et la différenciation des patients VIH-2 et doublement réactifs, nous avons retenus trois points essentiels.

- Les algorithmes nationaux des différents pays ouest africains, basés sur les tests de diagnostic rapide du VIH, sont performants pour le dépistage de l'infection par le VIH (VIH-1 et VIH-2), puisque aucun patient initialement suivi pour une infection par le VIH n'a été reclassé séronégatif comme cela a été rapporté dans d'autres études.
- Le diagnostic de la mono-infection par le VIH-2, bien que globalement satisfaisant, reste encore problématique dans la mesure où 15% des patients identifiés comme VIH-2 avec les algorithmes nationaux n'ont pas été confirmés comme étant des patients VIH-2. Un tiers de ces patients étaient infectés par le VIH-1.
- La difficulté à différencier les patients doublement infectés par les VIH-1 et VIH-2 prend des proportions importantes :
 - Seuls 54 (23%) des 235 patients initialement classés comme doublement infectés, étaient confirmés doublement infectés.
 - Plus de la moitié des patients mal classés étaient finalement des patients infectés par le VIH-1. Ainsi, des 547 patients identifiés comme étant infectés par le VIH-2 ou doublement infectés par les VIH-1 et VIH-2, 119 (22%) étaient des patients VIH-1 classés à tort comme des patients doublement infectés.

De ces trois points, il découlait la nécessité de conduire des études complémentaires en vue de proposer un algorithme plus performant permettant de confirmer le diagnostic de l'infection par le VIH-2 et de la double infection par les VIH-1 et VIH-2.

Cet algorithme sera d'autant plus important qu'il permettra à un patient sur cinq, identifié à tort comme VIH-2 ou doublement infecté (alors qu'ils étaient en réalité VIH-1), de pouvoir initier un traitement de première ligne à base d'INNTI et de disposer d'un traitement de seconde ligne en cas d'échec thérapeutique ou de résistance virale.

3.5 Perspectives

Dans la suite de notre travail, nous avons entrepris de proposer un algorithme basé sur les tests rapides disponibles dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Pour cela nous nous sommes appuyés une fois de plus sur la cohorte VIH-2 de la collaboration leDEA en Afrique de l'Ouest (WADA-HIV-2), dans laquelle une sous-étude sur les résistances virales était en cours. J'ai participé à la mise en place et au monitoring de la bibliothèque qui compte aujourd'hui trois rounds de prélèvements de plasma et de cellules stockés pour plus de 800 patients VIH-2 et doublements réactifs.

Dans le même temps, nous avons recherché dans la littérature les tests rapides les plus performants qui étaient disponibles dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest. Nous avons ainsi identifié le test Genie III HI-1/HIV-2 (Bio-Rad Steenvoorde, France) et le test ImmunoComb II HIV-1&2 Bispot (Alere, Jouy-en-Josas, France) comme ayant des bonnes performances diagnostiques notamment pour la différenciation des types de VIH (164,171,173). Pour nous assurer que l'algorithme pouvait effectivement diagnostiquer les patients doublement infectés par les deux virus (VIH-1 et VIH-2), il nous fallait recourir à la biologie moléculaire, notamment la détection de l'ARN du VIH-1 et du VIH-2 dans le plasma, ainsi que la détection de l'ADN proviral du VIH-2.

Ces techniques de biologie moléculaire sont en cours d'implémentation dans les laboratoires du Sud, à travers le projet de recherche ANRS 12301. Nous avons mis à la disposition de ce projet, des échantillons caractérisés de patients VIH-2 et doublements réactifs qui devaient servir pour la validation de la sensibilité et de la spécificité de chaque technique dans les laboratoires du Sud. La seconde étape de ce projet consistera en la validation d'une méthode de diagnostic moléculaire de la double infection par le VIH-1 et le VIH-2, basée sur la détection de l'ARN et de l'ADN proviral. Nous travaillerons en collaboration avec l'équipe du projet ANRS 12301 pour l'évaluation de notre algorithme basé sur les tests rapides.

En attendant de poursuivre nos travaux avec l'équipe du projet ANRS 12301, j'ai participé à la mise en place du premier essai thérapeutique sur les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, l'essai ANRS 12294 FIT-2. En qualité de moniteur d'étude clinique pour l'ensemble des sites de la Côte d'Ivoire, je devais assurer le recrutement de 130 patients mono-infectés par le VIH-2 dans quatre centres de prise en charge VIH à Abidjan. Le premier défi auquel j'ai été confronté dans la mise en place de cet essai était l'identification précise des patients mono-infectés par le VIH-2.

Lors de la finalisation du protocole de l'essai, nous nous étions appuyés sur les données de la cohorte WADA-HIV-2 (5 centres cliniques en Côte d'Ivoire), les données de la littérature ainsi que les résultats de la précédente étude sur la confirmation diagnostique avec les tests rapides, et nous avons opté pour l'utilisation du test ImmunoComb II HIV-1&2 Bispot (Alere, Jouy-en-Josas, France).

Au cours des premières pré-inclusions dans l'essai FIT-2, la confirmation sérologique avec le test ImmunoComb II HIV-1&2 Bispot rapportait un nombre anormalement élevé de patients initialement classés VIH-2 qui s'avéraient être doublement infectés avec ImmunoComb II HIV-1&2 Bispot. Après avoir analysé les kits utilisés en laboratoire pour la différenciation des patients de l'essai, nous avons identifié l'origine du problème. Il s'agissait de la survenue d'un nombre élevé de réactions croisées avec des anticorps autologues du VIH-1 (figure 4).

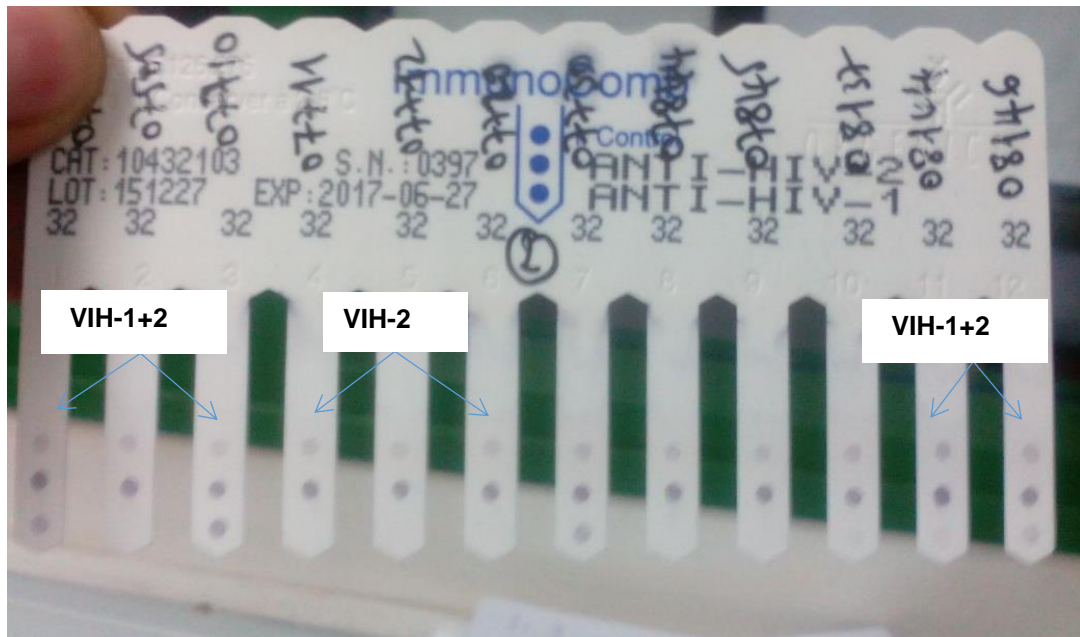


Figure 4: Exemple de résultats ImmunoComb HIV-1&2 Bispot avec des réactions croisées au cours des inclusions dans l'essai FIT-2 à Abidjan en 2016.

Pour écarter toute erreur de manipulation ou de lecture liée à l'observateur (180), nous avons sélectionné les 10 premiers échantillons posant problème et les avons fait tester de nouveau par deux techniciens de laboratoire différents du premier, en utilisant toujours le test ImmunoComb HIV-1&2 Bispot. Le Tableau 7 suivant, présente les résultats de ce contrôle sérologique.

Tableau 7: Résultats du contrôle sérologique des patients doublements réactifs aux VIH-1 et VIH-2 dans le cadre de l'essai FIT-2 en Côte d'Ivoire en 2016.

Patients	Manipulateur 1			Manipulateur 2		
	Spot VIH-1	Spot VIH-2	Résultats	Spot VIH-1	Spot VIH-2	Résultats
Témoin Négatif	Neg	Neg	Négatif	Neg	Neg	Négatif
Témoin Positif	POS	POS	HIV-1 et 2	POS	POS	HIV-1 et 2
BAFIT003	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT003	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
SIFIT003	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT015	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT018	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT021	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT024	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT025	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2
TUFIT028	++	++++	HIV-1 et 2	++	++++	HIV-1 et 2
TUFIT029	+	++++	HIV-1 et 2	+	++++	HIV-1 et 2

+ : spot très léger, +++++ : spot très net

A l'issue de ce contrôle et conformément aux instructions du fabricant du test ImmunoCombII HIV-1&2 Bispot (annexe 1), il nous fallait utiliser un troisième test pour confirmer le diagnostic sérologique de ces patients. En nous basant une fois de plus sur les données de la littérature (31,164), nous avons retenu le test Genie III HIV-1/HIV-2 (Bio-Rad Steenvoorde, France) qui était disponible dans la plupart des pays

participant à l'essai FIT-2, à l'exception du Togo. Pour ce dernier pays nous avons retenu le test First Response HIV Card test 1-2.0 (PMC medical, India Pvt Ltd, Mumbai, India) qui était le test rapide utilisé pour la différenciation des types de VIH dans le pays (166). Nous avons ainsi testé de nouveau les prélèvements des mêmes patients à la même date avec ces deux tests (Genie III HI-1/HIV-2 et First Response HIV Card test 1-2.0) auxquels nous avons ajouté le test Home made Elisa, (CeDReS, Abidjan, Côte d'Ivoire) dont les caractéristiques ont déjà été présentées (30,174,175).

A l'issue de cette nouvelle phase de test, tous les prélèvements ont été reclassés de façon concordante par les trois tests (Genie III HI-1/HIV-2, First Response HIV Card test 1-2.0 et Home made Elisa), comme étant mono-infectés par le VIH-2 (Tableau 8).

Tableau 8: Résultats de la vérification sérologique des patients doublement réactifs au VIH-1 et VIH-2 avec le test ImmunocombII HIV-1&2 Bispot, lors de l'inclusion dans l'essai FIT-2 à Abidjan

PATIENTS	ImmunoComb II	GENIE III	FIRST RESPONSE	Home made Elisa
BAFIT003	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT003	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
SIFIT003	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT015	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT018	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT021	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT024	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT025	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT028	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2
TUFIT029	VIH-1+2	HIV-2	HIV-2	HIV-2

A partir de ces résultats préliminaires, nous avons proposé un algorithme pour confirmer le diagnostic sérologique des patients VIH-2 identifiés par les algorithmes nationaux (Figure 5). Cet algorithme va être testé sur les échantillons de patients doublement réactifs avec ImmunocombII dans les autres pays participant à l'essai.

Pour l'essai FIT-2, il est prévu de quantifier l'ARN VIH-2 plasmatique et de faire du génotypage chez chaque patient. La réalisation de ces analyses biologiques nous permettra certainement de valider cet algorithme pour la confirmation sérologique des patients VIH-2 avec des tests rapides.

Cette dernière expérience nous a permis de comprendre que le test ImmunocombII® est très sensible et donne des réactions croisées, pouvant évoquer une double infection VIH-1 et VIH-2. Pour l'élaboration d'un algorithme spécifique de différenciation des patients doublement infectés, basé sur les tests rapides, il ne serait pas souhaitable d'utiliser ce test.

A travers la plateforme des études sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest (ANRS 12301, ANRS 12294 FIT-2, biothèque leDEA VIH-2) nous allons poursuivre nos travaux et rechercher des algorithmes alternatifs qui soient acceptables en termes de coût et

d'efficacité pour l'identification correcte des patients infectés par le VIH-2 et doublement infectés par les VIH-1 et VIH-2 en Afrique de l'Ouest.

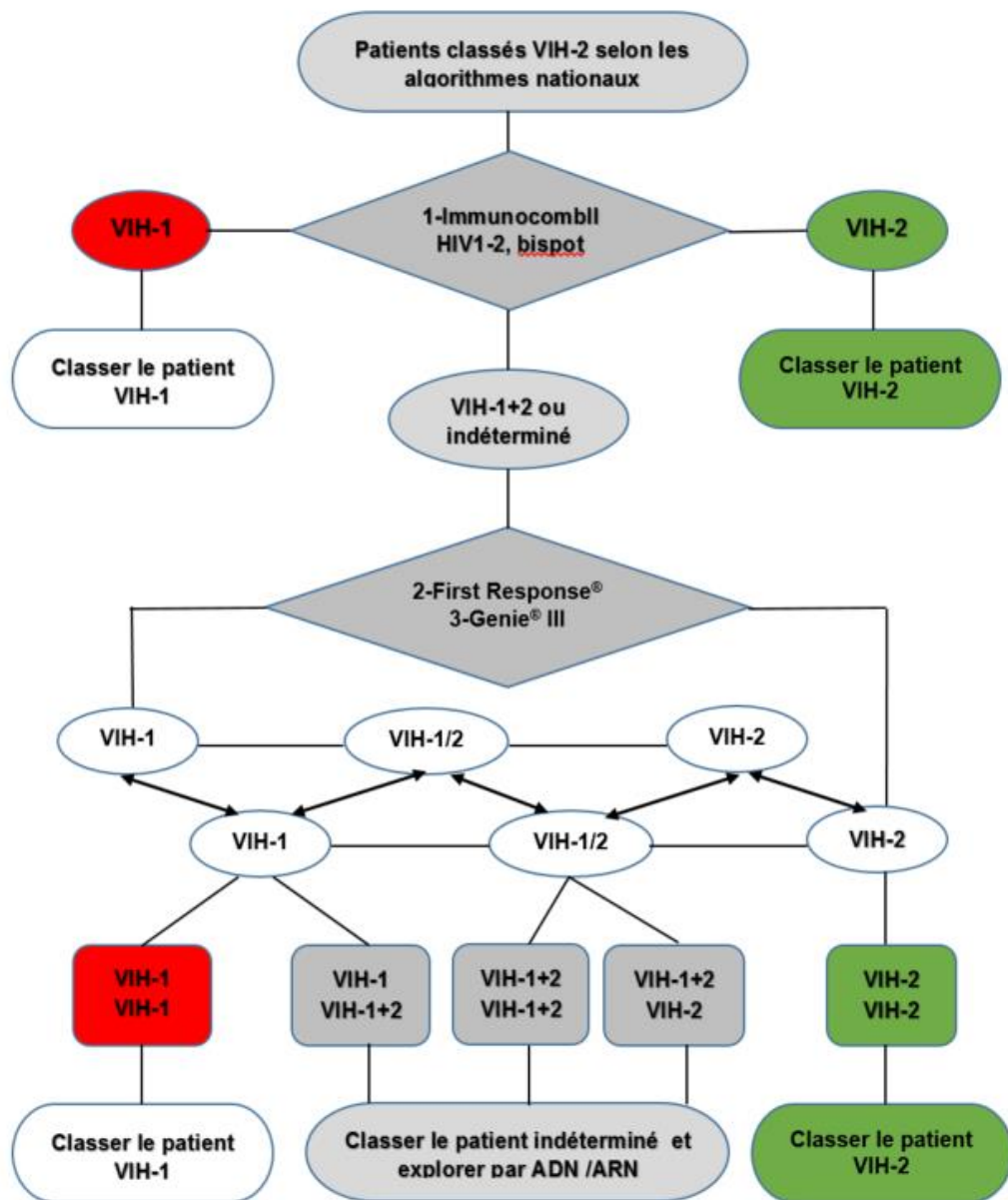


Figure 5: Algorithme de confirmation du diagnostic sérologique des patients doublement réactifs au VIH-1 et VIH-2 à partir des tests rapides disponibles dans les pays ouest africains.

3.6 Publications réalisées dans le cadre de la thématique

- Confirmation du diagnostic sérologique des patients identifiés comme VIH-2 ou doublement réactifs

Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of The West African Database to evaluate AIDS collaboration

Tchounga BK, Inwoley A, Coffie PA, Minta D, Messou E, Bado G, et al.
Journal of the International AIDS Society 2014, 17:19064

- Réponse au commentaire sur la capacité intrinsèque de chaque test.

Response to the Comment on “Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients in the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration

Tchounga BK, Ekouevi DK, Eholie SP.
Journal of the International AIDS Society 2015, 18:19380

Short report

Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of The West African Database to evaluate AIDS collaboration

Boris K Tchounga^{§,1,2,3}, Andre Inwoley⁴, Patrick A Coffie^{3,5}, Daouda Minta⁶, Eugene Messou^{3,7}, Guillaume Bado⁸, Albert Minga^{3,9}, Denise Hawerlander¹⁰, Coumba Kane¹¹, Serge P Eholie^{3,5}, François Dabis^{1,2} and Didier K Ekouevi^{1,2,3,12} for the WADA Collaboration

[§]**Corresponding author:** Boris K Tchounga, Programme PACCI, Site ANRS de Côte d'Ivoire, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire. Tel: +(225) 48 14 55 28. (boris.tchounga@yahoo.fr)

Abstract

Introduction: West Africa is characterized by the circulation of HIV-1 and HIV-2. The laboratory diagnosis of these two infections as well as the choice of a first-line antiretroviral therapy (ART) is challenging, considering the limited access to second-line regimens. This study aimed at confirming the classification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients followed up in the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration.

Method: A cross-sectional survey was conducted from March to December 2012 in Burkina Faso, Côte d'Ivoire and Mali among patients classified as HIV-2 or HIV-1&2 dually reactive according to the national HIV testing algorithms. A 5-ml blood sample was collected from each patient and tested in a single reference laboratory in Côte d'Ivoire (CeDReS, Abidjan) with two immuno-enzymatic tests: ImmunoCombli[®] (HIV-1&2 ImmunoComb BiSpot – Alere) and an in-house ELISA test, approved by the French National AIDS and hepatitis Research Agency (ANRS).

Results: A total of 547 patients were included; 57% of them were initially classified as HIV-2 and 43% as HIV-1&2 dually reactive. Half of the patients had CD4 \geq 500 cells/mm³ and 68.6% were on ART. Of the 312 patients initially classified as HIV-2, 267 (85.7%) were confirmed as HIV-2 with ImmunoCombli[®] and in-house ELISA while 16 (5.1%) and 9 (2.9%) were reclassified as HIV-1 and HIV-1&2, respectively (Kappa = 0.69; $p < 0.001$). Among the 235 patients initially classified as HIV-1&2 dually reactive, only 54 (23.0%) were confirmed as dually reactive with ImmunoCombli[®] and in-house ELISA, while 103 (43.8%) and 33 (14.0%) were reclassified as HIV-1 and HIV-2 mono-infected, respectively (kappa = 0.70; $p < 0.001$). Overall, 300 samples (54.8%) were concordantly classified as HIV-2, 63 (11.5%) as HIV-1&2 dually reactive and 119 (21.8%) as HIV-1 (kappa = 0.79; $p < 0.001$). The two tests gave discordant results for 65 samples (11.9%).

Conclusions: Patients with HIV-2 mono-infection are correctly discriminated by the national algorithms used in West African countries. HIV-1&2 dually reactive patients should be systematically investigated, with a standardized algorithm using more accurate tests, before initiating ART as at least 4 out of 10 of them could initiate an effective first-line ART for HIV-1 and optimize their second-line treatment options.

Keywords: HIV-2; HIV-1&2 dually reactive; testing; classification; West Africa.

Received 13 March 2014; Revised 26 June 2014; Accepted 6 July 2014; Published 12 August 2014

Copyright: © 2014 Tchounga BK et al; licensee International AIDS Society. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

West Africa is characterized by the circulation of both HIV-1 and HIV-2, which leads to co-infections with HIV-1 and HIV-2 (HIV-1&2) [1–4]. The biological diagnosis of these co-infections [5–7] as well as the choice of a first-line antiretroviral therapy (ART) is still challenging, when considering the natural resistance of HIV-2 to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) [8,9] and the limited access to second and third-line ART in low- and middle-income countries [10–13].

Several algorithms have been adopted for the routine diagnosis of HIV infection about 15 years ago in most West African countries, in line with the US Centres for Disease

Control and prevention (CDC) and World Health Organization (WHO) recommendations [14]. Most of them were based on the serial use of two rapid serological tests at the peripheral level, with a third immuno-enzymatic test in case of discordance [7,15]. As HIV-2 is resistant to NNRTIs [8,9], and as viral resistance to first and second-line ART has emerged [16–19], the choice of ART for HIV-2 differs from that for HIV-1. It is therefore mandatory to discriminate well between HIV types before initiating ART in West Africa [20].

The national algorithms of many West African countries are thus based on serological tests allowing the simultaneous detection of HIV-1- and HIV-2-specific antibodies [7,15]. However, many studies have reported the difficulties of these

algorithms to accurately discriminate between patients exclusively infected with HIV-2 and patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 [7].

The HIV-2 West Africa cohort is composed of 4050 HIV-2 and HIV-1&2 dually seropositive patients. It is embedded in the West African Database to Evaluate AIDS Collaboration (WADA), which is part of the International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) network [21]. In brief, 13 clinics in 5 countries (Benin, Burkina-Faso, Côte d'Ivoire, Mali and Senegal) are contributing to the West Africa HIV-2 cohort [22]. Patients are included in this cohort based on the results of HIV testing performed at clinical sites according to the national algorithms of each participating country. In order to validate the diagnosis and initial classification of patients of the WADA HIV-2 cohort, a re-testing was proposed to a panel of participants. Here, we describe the results of this retesting organized in three West African countries.

Method

Study design

A cross-sectional survey was conducted from March to December 2012 in Burkina Faso, Côte d'Ivoire and Mali among patients classified as HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive, and followed up in the clinical sites of the WADA HIV-2 cohort.

Study sample

All patients aged 18 years and above, registered in the WADA HIV-2 database, who attended one of the participating clinics during the study period were invited to participate in this survey regardless of ART initiation.

Data collection

A standardized survey form was used to collect data about patients' demographics, their clinical and biological characteristics from the enrolment in the cohort till the time of the study. The main assays used for initial HIV diagnosis were Determine[®] HIV-1/2 (Abbott Laboratories; sensitivity 100%; specificity 99.4%), GenieII[®] HIV1/HIV2 (Bio-Rad; sensitivity 100%; specificity 99.7%), SDBioline[®] HIV 1/2 3.0 (Standard diagnostics. sensitivity 100%; specificity 99.3%) [23].

Biological retesting

A total of 5 ml of blood was collected from each patient and sent to the referral laboratory of the study (CeDRes Abidjan). These samples were then tested for the detection of HIV-2 or HIV-1&2 dual infection using two different tests performed independently. The first one was ImmunoCombII[®] (ImmunoComb HIV-1&2-BiSpot Alere/Orgenics), a WHO-endorsed, indirect, immuno-enzymatic test (sensitivity 100%; specificity 99.7%) [23]. This test allows the detection of antibodies against glycoproteins of HIV-1 and HIV-2. The second test was an in-house, indirect immuno-enzymatic test allowing the qualitative detection of both HIV-1 and HIV-2 antibodies. This test has been adapted from an assay developed for HIV-1 by Barin *et al.* [24], and has shown 98% specificity [25] and 80% concordance with real-time Deoxyribonucleic acid (DNA) Polymerase chain reaction (PCR) [7]. It is approved by the French National AIDS and Hepatitis Research Agency (ANRS) and routinely used in the reference laboratory of the study

as home-made ELISA. A real-time PCR assay developed and validated by the ANRS [26,27] was further used to detect plasma HIV-1 Ribonucleic acid (RNA) in samples confirmed as dually reactive for HIV-1 and HIV-2 after retesting.

Data analysis

A data analysis was performed using Stata software (StataTM 9.0 College Station, Texas, USA). The Chi-square test or the Fisher exact test was used to compare proportions while the non-parametric test of Kruskal–Wallis was used for the comparison of median values and distributions of quantitative variables. The kappa statistic was used to explore the concordance between the laboratory tests.

Ethics

This survey was approved by the national ethics committee of each participating country. Patients were informed and had to give their written consent before being included.

Results

Demographic and follow-up characteristics

A total of 547 patients were enrolled in this study, 312 (57.0%) were HIV-2 infected and 235 (43.0%) were HIV-1&2 dually reactive according to the national algorithms used in each participating country: 232 (42.4%) were from Burkina Faso, 268 (49.0%) were from Côte d'Ivoire and 47 (8.6%) were from Mali. Majority were women ($n = 337$, 61.6%) and the median age was 47 years (inter-quartile range [IQR] [40–53]). Table 1 presents the main baseline and follow-up characteristics of the study sample.

Half of the patients enrolled (50.3%) had CD4 counts < 350 cells/micro litre (cell/ μ L) and 119 (21.7%) had CD4 counts between 350 and 500 cell/ μ L at enrolment in the cohort. The overall median follow-up was 3.2 years [IQR 1.2–6.3]. More than two-thirds of the patients (68.6%) were on ART at the time of the survey; among them, 301 (83.3%) had initiated a regimen composed of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a protease inhibitor (PI), 51 (13.6%) had started ART with two NRTIs+one NNRTI and seven (1.8%) had initiated a three-NRTI-based regimen. At the time of blood sample collection, the overall median CD4 count was 482 cells/ μ L [IQR 312–656], and more than half of the patients (51.5%) had CD4 counts ≥ 500 cells/ μ L.

HIV testing and differentiation on clinical site

The diagnosis of HIV-2 infection and HIV1&2-dual infection was made between 2009 and 2012 in 406 patients (74.2%) and before 2009 in the 141 remaining ones. Data on the serological tests used for HIV diagnosis in clinical sites were reported only for 373 patients (68.2%). Determine[®] was used as the first test in the three countries. GenieII[®] was primarily used as the second test of the series in Côte d'Ivoire (66.8%) and in Mali (50.0%), while in Burkina Faso it was SD Bioline[®] (63.8%).

Results of serological retesting

Overall, between the 547 samples retested with ImmunoCombII[®] and home-made ELISA, 300 (54.8%) were concordantly classified as HIV-2, 63 (11.5%) as HIV-1&2 dually

Table 1. Baseline and follow-up characteristics of patients according to initial HIV status in a sample of the WADA HIV-2 cohort the surveyed in 2012

	HIV status according to national algorithms					
	HIV-2		HIV-1&2		Total	
	N = 312	%	N = 235	%	N = 547	%
Age (years)						
Median (IQR)	48 [42–54]		46 [38–52]		47 [40–53]	
Gender						
Female	178	57.1	159	67.7	337	61.6
Years of HIV diagnosis						
<2006	46	14.7	29	12.3	75	13.7
2006–2009	47	15.1	19	8.1	66	12.1
2009–2012	219	70.2	187	79.5	406	74.2
Country						
Burkina Faso	92	29.5	140	59.6	232	42.4
Cote d'Ivoire	194	62.2	74	31.5	268	49.0
Mali	26	8.3	21	8.9	47	8.6
CD4 (cells/ μ L) at inclusion in the cohort						
<350	117	37.5	158	67.2	275	50.3
350–500	79	27.3	40	17.0	119	21.7
\geq 500	116	35.2	37	15.8	153	28.0
CD4 (cells/ μ L) at enrolment in the study						
<350	81	26.0	67	28.5	148	27.1
350–500	64	20.5	53	22.5	117	21.4
\geq 500	167	53.5	115	49.0	282	51.5
ART initiation						
Yes	174	55.8	201	85.5	375	68.6

ART = antiretroviral treatment; IQR = inter-quartile range; WADA = West African database to evaluate AIDS; HIV-2 = human immunodeficiency virus type 2; HIV-1&2 = human immunodeficiency virus type 1 and type 2.

reactive and 119 (21.8%) as HIV-1 (kappa = 0.79; $p < 0.001$) (Table 2). Both tests gave discordant results for 65 samples (11.9%).

Of the 312 patients initially classified as HIV-2, 267 (85.7%) were confirmed as HIV-2 with ImmunoCombli[®] and In house ELISA tests, while 16 (5.1%) and 9 (2.9%) were reclassified as

HIV-1 and HIV-1&2 respectively (Kappa = 0.69; $p < 0.001$). Both tests gave discordant results for 20 patients (6.4%), (Table 3).

Among the 235 patients initially classified as HIV-1&2 dually reactive, only 54 (23.0%) were confirmed as dually reactive with ImmunoCombli[®] and In house ELISA, while 103 (43.8%)

Table 2. Results of the retesting of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients with two serological tests in the WADA HIV-2 cohort in 2012

	Status on site		ImmunoCombli [®]		Home-made ELISA		Concordant ^a results with both tests	
	N	%	N	%	N	%	N	%
HIV-1	0	0	125	22.9	145	26.5	119	21.8
HIV-2	312	57.0	303	55.4	331	60.5	300	54.8
HIV-1&2	235	43.0	119	21.8	71	13.0	63	11.5
Total	547	100	547	100	547	100	482	88.1

^aPositive–positive or negative–negative. WADA = West African database to evaluate AIDS; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; HIV-2 = human immunodeficiency virus type 2; HIV-1&2 = human immunodeficiency virus type 1 and type 2.

Table 3. Results of the retesting in a sample of the WADA HIV-2 cohort in 2012

312 patients initially classified as HIV-2 infected									
		In-house ELISA						Total	
		HIV-1		HIV-2		HIV-1/2			
	ImmunoCombli®	N	%	N	%	N	%	N	%
HIV-2 on site	HIV-1	16	5.1	0	0	1	0.3	17	5.4
	HIV-2	0	0	267	85.7	2	0.6	269	86.3
	HIV-1/2	1	0.3	16	5.1	9	2.9	26	8.3
	Total	17	5.4	283	90.7	12	3.8	312	100
235 patients initially classified as HIV-1&2 dually									
		In-house ELISA						Total	
		HIV-1		HIV-2		HIV-1/2			
	ImmunoCombli®	N	%	N	%	N	%	N	%
HIV-1/2 on site	HIV-1	103	43.8	0	0	5	2.1	108	46.0
	HIV-2	1	0.4	33	14.0	0	0	34	14.5
	HIV-1/2	24	10.1	15	6.4	54	23.0	93	39.5
	Total	128	54.5	48	20.4	59	25.1	235	100

Bold values indicate that both confirmatory tests are concordant. The grey box indicates full agreement with initial screening test results. WADA = leDEA West African database to evaluate AIDS; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; HIV-2 = human immunodeficiency virus type 2; HIV-1&2 = human immunodeficiency virus type 1 and type 2.

and 33 (14.0%) were reclassified as HIV-1- and HIV-2 mono-infected respectively ($\kappa = 0.70$; $p < 0.001$). Both tests gave discordant results for 45 patients (19.1%), (Table 3).

PCR HIV-1 RNA detection

Plasma viral load was available for 54 of the 63 patients confirmed to be HIV-1&2 dually reactive with the two tests; 40 (74.0%) were further tested with a real-time PCR technique for the detection of HIV-1 RNA. Among them, 36 (90%) were on treatment. HIV-1 RNA was detected in three patients (7.5%) and among them, two were on treatment.

Discussion

Within WADA HIV-2 cohort, 547 patients initially classified as HIV-2 infected (57%) or HIV-1&2 dually reactive (43%) were retested using ImmunoCombli® and an in-house ELISA performed independently. Overall, the diagnosis of HIV-2 mono-infection was confirmed by the two tests for more than 85% of those originally considered HIV-2 infected; in addition, 14% of the study subjects originally considered as HIV-1&2 were reclassified as HIV-2 only. Conversely, the diagnosis of HIV-1&2 dual reactivity was confirmed by these two tests only in almost one case out of five (23%), while more than 43% of patients initially HIV-1&2 dually reactive were reclassified as HIV-1 mono-infected.

Our results suggest that as HIV-1 mono-infection, HIV-2 mono-infection is correctly diagnosed at clinical sites in most instances (267/300, 89%) with the rapid serological tests

proposed by the national algorithms. However, it remains challenging to clearly make the difference between the HIV-1&2 dually infected patients and the mono-infected ones. These results are consistent with previous reports [5,6], including that of Rouet *et al.* who reported the difficulty to confirm the dual infection with HIV-1 and HIV-2 in a population of pregnant women in Abidjan [7]. Currently, HIV screening strategies in France [28] and in the United States [29,30] are based on algorithms using a fourth generation assay which accurately detects early HIV infection but is unable to differentiate between HIV-1 and HIV-2. A Western Blot or a Multispot rapid HIV-1/HIV-2 differentiation assay is then used for the differentiation and in case of discordance a supplemental nucleic acid test (HIV-1 RNA) is performed [31]. Although these algorithms have shown higher diagnostic accuracy for the early detection and the differentiation between HIV-1 and HIV-2, none of them are currently considered as the gold standard for the diagnosis of HIV-1&2-dual infection. It is therefore critical to develop new serological tests that are more discriminatory and specific to HIV-1&2-dual infection. This would improve the algorithms accuracy for HIV diagnosis and discrimination in countries where both HIV-1 and HIV-2 are endemic and could help improving ART management [20].

The recent 2013 WHO guidelines recommend initiating lopinavir/ritonavir plus two NRTIs as the preferred first-line ART option for HIV-2 and HIV-1&2 dually infected patients, since HIV-2 is intrinsically resistant to NNRTIs [20]. Our study

reveals that 43.8% of patients initially considered HIV-1&2 dually reactive and 5.1% of those initially considered HIV-2 infected are in fact HIV-1 mono-infected. Thus, the frequent misdiagnosis of HIV-1&2 dually reactive patients leads to prematurely initiate a preferred second-line ART in many HIV-1 infected patients, in areas with limited access to treatment options. Thus, it is critical to improve the diagnosis and classification of HIV-2 and HIV-1&2 dually infected patients before initiating ART, in order to preserve second- and upper-line ART options in the West African region [32].

The detection of HIV-1 and HIV-2 RNA or DNA using type-specific PCR for the isolation of both viruses from the same individual could be a solution to this problem [33–35]. However, HIV 2 RNA is undetectable in about 40% of infected individuals before treatment initiation in Europe and in West Africa [36,37]. RNA tests cannot therefore be used as a diagnostic test of HIV-2 infection. Furthermore, no commercial test is available right now for the detection of HIV-2 DNA. Although many in-house techniques are being developed, their implementation in resource-constrained settings will be challenging [37,38]. The clinical research consequence is that it remains very difficult in practice to characterize a cohort of HIV-1&2 dually infected patients. Since our study reveals that about 77% of the HIV-1&2 dually reactive patients are misclassified according to national algorithms, the published cohort findings on ART response should be taken with caution, especially when molecular biology techniques have not been used for the confirmation [39,40].

This is the first international survey retesting more than 500 HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients in three West African countries. The lack of an internationally recognized gold standard for the discrimination of HIV-2 and HIV-1&2 dually infected patients did not allow us to propose and evaluate a new testing algorithm for the peripheral clinical sites. Moreover, considering the usually low levels of HIV-2 RNA viremia and the difficulties to implement DNA detection techniques in resource-constrained settings, specific research is needed to improve the current algorithms.

Conclusions

Most HIV-2 mono-infected patients are correctly discriminated by the national algorithms currently used in West African countries. HIV-1&2 dually reactive patients should be systematically retested with more accurate serological tests such as those used in this study or with DNA testing when available, before ART initiation. This would better prepare the use of second-line ART regimens when needed, especially in this part of the world.

Authors' affiliations

¹Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, ISPED, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; ²Inserm U897, ISPED, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; ³Programme PACCI, Site de recherche ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁴Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les Affections Opportunistes, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁶Centre de Prise en Charge des Personnes vivant avec le VIH, Hôpital du Point G, Bamako, Mali; ⁷Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation, CePReF-Aconda-VS, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁸Hôpital de Jour, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Sourou Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso; ⁹Centre Médical de Suivi de Donneurs de Sang/CNTS/PRIMO-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire; ¹⁰Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan CIRBA,

Abidjan, Côte d'Ivoire; ¹¹Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Département GC&BA-ESP/UCAD, CHU A Le Dantec, Dakar, Sénégal; ¹²Département des Sciences Fondamentales et Santé Publique, Université de Lomé, Lomé-Togo

Competing interests

The authors declare no competing interest.

Authors' contributions

DKE designed the study. AI performed the serological tests. BT performed the statistical analysis, interpreted the results and drafted the manuscript. PAC helped for specific analysis and data interpretation. DM, EM, GB, AM, DH, and CK enrolled the patients and supervised the study on clinical sites. FD is the Primary Investigator of the WADA Collaboration. DKE, PAC, SPE, CK, AI and FD contributed to writing the manuscript. All authors contributed to the critical review of the manuscript. All authors have read and approved the final version.

Acknowledgements

The HIV-2 Cohort of the WADA Collaboration is partly funded by the National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the US National Institutes of Health (NIH), as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) under Award # U01AI069919. The ANRS (France REcherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites) supported part of the laboratory work performed within this study.

References

1. Evans LA, Moreau J, Odehouri K, Seto D, Thomson-Honnebier G, Legg H, et al. Simultaneous isolation of HIV-1 and HIV-2 from an AIDS patient. *Lancet*. 1988;2(8625):1389–91.
2. De Cock KM, Odehouri K, Colebunders RL, Adjorlolo G, Lafontaine MF, Porter A, et al. A comparison of HIV-1 and HIV-2 infections in hospitalized patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*. 1990;4(5):443–8.
3. George JR, Ou C-Y, Parekh B, Brown V, De Cock KM, Brattegaard K, et al. Prevalence of HIV-1 and HIV-2 mixed infections in Côte d'Ivoire. *Lancet*. 1992;340(8815):337–9.
4. Nkengasong JN, Kestens L, Ghys PD, Koblavi-Dème S, Otten RA, Bilé C, et al. Dual infection with human immunodeficiency virus type 1 and type 2: impact on HIV type 1 viral load and immune activation markers in HIV-seropositive female sex workers in Abidjan, Ivory Coast. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16(14):1371–8.
5. Peeters M, Franssen K, Piot P, van der Groen G, Delaporte E, Gershy-Damet G-M, et al. Virological and polymerase chain reaction studies of HIV-1/HIV-2 dual infection in Côte d'Ivoire. *Lancet*. 1992;340(8815):339–40.
6. Peeters M, Franssen K, Gershy-Damet G-M, Willems B, Koffi K, Coulibaly M, et al. Effect of methodology on detection of HIV-1/HIV-2 dual infections in Côte d'Ivoire. *J Virol Methods*. 1994;48(1):23–30.
7. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix M-L, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9):4147–53.
8. Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(22):14410–5.
9. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther*. 2004;9(1):57–65.
10. Eholié S-P, Aoussi FE, Ouattara IS, Bissagnéné E, Anglaret X. HIV treatment and care in resource-constrained environments: challenges for the next decade. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17334.
11. Madec Y, Leroy S, Rey-Cuille M-A, Huber F, Calmy A. Persistent difficulties in switching to second-line ART in sub-Saharan Africa – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82724.
12. Renaud-Théry F, Avila-Figueroa C, Stover J, Thierry S, Vitoria M, Habiymbere V, et al. Utilization patterns and projected demand of antiretroviral drugs in low- and middle-income countries. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:749041.

13. HIV/AIDS Programme. Transaction prices for antiretroviral medicines from 2009 to 2012 [Internet]. World Health Organization; 2013. Report No.: February 2013 [cited 2014 Jan 11]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80271/1/9789241505062_eng.pdf
14. CDC, WHO, APHL. Directives pour l'évaluation des techniques de dépistage du VIH en Afrique [Internet]. WHO; 2001 [cited 2014 Jan 11]. p. 74. Available from: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/FR_HIVEval_Guide.pdf
15. Charles T, Erhabor O. Human immunodeficiency virus testing algorithm in resource limiting settings. In: Saxena SK, editor. Current perspectives in HIV infection [Internet]. InTech; 2013 [cited 2014 Jan 11]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/current-perspectives-in-hiv-infection/human-immunodeficiency-virus-testing-algorithm-in-resource-limiting-settings>
16. Descamps D, Damond F, Matheron S, Collin G, Campa P, Delarue S, et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol*. 2004;74(2):197–201.
17. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev*. 2005;7(3):139–47.
18. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Bénard A, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1545–8.
19. Ntemgwaga ML, d' Aquin Toni T, Brenner BG, Camacho RJ, Wainberg MA. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus type 2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3611–9.
20. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO; 2013 [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>
21. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, Lyamuya RE, Mukumbi H, Braitstein P, et al. Cohort Profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1256–64.
22. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the IeDEA-West Africa HIV-2 cohort study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66135.
23. World Health Organization. HIV test kit evaluations [Internet]. WHO; 2013 [cited 2014 Jun 21]. Available from: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hiv/en/
24. Barin F, Lahbabi Y, Buzelay L, Lejeune B, Baillou-Beaufils A, Denis F, et al. Diversity of antibody binding to V3 peptides representing consensus sequences of HIV type 1 genotypes A to E: an approach for HIV type 1 serological subtyping. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(13):1279–89.
25. Simon F, Souquière S, Damond F, Kfutwah A, Makuwa M, Leroy E, et al. Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17(10):937–52.
26. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix M-L, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2709–17.
27. Rouet F, Chaix M-L, Nerrienet E, Ngo-Giang-Huong N, Plantier J-C, Burgard M, et al. Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(4):380–8.
28. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d'experts RAPPOR 2013. Report No.: 2013. France: Ministère des affaires sociales et de la Santé, Conseil national du Sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales; 2013. p. 478.
29. Styer LM, Sullivan TJ, Parker MM. Evaluation of an alternative supplemental testing strategy for HIV diagnosis by retrospective analysis of clinical HIV testing data. *J Clin Virol*. 2011;52(Suppl 1):S35–40.
30. Pandori MW, Westheimer E, Gay C, Moss N, Fu J, Hightow-Weidman LB, et al. The Multispot rapid HIV-1/HIV-2 differentiation assay is comparable with the Western blot and an immunofluorescence assay at confirming HIV infection in a prospective study in three regions of the United States. *J Clin Virol*. 2013; 58(Suppl 1):e92–6.
31. Malloch L, Kadivar K, Putz J, Levett PN, Tang J, Hatchette TF, et al. Comparative evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay and the Bio-Rad Multispot HIV-1/2 Rapid Test as an alternative differentiation assay for CLSI M53 algorithm-I. *J Clin Virol*. 2013;58:e85–91.
32. Chaillet P, Tayler-Smith K, Zachariah R, Duclos N, Moctar D, Beelaert G, et al. Evaluation of four rapid tests for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in Guinea-Conakry, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(9):571–6.
33. Ishikawa K, Fransen K, Ariyoshi K, Nkengasong JN, Janssens W, Heyndrickx L, et al. Improved detection of HIV-2 proviral DNA in dually seroreactive individuals by PCR. *AIDS*. 1998;12(12):1419–25.
34. Damond F, Descamps D, Farfara I, Telles JN, Puyeu S, Campa P, et al. Quantification of proviral load of human immunodeficiency virus type 2 subtypes A and B using real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2001;39(12):4264–8.
35. Damond F, Gueudin M, Pueyo S, Farfara I, Robertson DL, Descamps D, et al. Plasma RNA viral load in human immunodeficiency virus type 2 subtype A and subtype B infections. *J Clin Microbiol*. 2002;40(10):3654–9.
36. Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the ACHIEVE Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1257–66.
37. Ekouevi DK, Anglaret X, Coffie PA, Eholie SP. Plasma HIV-2 RNA according to CD4 count strata among untreated HIV-2-infected adults in Côte d'Ivoire: the IeDEA West Africa Collaboration. Kuala Lumpur, Malaysia: International AIDS Society; 2013.
38. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA, Cherne SL, Kenney DL, Hawes SE, et al. Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform. *J Clin Virol*. 2012;55(2):128–33.
39. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the IeDEA West Africa Collaboration. *AIDS*. 2010;24(7):1043–50.
40. Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, et al. Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(2):154–61.

Letter to the editor

Response to “Rapid tests for HIV type discrimination in West Africa may perform differently”

Boris K Tchounga^{§,1,2,3}, Didier K Ekouevi^{1,2,3,4} and Serge P Eholie^{3,5,6}

§Corresponding author: Boris K Tchounga, Programme PACCI, site ANRS de Côte d’Ivoire, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d’Ivoire. Tel: +(225) 48 14 55 28. (boris.tchounga@yahoo.fr)

Received 30 November 2014; **Accepted** 16 December 2014; **Published** 29 January 2015

Copyright: © 2015 Tchounga BK et al; licensee International AIDS Society. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Our study was not designed to evaluate the performances of the two rapid HIV tests, namely Genie II[®] HIV-1/HIV-2 (BioRad) and SD Bioline[®] HIV-1/2 3.0 (Standard Diagnostics). Our aim as epidemiologists and clinicians was to clearly make the difference between HIV-1, HIV-2 and dually infected patients, as it is critical for selecting an appropriate treatment strategy. For this purpose, we used the most suitable HIV tests, ImmunoCombli[®] HIV-1&2 BiSpot (Alere) [1] and an in-house Elisa test [2–4].

Based on the field experience in Guinea-Conakry and Guinea-Bissau [5–7], the authors argue on the need to assess the individual performance of each test used for the initial discrimination of HIV-positive patients. Our team previously conducted in 2004 a field evaluation of rapid HIV serologic tests in Côte d’Ivoire and highlighted the lower accuracy of Genie II for differentiating between HIV-1, HIV-2 and dually reactive patients [4].

In our most recent study, the initial HIV diagnostic tests were reported for 373 patients (68.3% of the overall sample), namely GenieII for 172 (46.1%) and SD Bioline for 79 (21.2%). In Burkina-Faso, 116 samples (50.0%) had the initial HIV test reported; seven (6.0%) of these samples were tested with Genie II and 74 (63.8%) with Bioline. In Côte d’Ivoire, 217 (81.0%) had the initial HIV test reported, among which 145 (66.8%) were tested with Genie II and only four (1.8%) with Bioline. In Mali, this was the case for 40 samples (85.1%), Genie II for 20 samples (50%) and Bioline for one sample (2.5%).

Second, we compared HIV screening results based on these two tests, to the concordant results of a combination of in-house Elisa and ImmunoCombli. Among the 57 samples tested using Bioline, 14 out of 18 initially classified as HIV-2 (77.8%) were confirmed HIV-2 and only six out of 39 initially classified as HIV-1&2 (15.4%) were confirmed HIV-1&2 ($\kappa = 0.19$; $p \leq 0.001$). The final concordant results with in-house Elisa and ImmunoCombli were available for 170 samples initially tested with Genie II. Among the 129 samples initially classified as HIV-2, 121 (93.8%) were confirmed HIV-2 and among the 41 initially classified as HIV-1&2, 16 (39.0%) were confirmed HIV-1&2 ($\kappa = 0.50$; $p \leq 0.001$).

It is clear that these two tests (Genie II and SD Bioline) have different but generally low diagnostic accuracy for HIV discrimination. As we stated in our article, there is a need to

systematically retest HIV-1&2 dually reactive patients with more accurate algorithms before treatment initiation.

Finally, we agree with the comment on the use of problematic lots of Bioline tests; however, we did not have access to pharmaceutical data of the AIDS control programme in each country and were therefore unable to provide more information on this question. Nevertheless the participating countries have now updated their national algorithm to introduce more accurate discriminative tests such as Genie III (Côte d’Ivoire,) and ImmunoComII (Mali).

Authors’ affiliations

¹ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; ²Inserm U897, ISPED, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; ³Programme PACCI, Site de Recherche ANRS, Abidjan, Côte d’Ivoire; ⁴Département de Santé Publique, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Lomé, Togo; ⁵CHU de Treichville Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Abidjan, Côte d’Ivoire; ⁶Département de Dermatologie & Maladies Infectieuses, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d’Ivoire

Competing interests

The authors declare no competing interest.

Authors’ contributions

BT and DKE performed the statistical analysis, interpreted the results and wrote the first draft of the manuscript. SPE contributed to critical reading and the final version of the manuscript.

Acknowledgements

We thank François Dabis who is the principal investigator of the WADA Collaboration for his precious scientific contribution and advice. We also thank Patrick Coffie for his critical reading and advice on complementary analysis.

Funding

The HIV-2 cohort of the WADA Collaboration is partly funded by the National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the US National Institutes of Health (NIH), as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) under Award # U01AI069919. The ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites: FRENSH) supported part of the laboratory work performed within this study.

References

1. World Health Organization. WHO | HIV test kit evaluations [Internet]. WHO; 2013 [cited 2014 Jun 21]. Available from: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hiv/en/
2. Barin F, Lahbabi Y, Buzelay L, Lejeune B, Baillou-Beaufils A, Denis F, et al. Diversity of antibody binding to V3 peptides representing consensus sequences

- of HIV type 1 genotypes A to E: an approach for HIV type 1 serological subtyping. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(13):1279–89.
3. Simon F, Souquière S, Damond F, Kfutwah A, Makuwa M, Leroy E, et al. Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001; 17(10):937–52.
 4. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix M-L, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9):4147–53.
 5. Chaillet P, Tayler-Smith K, Zachariah R, Duclos N, Moctar D, Beelaert G, et al. Evaluation of four rapid tests for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in Guinea-Conakry, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(9):571–6.
 6. H nge BL, Jespersen S, Nordentoft PB, Medina C, da Silva D, da Silva ZI, et al. Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003499.
 7. H nge BL, Bjarnason Obinah MP, Jespersen S, Medina C, da Silva Té D, José da Silva Z, et al. Performance of 3 rapid tests for discrimination between HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):87–90.

Chapitre 4

**REPONSE IMMUNOLOGIQUE ET
VIROLOGIQUE AU TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL CHEZ LES
PATIENTS VIVANT AVEC LE
VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST**

4 REPONSE IMMUNOLOGIQUE ET VIROLOGIQUE AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST

4.1 Contexte

La prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH-2 constitue un véritable défi pour les programmes nationaux de suivi des personnes vivant avec le VIH dans les pays ouest africains. En effet, comme évoqué plus haut, les INNTI qui font partie du régime ARV de première ligne dans la quasi-totalité des pays africains, ne sont pas indiqués chez les patients vivant avec le VIH-2 (19,20). Il est alors recommandé par l'OMS d'initier chez ces patients, un régime à base de deux INTI associés à un IP boosté, ou alternativement un régime à base de trois INTI (Tableau 9). Cependant, l'usage du traitement ARV à base de trois INTI chez les patients vivant avec le VIH-2 reste controversé, compte tenu des données issues d'études réalisées aussi bien en Europe qu'en Afrique de l'Ouest, qui ont rapporté une moins bonne réponse immunologique et virologique avec ce régime, comparé à celui à base d'IP (118–120,160). Ainsi, de nombreux pays tels que la France, la Grande Bretagne et les USA ne recommandent plus le régime à base de trois INTI chez les patients vivant avec le VIH-2 (Tableau 9).

Tableau 9: Régimes antirétroviraux recommandés en première ligne chez les patients vivant avec le VIH-2

Source	Date	Recommandation pour le VIH-2
Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé	2013 (16,115)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 INTI (AZT-3TC-ABC / AZT-3TC-TDF) • 2 INTI+ 1 IP (LPV/r+++ , SQV/r, DRV/r)
Recommandations du Rapport Morlat (France)	2013 (17)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI+ 1 IP (LPV/r+++ , SQV/r, DRV/r)
Recommandations de la British HIV association guidelines (Grande Bretagne)	2013 (18)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI+ 1 IP (LPV/r+++ , SQV/r, DRV/r) • 2 INTI+ 1 Inhibiteur de l'Intégrase (RAL)
Recommandations des US HIV guidelines	2013 (21)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 INTI+ 1 IP (LPV/r+++ , SQV/r, DRV/r) • 2 INTI+ 1 Inhibiteur de l'Intégrase (DTG / RAL)

+++ : Régime préférentiel

Le régime à base de deux INTI associés à un IP est le régime habituellement utilisé en deuxième ligne de traitement dans tous les programmes de prise en charge du VIH en Afrique. Son initiation d'emblée en première ligne chez les patients infectés par le VIH-2 priverait ces derniers d'un traitement de deuxième ligne efficace, surtout dans les pays à ressources limitées où les inhibiteurs de l'intégrase restent encore peu accessibles (36,76). De plus, l'Afrique de l'Ouest où se localise principalement le VIH-2, est une zone d'endémie tuberculeuse. La survenue de tuberculose chez certains

patients pourrait, du fait des interactions médicamenteuses entre la Rifampicine et les IP, nécessiter l'augmentation des doses de ritonavir avec pour conséquence un risque d'hépto-toxicité potentiellement mortelle (181). Ainsi, le régime à base de trois INTI peut encore être utile, surtout dans les pays à ressources limitées. La question de savoir quelle est la meilleure séquence d'initiation des régimes ARV disponibles reste encore posée, surtout dans un contexte global où les mutations de résistance multiclasse sont de plus en plus fréquentes (38,39,41).

Il existe peu de données sur le suivi à long terme (>12 mois) de la réponse immunologique et virologique aux régimes ARV administrés chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Aucun essai thérapeutique randomisé n'a encore été réalisé chez ces patients dans le contexte ouest africain et les changements de régimes thérapeutiques de deuxième ligne restent très peu décrits.

4.2 Travail réalisé

Nous nous sommes proposé, au cours de nos travaux sur l'infection par le VIH-2, de contribuer à l'amélioration de l'état des connaissances sur la réponse thérapeutique chez les patients vivant en Afrique de l'Ouest. Dans un premier temps, il nous a paru nécessaire de conduire une revue systématique de la littérature sur la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2, afin de faire une synthèse de l'état des connaissances. La réalisation de cette revue systématique au tout début de ma thèse, coïncidait avec la phase de préparation des recommandations thérapeutiques de l'OMS de 2013. Elle a donc fait partie d'un projet plus large de revue de la littérature sur l'infection par le VIH-2 à la demande de l'OMS. J'ai participé à la revue critique des publications, à leur exploitation, à l'analyse des données et à la rédaction du manuscrit synthétisant les résultats de cette revue systématique de la littérature, publiée dans la revue BMC infectious disease en 2014 et dans laquelle je suis deuxième auteur (182).

A l'issue de cette revue systématique de la littérature, nous avons entrepris une analyse des données longitudinales de la cohorte WADA-VIH-2. En effet, la revue de la littérature avait confirmé l'absence de comparaison de la réponse thérapeutique entre le régime à base de trois INTI, et celui à base d'IP boosté chez les patients mono-infectés par le VIH-2, dans le contexte ouest africain. De plus, nous avons constaté qu'un nombre considérable de patients en Afrique de l'Ouest initiaient des régimes ARV à base d'IP non boosté (158). Nous avons alors entrepris de documenter la réponse immunologique à 12 mois chez les patients mono infectés par le VIH-2 en fonction du régime ARV initié. Les résultats de cette étude ont d'abord fait l'objet d'une communication affichée à la Conférence Internationale sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI) en 2015, puis d'une publication dans laquelle je suis deuxième auteur, dans la revue Journal of the International Aids Society (JIAS) en 2016 (183).

L'une des limites de cette analyse sur la réponse au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest était l'absence de la charge virale, permettant de conclure à l'efficacité des différents régimes thérapeutiques. En effet, à l'initiation de la cohorte WADA-HIV-2, la charge virale VIH-2 n'était pas encore réalisable dans les laboratoires de référence de la cohorte WADA-HIV-2 (Côte d'Ivoire et Sénégal), puisqu'il n'existait pas à ce moment une technique de charge virale VIH-

2 validée et commercialisée. Les techniques maison utilisées par les différents laboratoires du Nord avaient des méthodes et des seuils différents (37,184–186). Ainsi, en absence de charge virale initiale chez la plupart des patients suivis, il nous était impossible de décrire l'adéquation entre la réponse immunologique (remontée des taux CD4) et la réponse virologique (réduction de la charge virale). Nous avons donc opté pour la réalisation de coupes transversales dans le cadre de la mise en place de la bibliothèque résist-VIH-2 qui a déjà été présentée (Section 2.2).

En attendant que la charge virale ARN VIH-2 soit disponible dans les laboratoires du Sud, à travers le projet ANRS 12301, nous avons expédié des prélèvements sanguins de la première coupe transversale (2012) au laboratoire de virologie de l'hôpital Necker à Paris pour la réalisation de la charge virale plasmatique VIH-2.

Nous avons analysé les résultats avec les données de suivis des patients, dans le but de décrire la corrélation entre les CD4 et la charge virale et d'en déduire les implications pour le suivi des patients VIH-2 traités et non traités. L'intérêt de cette analyse résidait dans la corrélation entre l'évolution des CD4 utilisée comme critère de définition de l'échec thérapeutique pour les patients VIH-2 et la charge virale, qui traduisait effectivement l'efficacité du traitement ARV. J'ai réalisé les analyses statistiques et contribué à la rédaction du manuscrit qui a fait l'objet d'une publication dans la revue Plos one en décembre 2015, dans laquelle je suis troisième auteur (187).

4.3 Principaux résultats

4.3.1 Revue systématique de la littérature sur la réponse au traitement ARV

La réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV est peu étudiée chez les patients infectés par le VIH-2, avec 16 publications pertinentes retrouvées dans la littérature, dont aucun essai thérapeutique et seulement deux études rapportant les données observationnelles sur des effectifs de plus 100 patients vivant avec le VIH-2. L'âge médian à l'initiation du traitement ARV était de 44 [42-48] ans, avec une médiane de 165 [137-201] CD4/mm³.

Une seule étude réalisée en Europe au sein de la collaboration ACHIEV₂E, réunissant 170 patients vivant avec le VIH-2 avait retenu notre attention. Cette étude explorait la réponse immunologique et virologique en fonction du régime ARV initié et concluait à une moins bonne réponse chez les patients sous trois INTI comparés à ceux sous IP (118). Les résultats étaient rapportés sous forme de pentes de CD4 et de charge virale.

L'initiation de régimes ARV à base de trois INTI était rapportée dans 10 (60%) études, principalement en Afrique. L'initiation de régimes à base d'IP était rapportée dans la totalité des études retenues, et le régime à base de LPV/r était le plus prescrit après 2009. La réponse immunologique avait été rapportée à 12 mois dans seulement six études et le gain moyen de CD4 était de +118 cellules/mm³.

Pour les autres temps de suivi, la réponse immunologique et virologique était rapportée de façon inconstante, et non standardisée dans les publications, rendant impossible la réalisation d'une méta-analyse.

4.3.2 Réponse immunologique à 12 mois selon le régime ARV dans WADA-HIV-2

Nous avons analysé dans cette étude les données de 422 patients vivant avec le VIH-2, parmi lesquels 285 (67,5%) avaient initié un régime à base d'IP boosté, 104 (24,6%) un régime à base d'IP non boosté et 33 (7,8%) un régime à base de trois INTI. Les différents groupes étaient comparables selon le sexe (54,5% de femmes) et la médiane d'âge à l'initiation du traitement (45 [38-51] ans). Ils différaient selon le stade clinique (plus de patients au stade IV de l'OMS sous 3 INTI) et le nombre de CD4 à l'initiation du traitement (plus élevé chez les patients sous 3 INTI). L'analyse de la trajectoire des CD4 au cours de 12 premiers mois, réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte, confirmait la moins bonne réponse immunologique chez les patients traités à base de trois INTI ou d'IP non boosté, comparés aux patients traités à base d'IP boosté (Tableau 10). Cette analyse confirme également une moins bonne réponse thérapeutique chez les hommes comparés aux femmes, de même que chez les patients ayant plus de 50 CD4/mm³ comparés à ceux ayant moins de 50 CD4/mm³.

Tableau 10: Variation moyenne des CD4 au cours des 12 premiers mois en fonction des caractéristiques à l'initiation du traitement chez les patients vivant avec le VIH-2, suivis dans la cohorte leDEA Afrique de l'Ouest

Variables	Variation moyenne des CD4 en cellules/ μmm^3 à M12 (IC, 95%)	p-value
CD4 initiaux (cells/μl)		0,0291
<50	Reference	
50-99	-45 (-105; +16)	
100-199	-29 (-83; +24)	
200-349	-49 (-104; +5)	
≥ 350	-99 (-164; -34)	
Sexe		0,0302
Féminin	Reference	
Masculin	-39 (-71; -8)	
Régime ARV initié		0,0045
2 NRTI + IP boosté	Reference	
2 NRTI + IP non boosté	-58 (-94; -23)	
3 NRTI	-81 (-148; -14)	

4.3.3 Corrélation entre charge virale plasmatique VIH-2 et numération des CD4

Pour cette étude, les prélèvements de 351 patients dont 131 (37,3%) non traités et 220 (62,7%) sous traitement ARV ont été analysés. L'âge médian était de 48 [40-54] ans, la médiane des CD4 était de 353 [180-590] cellules/mm³ à l'inclusion dans la cohorte et de 487 [319-667] cellules/mm³ au moment du prélèvement. La charge virale plasmatique était détectable chez 146 (41,6%) patients, 65 (18,5%) patients et 59

(16,8%) patients au seuil de 10 copies/mm³, 50 copies/mm³ et 100 copies/mm³ respectivement.

Chez les patients traités, la médiane des CD4 avait augmenté, passant de 231 à 393 [259-561] cellules/mm³ après 38 mois de traitement et la charge virale était indétectable au seuil de 10 copies/mm³ chez 144 (65,5%) d'entre eux.

Parmi les 220 patients traités, 210 l'étaient depuis plus de six mois et 72 (34,2%) avaient une charge virale détectable au seuil de 10 copies/mm³. De même, parmi les 74 (34,0%) patients traités ayant plus de 500 CD4/mm³, 16 (21,3%) avaient une charge virale détectable au même seuil de 10 copies/mm³. Il existait une corrélation inverse entre les CD4 et la charge virale chez les patients sous traitements comme le montre la Figure 6.

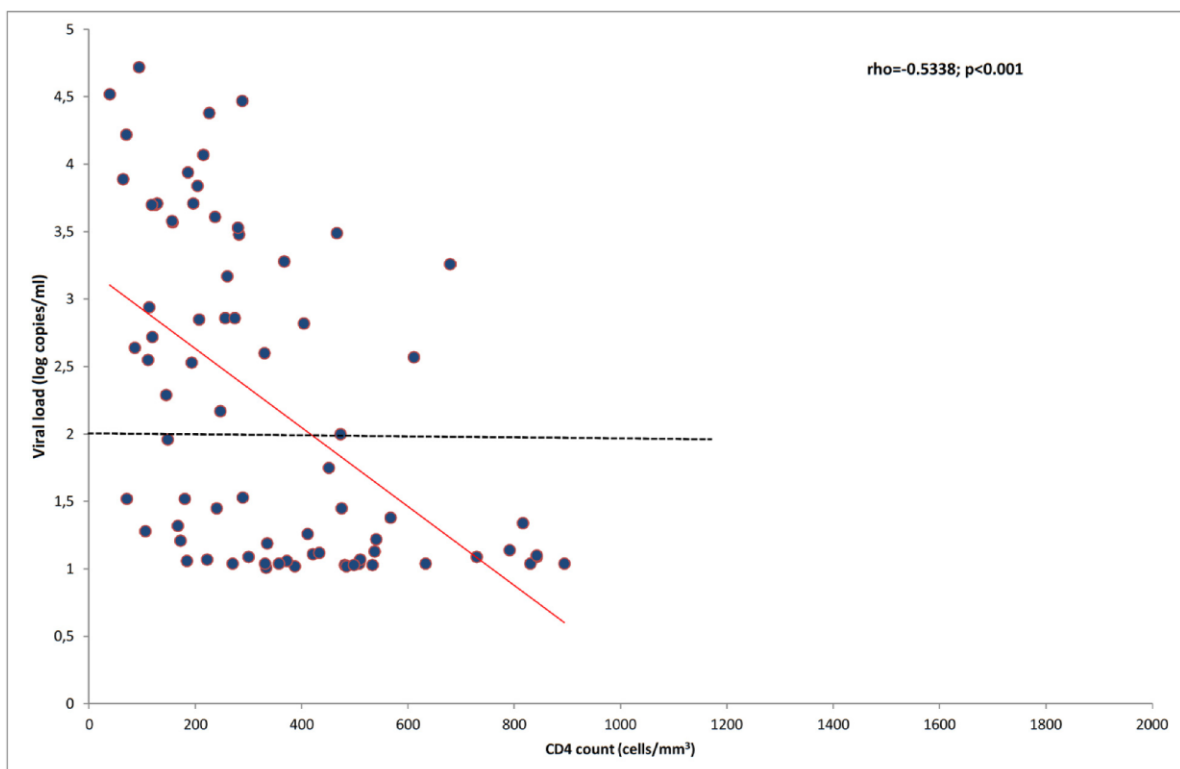


Figure 6: corrélation entre la charge virale ARN plasmatique VIH-2 et le nombre de CD4 chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV en Afrique de l'Ouest

4.4 Leçon apprises

A la fin de notre travail sur la réponse au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2, nous avons retenu les principaux points suivants :

- L'analyse et la synthèse des données sur la réponse thérapeutique au sein des cohortes de patients vivant avec le VIH-2 reste difficile à réaliser du fait de l'absence de standardisation dans la publication des résultats (pente et gain médian de CD4). Ceci explique bien le fait que les recommandations thérapeutiques de l'OMS concernant la prise en charge des patients infectés par le VIH-2 soient formulées avec un niveau de preuve faible (19,22,81). Il est alors nécessaire de rapporter les résultats des analyses sur la réponse au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 de façon standardisée (M6, M12, M24, M36) et autant que possible avec la charge virale.
- La plupart des patients vivant avec le VIH-2 initient des régimes ARV à base d'IP boostés, aussi bien dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées, avec une bonne réponse immunologique et virologique. Les régimes à base de trois INTI semblent eux aussi produire une réponse positive, bien qu'inférieure à celles des IP à six et 12 mois. La question de leur utilisation reste toujours posée dans les pays à ressources limitées où l'arsenal thérapeutique disponible est limité à une ou deux combinaisons thérapeutiques. La réalisation d'un essai thérapeutique reste nécessaire pour permettre de trancher sur cette question, en décrivant la proportion d'échecs thérapeutiques précoces chez les patients initiant ce régime.
- Les régimes ARV à base d'IP non boosté ne sont pas une alternative thérapeutique efficace pour les patients vivant avec le VH-2. Ils produisent une moins bonne réponse immunologique chez ces patients tout en les exposant à un risque accru de résistance en cas d'introduction secondaire d'un régime boosté au ritonavir.
- L'absence de charge virale en routine est un handicap considérable pour le suivi des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. En effet le seul critère immunologique bien que corrélé de façon significative à la charge virale, reste insuffisant pour définir l'échec thérapeutique et orienter la décision de changement de ligne ou d'abandon d'un régime ARV. Comme pour les VIH-1, il est indispensable d'associer la charge virale à la définition de l'échec thérapeutique chez les patients VIH-2.

En définitive, la priorité pour la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest reste l'identification de la meilleure séquence d'initiation des régimes ARV disponibles dans les différents pays. La réalisation d'un essai thérapeutique s'avère donc indispensable pour répondre à cette question avec un niveau de preuve suffisant. De plus, le déploiement en routine de la charge virale VIH-2 doit également faire partie des priorités afin de suivre et dépister précocement les échecs thérapeutiques chez ces patients.

4.5 Perspectives

A travers une revue systématique et une première analyse des données observationnelles de cohorte, nous avons en partie exploré la question de la réponse thérapeutique chez les patients vivant avec le VIH-2. Ayant relevé les limites des données de cohorte pour répondre à cette question, j'ai recherché des pistes de solution à travers des coupes transversales multiples qui ont surtout permis d'insister sur l'utilité de la charge virale pour définir l'échec thérapeutique chez les patients VIH-2.

Il était donc évident que la réponse à la question sur la meilleure séquence d'initiation des régimes ARV disponibles en Afrique de l'Ouest viendrait d'un essai thérapeutique. Je me suis impliqué dans la mise en place de l'essai ANRS 12294 FIT-2, dont le design et les objectifs ont été rappelés à la section 2.3. Cet essai permettra d'éclairer la communauté scientifique, les soignants et les patients vivant avec le VIH-2 sur cette question cruciale pour la gestion efficiente de l'arsenal thérapeutique disponible dans les pays à ressources limitées. La mise en place et les résultats préliminaires de cet essai font l'objet d'un chapitre spécifique de cette thèse à la section 6.

Toutefois, au cours de mes réflexions sur la réponse au traitement, je n'ai pas abordé la question des résistances virales et des mutations de résistances. Cela s'explique en premier lieu par l'absence de critère clair et simplifié pour définir l'échec thérapeutique chez les patients vivant avec le VIH-2 et par l'indisponibilité de la charge virale en routine. Aborder cette question nécessite des moyens considérables et surtout de disposer d'une biothèque. Je me suis donc également attelé à alimenter la biothèque résistance VIH-2 au sein de la collaboration leDEA. Aujourd'hui nous disposons des données cliniques et immunologiques ainsi que des échantillons de plasma et de cellules pour plus de 800 patients VIH-2 et doublement réactifs.

Une première analyse des résistances avait été réalisée à partir des données de la cohorte leDEA en collaboration avec le laboratoire de virologie de l'hôpital Bichat à Paris. Ce travail réalisé par Charpentier, Ekouevi et al, auquel je n'ai pas participé, rapportait que sur 145 patients VIH-2 traités, 37 (25%) étaient en échec virologique (seuil de 50 copies /mm³). Et parmi les patients en échec, 21/25 (84%) présentaient des résistances aux INTI et 20/29 (69%) présentaient des résistances aux IP (38). Les données que j'ai contribué à collecter durant ces quatre dernières années ainsi que les prélèvements stockés dans la biothèque, me permettront de mieux explorer cette question des résistances dans les années à venir. Notamment en ce qui concerne le délai d'apparition des mutations de résistance aux INTI qui reste une question d'intérêt dans le mesure où ce régime pourrait être proposé en première ligne dans l'un des nombreux scénarios possibles. Nous aborderons également cette question dans l'analyse des données de l'essai ANRS 12294 FIT-2 dont le principal résultat attendu est la proposition de la meilleure séquence d'initiation des trois régimes ARV disponibles dans les pays d'Afrique de l'Ouest.

4.6 Publications dans cette thématique

- Revue systématique de la littérature sur la réponse thérapeutique au traitement ARV

Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review

Ekouevi DK, [Tchounga BK](#), Coffie PA, Tegbe J, Anderson AM, Gottlieb GS, et al
BMC Infectious Diseases 2014, 14:461

- Analyse de la réponse immunologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest en fonction du régime ARV reçu

Immunologic response in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort

Balestre* E, Ekouevi* DK, [Tchounga B](#), Eholie SP, Messou E, Sawadogo A, et al
Journal of the International AIDS Society 2016, 19:20044

- Analyse de la corrélation entre la charge virale plasmatique du VIH-2 et le nombre de CD4 chez les patients vivant avec le VIH-2, traités et non traités

Plasma HIV-2 RNA according to CD4 count strata among HIV-2-infected adults in the leDEA West Africa collaboration

Ekouévi DK, Avettand-Fènoël V, [Tchounga BK](#), Coffie PA, Sawadogo A, Minta D, et Ekouévi DK et al. Plos One 2015, e0129886

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review

Didier K Ekouevi^{1,2,3,4*}, Boris K Tchounga^{1,2,3}, Patrick A Coffie^{1,5,6}, Joseph Tegbe¹, Alexandra M Anderson¹, Geoffrey S Gottlieb⁷, Marco Vitoria⁸, François Dabis^{2,3} and Serge P Eholie^{1,5,6}

Abstract

Background: Few data are available on antiretroviral therapy (ART) response among HIV-2 infected patients. We conducted a systematic review on treatment outcomes among HIV-2 infected patients on ART, focusing on the immunological and virological responses in adults.

Methods: Data were extracted from articles that were selected after screening of PubMed/MEDLINE up to November 2012 and abstracts of the 1996–2012 international conferences. Observational cohorts, clinical trials and program reports were eligible as long as they reported data on ART response (clinical, immunological or virological) among HIV-2 infected patients. The determinants investigated included patients' demographic characteristics, CD4 cell count at baseline and ART received.

Results: Seventeen reports (involving 976 HIV-2 only and 454 HIV1&2 dually reactive patients) were included in the final review, and the analysis presented in this report are related to HIV-2 infected patients only. There was no randomized controlled trial and only two cohorts had enrolled more than 100 HIV-2 only infected patients. The median CD4 count at ART initiation was 165 cells/mm³, [IQR; 137–201] and the median age at ART initiation was 44 years (IQR: 42–48 years). Ten studies included 103 patients treated with three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI). Protease inhibitor (PI) based regimens were reported by 16 studies. Before 2009, the most frequent PIs used were Nelfinavir and Indinavir, whereas it was Lopinavir/ritonavir thereafter. The immunological response at month-12 was reported in six studies and the mean CD4 cell count increase was +118 cells/μL (min-max: 45–200 cells/μL).

Conclusion: Overall, clinical and immuno-virologic outcomes in HIV-2 infected individuals treated with ART are suboptimal. There is a need of randomized controlled trials to improve the management and outcomes of people living with HIV-2 infection.

Keywords: HIV-2, Clinical response, Immunological response, Virological response, Antiretroviral treatment

Background

Although human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is responsible for most of the global AIDS pandemic, HIV type 2 (HIV-2) is not infrequent in West Africa and is an additional and important cause of burden of disease with a limited spread to other regions of the world [1-3]. Overall in West Africa, between 10 and 20% of HIV infections include HIV-2 with a significant proportion of dually infected or reactive HIV-1 + 2 individuals

[4,5]. Interestingly, the prevalence of HIV-2 infections seems to be declining in West Africa, although the reasons remain unclear [1,6-9]. Compared to HIV-1, HIV-2 infection is characterized by a longer clinical asymptomatic latency period [10], a slower T lymphocyte CD4 (CD4) depletion [11,12] and a lower plasma viral load (VL) [13,14]. Nevertheless, HIV-2 infection can lead to clinical AIDS [15,16] and death [17-19] and such patients may clearly benefit from antiretroviral therapy (ART).

The 2013 World Health Organization (WHO) guidelines recommended the combined use of either three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) or two NRTIs plus one protease inhibitor (PI) as the initial

* Correspondence: didier.ekouevi@gmail.com

¹Programme PACCI, site ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire

²ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, Université Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

Full list of author information is available at the end of the article

ART regimen for HIV-2 infection in a public health approach, [20]. These guidelines were based on observational studies with limited data. Their application could lead to the unavailability of effective second-line agents for HIV-2 infected patients in areas with limited access to ART, since phenotypic cross-resistance with PIs as well as NRTIs is a significant issue for HIV-2 [21-25].

No randomized clinical trial has assessed the efficacy of specific ART regimens in treatment-naïve HIV-2-infected patients [26,27]. However, observational cohort studies in developed countries [15,28,29] have reported different and generally poorer treatment responses in HIV-2 patients compared to HIV-1 patients. Similar results were reported in a larger cohort collaboration in West Africa [30]. Additionally, data from few cohort studies conducted in resource-limited settings, such as Senegal [23-25], Gambia [18,31-33], Cote-d'Ivoire [34] are focused generally on treatment outcomes or genotyping resistance mutation in HIV-2 infected patients.

Data comparing different ARV regimens among HIV-2 patients are even scarcer. Only one European cohort study has reported better immunological and virological responses to ritonavir-boosted PI-containing ART in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients compared to three NRTIs [15]. Overall, there has been minimal evidence-based recommendation regarding the best use of ART for HIV-2 infection [20,33,35-37]. We initiated this systematic review on ART response among HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients, to describe the different ART options that have been used and the different outcomes of these treatments.

Methods

We conducted this systematic review according to the criteria set forth by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) group [38].

Eligibility criteria

All studies, without design, place or language restrictions, were considered if they met the following four selection criteria: 1) data on clinical response (death or worsening of WHO stage), 2) data on immunological or virological response or both, sorted by ART regimen, 3) at least five patients receiving each drug regimen, 4) an available abstract, an article or an oral poster presentation. We included retrospective and prospective studies that reported responses to ART among HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients whatever the first-line regimen received. We excluded the case series with less than five patients. We also excluded studies that only reported data on genotypic analysis or only the prevalence of HIV-2 infection, or natural history.

Search strategy and study selection

We developed a sensitive search strategy that combined terms for HIV-2 and ART (HAART or antiretroviral therapy or highly active or antiretroviral or therapy or highly active antiretroviral therapy, drug resistance, viral drug resistance).

("hiv-2"[MeSH Terms] OR "hiv-2"[All Fields] OR "hiv 2"[All Fields]) AND ("drug resistance, viral"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "resistance"[All Fields] AND "viral"[All Fields]) OR "viral drug resistance"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "resistance"[All Fields] AND "viral"[All Fields]) OR "drug resistance, viral"[All Fields]) AND ("1996"[PDAT]: "2012"[PDAT]):

("hiv-2"[MeSH Terms] OR "hiv-2"[All Fields] OR "hiv 2"[All Fields]) AND ("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR ("antiretroviral"[All Fields] AND "therapy"[All Fields] AND "highly"[All Fields] AND "active"[All Fields]) OR "highly active antiretroviral therapy"[All Fields] OR "haart"[All Fields]) AND ("1996"[PDAT]: "2012"[PDAT])

Initial searches were developed (DKE) for the following databases (from 1996 to November 1st, 2012): MEDLINE via PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. MEDLINE search was subsequently updated to November 1st, 2012. We also searched the data available on websites of International AIDS Society (IAS) conferences and of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) and International Conference for AIDS in Africa (ICASA). We particularly searched for abstracts from conferences held between July 2009 and July 2012 in order to identify studies that were recently completed but were possibly not yet published as full text articles. Bibliographies of relevant review articles and other papers were also screened. One of the authors (DKE) did a preliminary search, scanning all titles for eligibility according to the predefined inclusion criteria. The full abstracts of potentially eligible studies were then scanned by additional two reviewers (PC, JT) who worked independently to select potentially relevant full-text articles. Once all relevant full-text articles were reviewed, final agreement on study inclusion was determined through consensus (PC, DKE, JT and SPE).

Data extraction and quality assessment

To decide whether or not the eligible studies met the inclusion criteria, each report was assessed by two independent reviewers (DKE, PC) using a standardized selection form developed for this purpose. Disagreements between

observers were resolved by discussion. Data extraction was also conducted by the same reviewers using a standardized data extraction form created for this study and with the collaboration of external experts, when needed (JT, SPE). The following information was obtained from each study: first author's name, journal and year of publication/presentation, design of the study, patient characteristic at baseline, location of the study, ART details, baseline median plasma HIV-2 VL, baseline CD4 count and length of follow-up. Each cohort was divided into categories according to ART used: PI-based regimen vs three NRTIs or other.

Outcome measures

The outcomes of interest were the immunological response at 6, 12, 24 and 36 months (or equivalent time in weeks), the virological response at 12 and 24 months (as proportions at each time point) and the clinical progression including morbidity, ART discontinuation and mortality. The immunological and virological responses were considered when at least two measures of CD4 count or viral load at different moment were provided (one measure at baseline and at least one measure during follow up).

Data analysis

A wide variation in definitions, outcomes, and specific components of ART response evaluated in the studies was observed. This did not allow us to aggregate statistical analysis of findings beyond a basic descriptive level. We therefore began by describing each study, identifying the ART regimens initiated. We also described the different outcomes reported in each study. Where possible, we used the reported data to compute a 95% confidence interval (CI) for mortality, immunological response (increase of CD4 cell count) and virological response (proportion of patients with VL below the detectable threshold). We were not able to summarize the viral resistance mutations into one main result by lack of standardization. We used STATA[®] software to estimate the median with the inter-quartile range (IQR) for the quantitative variables.

Ethics statement

This systematic review was based on the data extraction of the articles published and was not therefore submitted to any ethic committee for a clearance.

Results

Study characteristics

Our search identified 915 papers and abstracts after removing duplicates. Of these, 835 were excluded on the basis of title and 39 others were excluded on the basis of content of the abstracts. Finally, after a full text screen, 25 reports were excluded because of insufficient information

or target population only made up of HIV-1&2 dually reactive patients. One additional report from CROI web site was added. Altogether, 17 reports were included in the final review according to our eligibility criteria (Figure 1). There were no randomized trials, 15 cohort studies and two case series. Although the epicentre of HIV-2 is West Africa, it contributed only 8 studies, one was conducted in India, another in the USA, six in Europe and one study failed to adequately report the location. Ten studies involved HIV-2 infected patients only and the remaining included at least two or three sub-groups (HIV-2, HIV-1 and/or HIV-1&2 dually reactive) (Table 1).

Table 1 describes the characteristics of these 17 studies. Only two cohorts had enrolled more than 100 HIV-2 infected patients: one from Europe that recruited in six countries and enrolled 170 HIV-2 infected patients [15], and the other one from West Africa with the participation of sites in five countries and the enrolment of 270 HIV-2 infected patients [30]. For the remaining 15 studies, the sample size ranged from 5 to 91 HIV-2 infected patients.

The 17 reports contributed 1 430 patients, but only 976 were infected with HIV-2 only and constitute the core sample for this report. Their median age was 44 years (IQR: 42–48 years). All the studies selected provided a CD4 cell count at baseline except one from the Netherlands and the median CD4 cell count at ART initiation was 165 cells/mm³ (IQR: 138–203). Only six cohort studies reported a median CD4 cell count ≥ 200 cells/mm³ at baseline. The HIV-2 VL at baseline was reported in 10 studies (59%) and among them the median HIV-2 VL at ART initiation was 3.7 log₁₀ copies/ml, IQR [2.9 - 4.5].

Table 2 describes the antiretroviral drug combinations used for the HIV-2 infected patients. Ten studies reported using three NRTIs for a total of 102 patients. Before 2009, the most frequently used PIs were Nelfinavir or Indinavir and Lopinavir/ritonavir-based regimens were used thereafter as heat-stable FDC tablets became widely available in West Africa.

Study outcomes

In our review, 14 studies (82%) reported immunological response, eight (47%) reported virological response, eight studies (47%) reported clinical events, and six (35%) reported data on loss to follow-up.

- *Mortality and loss to follow-up*

A crude mortality rate was reported in eight cohorts without stratification by drug regimen (Table 3). The pooled crude mortality rate was 4.8% (37/771). Benard et al. in a French cohort study reported two deaths (6.9%) out of 29 HIV-2 infected patients followed up in median 26 months and treated with Lopinavir-ritonavir: one from a bladder cancer and another one from a lung cancer [28]. In the

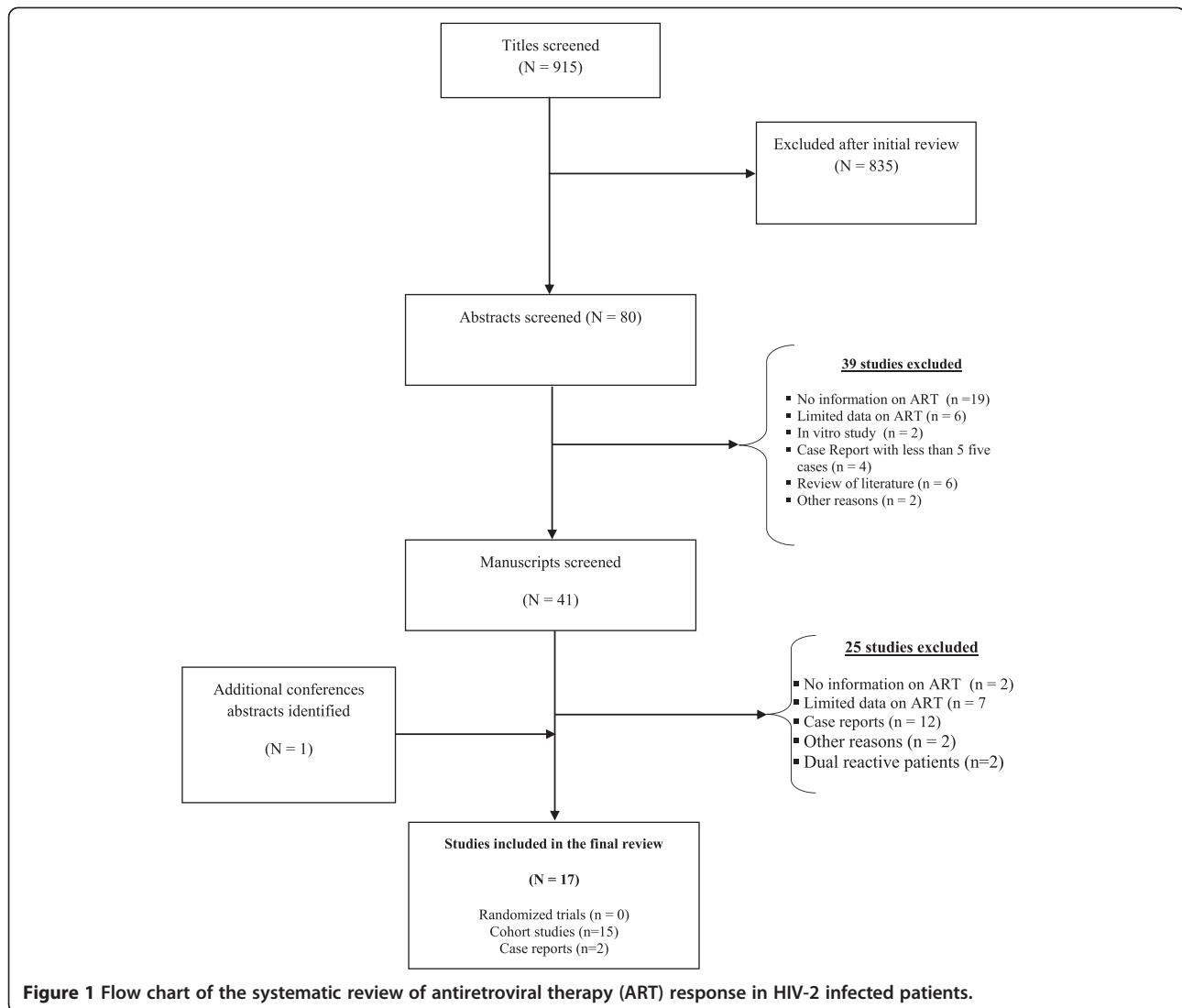


Figure 1 Flow chart of the systematic review of antiretroviral therapy (ART) response in HIV-2 infected patients.

European cohort, no death was reported during the first 12 months of follow-up among 170 HIV-2 infected patients (126 initiated a PI-based regimen and 44 started with three NRTIs [15]). Studies from three developing countries reported mortality. Peterson in the Gambia reported six deaths among 51 HIV-2 infected patients (11.8%) followed up in median 20 months. In this latter study, the survival rate was 96% at 12 months and 80% at 36 months [18]. Smith in Senegal reported seven deaths among 74 HIV-2 infected patients (9.5%) followed up in median 13 months [43] and in Burkina Faso, Harries reported 14 deaths among 91 HIV-2 infected patients (15.4%) followed up in median 23 months [17]. Loss to follow-up was reported in six studies and varied between 0% in India [44] to 7.5% in Burkina-faso [17].

• *AIDS progression*

In the French cohort, none of the 18 HIV-2 patients with CDC stage A at baseline and treated with a PI-based regimen progressed to AIDS during follow-up. In the European Cohort, among the 170 HIV-2 infected patients enrolled (44 on three NRTIs), one patient (2%) receiving a triple NRTI regimen experienced progression to AIDS (tuberculosis) five months after treatment initiation. Among patients treated with PI/r, nine (7%) progressed to AIDS (cytomegalovirus infections [2], recurrent bacterial pneumonia [1], candidiasis [1], toxoplasmosis [1], cryptococcosis [1], pneumocystosis [1], HIV wasting syndrome [1], and unknown [1]) within a median delay of two months (min-max: 0.5–7.5 months) after treatment initiation [15].

Table 1 Study characteristics of patients initiating antiretroviral therapy in 17 studies

Study (Author, year)	Country	Sample size	Design	Population studied (HIV-1, HIV-2, dual seropositive)	Age* Median (IQR) years	% Male*	CD4 count at baseline*	Viral Load Median log ₁₀ copies*	ARV therapy* regimens
Adje-Touré, 2003 [34]	Côte D'Ivoire	18	Cohort study	HIV-2 (n = 18)	41 [36-47]	78%	82 [52-188]	4.5 [4.1-5.2]	83% PI-based regimen (80% Nelfinavir)
Van Der Ende, 2003 [29]	The Netherlands	20	Cohort study	HIV-2 (n = 20)	50	62%	90 [10-360]	NR >5 log ₁₀ copies (38%)	80% on PI-based regimen
Mullins 2004 [39]	USA	10	Case series	HIV-2 (n = 9)	43 [35-44]	78%	134 [93-205]	NR	44% on PI-based regimen; 22% on PI-boosted regimen and 11% on NNRTIs
Matheron, 2006 [40]	France	61	Cohort study	HIV-2 (n = 61)	NR	NR	136 [57-244]	36 patients 3.1 [1.7-4.2]	77% PI-based regimen 23% 3NRTIs
Ndour, 2006 [41]	Senegal	188	Cohort study	HIV-2 (n = 35) HIV-1 (n = 153)	41 [29-61]	46%	204 [12-1029]	NR	100% on PI-based regimen (100% on Indinavir)
Drylewicz, 2008 [12]	France	122	Cohort study	HIV-1 (n = 59) HIV-2 (n = 63)	NR	44%	267 [163-381]	34%, VL <2.7 2.9 [2.4-3.7]	58% on PI-based therapy 35% on LPV-r
Ruelle, 2008 [42]	Belgium Luxembourg	22	Cohort study	HIV-2 (n = 20)	42	52%	226 [124-359]	4.1 [3.4-4.8]	68% on PI-based regimen 32% on 3 NRTIs-
Benard, 2009 [28]	France	29	Cohort study	HIV-2 (n = 29)	48 [43-55]	52%	142 [59-259]	3.3 [3.0-3.8]	96% PI-based regimen (100% on LPV-r) 4% 3 NRTIs
Jallow, 2009 [31]	Gambia	20	Cohort study	HIV-2 (n = 12) Dual (n = 8)	41 [31-47]	35%	145 [65-210]	4.9 [4.6-5.2]	100% PI-based regimen (100% on LPV/r)
Gottlieb, 2009 [23]	Senegal	23	Cohort study	HIV-2 (n = 23)	49 [31-60]	48%	200 [12-562]	30% VL <1.4 2.0 [<1.4-4.3]	96% on PI-based regimen (100% on Indinavir)
Harries, 2010 [17]	Burkina-Faso	4255	Cohort study	HIV-2 (n = 91) HIV-1 (n = 4043) Dual (n = 121)	44 [37-50]	39%	208 [103-459]	Not available	70% on PI-based regimen (27% LPV-r), 1% on 3NRTIS 29% on NNRTI-based regimen
Drylewicz, 2010 [30]	West Africa 5 countries	9482 (270 HIV-2)	Cohort study	HIV-2 (n = 270) HIV-1 (n = 9482) Dual (n = 321)	43 [36-50]	46%	148 [77-232]	Not available	71% PI-based regimen (31% on boosted PI)
Smith 2010 [43]	Senegal	74	Cohort study	HIV-2 (n = 74)	46 [21-64]	32%	202 [2-1124]	2.5 [1.6 - 4.3]	AZT 3TC IDV 62% AZT ATC LPV/r 12%; 3TC D4T IDV 9%; 3TC D4T LPV/r 5%; 3TC TDF LPV/r 3% 2-3 NRTI 2%; 2 NRTI 1 NNRTI 3%
Chiara, 2010 [44]	India	443	Cohort study	Dual (n = 4) HIV-2 (n = 25) HIV- (n = 414)	45 [41-49]	66%	95 [73-111]	NR	3 NRTIs (40%) PI-based regimen (60%)

Table 1 Study characteristics of patients initiating antiretroviral therapy in 17 studies (Continued)

Study (Author, year)	Country	Sample size	Design	Population studied (HIV-1, HIV-2, dual seropositive)	Age* Median (IQR) years	% Male*	CD4 count at baseline*	Viral Load (undetectable) Median log 10 copies*	Regimens ARV therapy*
Peterson, 2011 [18]	Gambia	352 (51 HIV-2)	Cohort study	HIV-1 (n = 308) HIV-2 (n = 51)	42 [32-48]	37%	140 [50–310]	4.9 [4.2-5.4]	88% PI-based regimen (100% LVP-r) 5% on NNRTI-based regimen 6% on 3 NRTIs
Benard, 2011 [15]	Europe 6 countries	170	Cohort study	HIV-2 (n = 170)	46 [39-52]	51%	N = 134 191 [90–275]	N = 110 39% VL <2.7 4.0 [3.4-4.6]	74% PI-based (61% on LPV-r) 26% 3NRTIs
Peterson, 2012 [45]	NR	5	Case series	HIV-2 (n = 5)	50 [41–55]	20%	181 [96–200]	NR	5 patients on raltegravir

*For HIV-2 infected patients only, NR: not reported, NA: not available.

Table 2 First-line antiretroviral treatment initiated in HIV-2 infected patients in 17 studies

Study (Author, year)	Study period	Dual NRTI Therapy	3 NRTIs		PI-based regimen				Boosted PI
					LPV	NFV	IDV	SQV	
Adje-Touré, 2003 [34]	1998-2000	Yes (n = 6)	Yes (n = 1)	No	Yes (n = 7)	Yes (n = 4)	No		
Van Der Ende, 2003 [29]	1995-2001	Yes (n = 0)	Yes (n = 2)	No	Yes (n = 1)	Yes (n = 14)	Yes (n = 3)	80% boosted PI	
Mullins 2004 [§] [39]	1994-2003	No	Yes (n = 2)	No	Yes (2)	Yes (n = 2)	Yes [3]	Ritonavir boosted PI (n = 2; 22%)	
Matheron, 2006 [40]	NR- 2004	No	Yes (n = 14)	No	Yes (n = 17)	No	No	Ritonavir boosted PI (n = 23)	
Ndour, 2006 [41]	1998-2004	No	No	No	No	Yes (n = 35)	No	No	
Drylewicz, 2008 [12]	1996-2006	No	NR	Yes (n = 14)	Yes (n = 10)	Yes (n = 1)	No	Ritonavir-boosted PI (n = 24)	
Ruelle 2008 [42]	NR-2006	No	Yes (n = 6)	Yes (n = 4)	Yes (n = 3)	Yes (n = 5)	Yes (n = 1)	4 NRTIs (n = 1) Ritonavir-boosted PI (n = 10)	
Benard A, 2009 [28]	NR	No	No	Yes (n = 29)	No	No	No	Ritonavir-boosted (n = 29; 100%)	
Jallow, 2009 [31]	2004-2009	No	No	Yes (n = 20)	No	No	No	Ritonavir-boosted (n = 20; 100%)	
Gottlieb, 2009 [23]	2005-NR	No	No	No	No	Yes (n = 22)	No	No	
Harries 2010 [17]	2002-2008	No	Yes (n = 1)	Yes (n = 17)	Yes (n = 35)	Yes (n = 12)	No		
Drylewicz 2010 [30]	1997-2007	No	Yes (n = 21)	NR	NR	NR	NR	PI = 193 Ritonavir- boosted (n = 84; 43%)	
Smith 2010 [43]	NR	No	Yes (n = 1)	Yes (n = 0)	No	Yes (n = 53)	No	Ritonavir-boosted (n = 15; 22.4%)	
Chiara, 2010 [44]	2006-2009	No	Yes (n = 10)	NR	NR	Yes (n = 15)	NR	Ritonavir-boosted (n = 15; 100%)	
Peterson 2011 [18]	2004-2009	NR	NR	Yes [46]	No	No	No	Ritonavir-boosted PI (n = 45, 100%)	
Benard, 2011 [15]	1998-2008	No	Yes (n = 44)	Yes (n = 76)	No	Yes (n = 18)	Yes (n = 16)	Ritonavir-boosted PI (n = 126)	
Peterson, 2012 [45]	NR	Yes (n = 0)	No	Yes (n = 1)	Yes (n = 2)	Yes (n = 1)	Yes (n = 0)	One patient on raltegravir as first-line regimen	

NR: not reported, NA: not available § Only the last treatment received was considered.

• *CD4 response*

The CD4 response was reported in 14 studies (Table 4). The median CD4 cell count increased at month-6 after ART initiation was +72 cells/ μ L (min-max: +41-140) cells/ μ L based on four studies. In the French cohort [40], the median CD4 cell count did not differ between patients treated with a PI-containing regimen and those with three NRTIs at month-6 ($P = 0.47$) after treatment initiation. Always at month-6, in the group of patients without PI (n = 10), the median CD4 cell count increased was +57 (min-max: +37; +100) cells/ μ L whereas it was +52 (min-max: +8; +81) cells/ μ L among the 40 HIV-2 infected patients who had initiated a PI-containing regimen.

Overall, the median CD4 cell count increase at month 12 after ART initiation was +118 cells/ μ L (min-max: +45-200) cells/ μ L based on six studies. In France, at month 12 in the group of patients without PI (n = 9), the median CD4 cell count increase was +71 (min-max: +0; +90) cells/ μ L whereas it was +58 (min-max +11; +130) cells/ μ L among the 29 patients who had initiated a PI-containing regimen [40]. Only one study reported the immunological response at month-12 per drug regimen [15]. After three months of treatment, the estimated CD4 cell count decreased in patients treated with three NRTIs and increased in those treated with PI/r (-60 vs 176 cells/ mm^3 /year in median; $p = 0.002$). These

Table 3 Death and AIDS Progression among HIV-2 –infected patients in 17 studies

Study (Author, year)	Duration on follow up on ART (months)	Crude mortality	Survival Month 12	Survival Month 24	Survival Month 36	Progression to AIDS (%)
Adje-Touré, 2003 [34]	11 [7-12]	NR	NR	NR	NR	NR
Van Der Ende, 2003 [29]	23 [13–58]	NR	NR	NR	NR	2/13 (15%)
Mullins 2004 [39]	22 [8 – 35]	NR	100%	NR	NR	NR
Matheron, 2006 [40]	21	5/61 (15.8%)	NR	NR	NR	3/61 (4.9%)
Ndour, 2006 [41]	10 [1-21]	NR	NR	NR	NR	NR* (opportunistic infections 9/35)
Drylewicz, 2008 [12]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ruelle 2008 [42]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Benard A, 2009 [28]	26 [10-33]	2/29 (6.9%)	NR	NR	NR	NR
Jallow, 2009 [31]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gottlieb, 2009 [23]	17 [4–55]	NR	NR	NR	NR	NR
Harries, 2010 [17]	23 [8-34]	14/91 (15.4%)	NR	NR	NR	NR
Drylewicz 2010 [30]	11 [6-13]	3/270 (1%)	NR	NR	NR	NR
Smith 2010 [43]	13 [0–40]	7/74 (9.5%)	NR	NR	NR	24 HIV-AIDS related events
Chiara, 2010 [44]	36	0/25 (0.0)	NR	NR	NR	NR
Peterson 2011 [18]	20 [10-33]	6/51 (11.8%)	96% (89–100)	89% (76–100)	80% (58–100)	NR
Benard, 2011 [15]	20 [8-36]	0/170 (0%) During the first 12 months	NR	NR	NR	Yes (n = 10) 1/44 (2%) 3 NRTIs 9/126 (7%): PI regimen
Peterson K, 2012 [45]	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Included only the studies which reported virological responses.
 NR: Not Reported, VL: viral load.

changes resulted in estimated CD4 cell counts at month 12 being lower in patients treated with three NRTIs than in patients treated with PI/r (191 vs 327 cells/mm³ in median; $p = .001$). The difference in estimated median CD4 cell counts at month 12 between patients treated with three NRTIs and those treated with a boosted PI-containing regimen remained statistically significant after adjustment for geographical origin ($p = 0.0009$) or for baseline HIV-2 RNA level ($p = 0.05$) [15].

• *Virological response*

The virological response was reported in 11 studies (Table 5). The threshold of detection of HIV-2 VL varied from one study to another (min-max: 1.4-2.7 log₁₀) (Table 5). Overall, among HIV-2 infected patients who initiated ART and had VL data available, 10% to 39% had an undetectable VL at baseline. In the Gambia, 81% of patients enrolled had their VL <400 copies/mL [18]. Ruelle et al. [42] in Belgium and Luxembourg reported that eight out of 13 HIV-2 infected patients (62%) had undetectable VL among patients who initiated a

PI-based regimen. On the other hand, among patients who initiated a regimen without PI, one out of six (17%) had an undetectable VL at baseline. Three studies reported virological response data in patients who initiated a PI-based regimen or another regimen. Matheron et al. [40] reported a median change of VL of -1.0 (IQR -1.0; 0) log₁₀ copies/ml among patients without PI whereas it was -0.6 (-1.7, 0) log₁₀ copies/ml among patients who initiated a PI-based regimen. A similar report in the European cohort indicated a change of -1.8 log₁₀ copies/ml among patients initiating a PI-based regimen and 0 log₁₀ among patients who initiated ART with three NRTIs [15]. The proportion of patients with undetectable VL at 36 months was 81.4% in the Gambian study [18].

Discussion

This systematic review illustrates the heterogeneity of the reports of treatment outcomes of HIV-2 infected patients initiating ART, especially in resource-limited settings. Therefore, the global response on ART among

Table 4 Immunological responses* among HIV-2 –infected patients in 17 studies

Study (Author, year)	CD4 count Baseline Median [IQR]	CD4 count Month-6 Median [IQR]	CD4 count Month-12 Median [IQR]	CD4 count Month –24 Median [IQR]	Delta of CD4 count cells/mm ³	Slope of CD4 count (first period)	Slope of CD4 count (second period)	Comments
Adje-Touré, 2003 [34]	82 [52–188]	154 [68–275]	163 [132–244]	NR	NR	NR	NR	NR
Van Der Ende, 2003 [29]	90 [10–360]	230 [40–380]	270 [60–410]	NR	NR	NR	NR	13 patients (Group II)
Mullins 2004 [39]	134[93–205]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Median of CD4 count at the last visit 327 [202–408]
Matheron, 2006 [40]	136 [57–244]	177 [98–328]	181 [123–290]	221 [133–374]	M6: +53 (+10; +86) M12: +41 (+9; +92) M24: +62 (9; 120)	NR	NR	At 12 months No PI: +40 (+18; +97) PI: (+41 (+8, +86) P (0.67)
Ndour, 2006 [41]	204 [12–1029]	NR	NR	NR	Month-12 +200 cells/mm ³	NR	NR	NR
Drylewicz, 2008 [12]	267 [163–381]	NR	NR	NR	NR	<2 months 25 (7; 42) cells/μl/months	>2 months–3 (–38; +32) cells/μl/year	Slope of % of CD4 count was reported
Ruelle 2008 [42]	226 [124–359]	NR	NR	NR	PI containing regimens: +89 cells/mm ³ [–31; 323] PI sparing regimens–53 cells/mm ³ [–62; 57]		PI group 106 cells/μl/year Without PI-25 cells/μl/year	
Benard A, 2009 [28]	142 [59–259]				M6: +71 [11–116] M12: +122 [61–159] M24 + 132 [110–275]	<3 months 24.3 (7.1; 41.4) cells/μl/months	>3 months +8.50 (+5.3; +11.7) cells/μl/year	
Jallow, 2009 [31]	145 [65–210]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gottlieb, 2009 [23]	200 [12–562]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Harries, 2010 [17]	111 [31–171]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Means CD4 count M6 = 255, M12 = 270
Drylewicz 2010 [30]	178 [77–232]	NR	PI 278 [248–307] NNRTIs 268 [175–293]	NR	NR	<3 months NNRTIs: –41 (–123; 40) cells/μl/year	>3 months +8.50 (+5.3; +11.7) cells/μl/year	
Smith 2010 [43]	202 [2–1124]	NR	NR	NR			+8 [–100; +181] cells/mm ³ /year	64% CD4 increase and 37% cd4 decline in follow-up

Table 4 Immunological responses* among HIV-2 –infected patients in 17 studies (Continued)

Chiara, 2010 [44]	96 [73–111] (3NRTIs)/PI (114)/78	3NRTIs/PI (102)/171	3NRTIs/PI (91)/254	NR	NR	NR	NR	NR
Peterson 2011 [18]	140 [50–310]	NR	NR	NR	M6: +120 cells M12: +115 cells M24: +285 cells M36: +280	NR	NR	NR
Benard, 2011 [15]	216 [150–287] <i>PI</i> : 191 [90–275] <i>3NRTI</i> : 170 [72–275]	NR	<i>PI</i> (327) <i>3NRTI</i> (191)	NR	NR	<3 months <i>PI</i> : +12 cells/ μ l/months <i>3NRTI</i> : +6 cells/ μ l/months	3-12 months <i>PI</i> : +76 cells/ μ l/y <i>3NRTI</i> : –60 cells/ μ l/y	> = 200 cells/mm ³ <i>PI</i> : +52 cells/ μ l/y <i>3NRTI</i> : –99 cells/ μ l/y
Peterson K, 2012 [45]	181 [96–200]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Included only the study who reported immunological responses.

NR: Not Reported.

Table 5 Virological responses* among HIV-2 –infected patients in 17 studies

Study (Author, year)	VL Threshold % non detectable	VL Baseline N, Median [IQR]	VL Month-12 n, Median [IQR]	VL Month –24 n, Median [IQR]	Delta of VL	Slope of VL (first period)	Slope of VL (second period)	Other response
Adje-Touré, 2003 [35]	NR	4.5 (4.1-5.2)	4.1 (3.2-4.9)	NR	NR	NR	NR	
Van Der Ende, 2003 [28]	<2.7 log ₁₀ (10%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	At week 23, 13/18 (72%) had VL <2.7 log ₁₀
Mullins 2004	<2.0 cp log ₁₀	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Median viral load at the last visit 3.51 [3.27-4.43] log ₁₀
Matheron, 2006 [47]	NR	3.1 (1.7-4.2)	1.7 (1.7-2.9)	1.7 (1.7-1.7)	12 months: –0.6 (–1.7; 0.0) 24 months –0.6 (–2.5; 0)			
Ndour, 2006 [41]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Drylewicz, 2008 [12]	<2.7 (34%)	2.9 (2.4-3.7)	NR	NR	NR	<2 months –0.62 (–0.84; -0.40) log ₁₀ cp/ml/ month	>2 months 0.02 (–0.27; 0.32) log ₁₀ cp/ml/year	
Ruelle 2008 [46]		4.1 (3.4-4.8)	PI based regimen 8/13 (62%) undetectable Without PI 1/6 (17%) undetectable	PI based regimen 5/8 (63%) undetectable Without PI 1/4 (25%) undetectable				
Benard A, 2009 [26]	NR N = 24 (33%)	3.3 [3.0-3.8]			3 months (n = 20) 80% had undetectable VL			
Jallow, 2009 [32]	<2.0 log ₁₀	4.9 [4.6-5.2]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gottlieb, 2009 [29]	<1.4 log ₁₀ N = 23 (30%)	2.0 (<1.4-4.3)	NR	NR	NR	NR	NR	No resistance 9/11 (82%) had VL <1.4 Resistance 3/12 (25%) had VL <1.4
Harries, 2010 [17]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Drylewicz 2010 [36]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Table 5 Virological responses* among HIV-2 –infected patients in 17 studies (Continued)

Smith 2010 [42]	<1.4 log ₁₀	2.5 [1.6-4.3]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	35% (n = 74) had detectable RNA plasma HIV-2 at their last follow-up visit. Median 100 [31–1997] copies/ml
Chiara, 2010 [48]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Peterson 2011 [18]	NR	4.9 [4.2-5.4]	81% VL <400	89% VL <400	NR	NR	NR	NR	19% expressed viral rebound by 36 months
Benard, 2011 [15]	<2.7 log ₁₀ N = 110 (39%)	PI: 4.0 [3.4-4.6] 3NRTIs 4.0 [2.9-4.6]	PI: 2.2 3NRTIs 4.0	NR	NR	0-3 months PI: –0.3 log ₁₀ /ml/ months 3 NRTIs: –0.2 log ₁₀ /ml/months	3-12 months PI: –0.002 log ₁₀ / ml/months 3 NRTIs: – +1.6 log ₁₀ /ml/months	NR	
Peterson K, 2012 (56)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

*Included only the studies which reported virological responses.
NR: Not Reported, VL: viral load.

HIV-2 infected patients remains difficult to synthesize. By the end of 2012, 17 publications reported usable information and only one study reported outcomes stratified by baseline CD4 cells count [15]. Our study highlights the need for standardized reporting of ART outcomes among HIV-2 infected patients akin those living with HIV-1.

To date, the use of VL for ART monitoring and initiation in HIV-2 infected patients has been a challenge for two reasons. First, there is no US or European-approved plasma VL test for HIV-2 infection, although assays are becoming increasingly available [47,48], second, many HIV-2 infected patients eligible for ART have an undetectable VL. For example, in the European cohort, 39% of HIV-2 infected patients had an undetectable VL, though the median CD4 cell count at baseline was 191 cells/mm³ [IQR: 90–275]. Moreover, based on our recent experience in West Africa among patients with CD4 counts <500 cells/mm³, 76% and 47% of patients had an undetectable VL when considering thresholds of 50 copies/ml and 10 copies/ml, respectively [47]. Hence, it is more appropriate at this stage to use patients' CD4 cell count and clinical stage for decision on ART initiation, as it has originally been the standard for HIV-1. However, there is no consensus on the level of CD4 cells count at which to start treatment for HIV-2. The US [37] and British ART guidelines [35] do not provide specific recommendations on the level of CD4 cells count at which ART should be initiated among asymptomatic HIV-2 infected patients. The 2010 French guidelines were the first ones to recommend ART initiation when the CD4 cell count was below 500 cells/mm³ [46]. The WHO recommended the same threshold for HIV-2 and HIV-1 infected patients (CD4 < 350 cells/mm³) in the 2010 version [49] and now the same threshold for HIV-2 and HIV-1 (CD4 < 500 cells/mm³) in the recent 2013 recommendation as there was no evidence showing the benefit to start earlier in HIV-2 infected patients [20].

However in most of the reports reviewed, there seems to be a poorer CD4 cell count recovery after treatment initiation in HIV-2 infected patients compared to the HIV-1 infected ones [12]. This systematic review reveals that the median CD4 cell count at ART initiation was 165 cells/mm³ (IQR; 137–202), which is very close to the median CD4 count among HIV-1 infected patients in the same settings [12,30]. Furthermore, the median age at ART initiation in this report was 44 years for HIV-2 infected patients (IQR; 42–46 years) and 37 years for the HIV-1 infected ones (Table 1) [30]. In older HIV-1-infected patient on ART, a poorer immunological response has previously been reported compared to younger ones in the same part of the world [50]. It can thus be assumed that poor immunological responses could also be expected among older HIV-2 infected patients. All the aforementioned

argue in favor of early ART initiation among HIV-2 infected patients.

PI-based regimens (usually LPV/r) remains the first-line therapy most prescribed among HIV-2 infected patients in accordance with the different guidelines available [33,35–37]. Data on three NRTI-based regimens, an alternative for lower-income countries in the context of the high prevalence of tuberculosis, are limited. The lack of large observational or randomized treatment studies in HIV-2 infected patients makes it difficult to decide at this stage when and which therapy should be started [26,27]. Hence, there is an urgent need for randomized controlled trials to define the best sequencing of ART among HIV-2 infected patients, specifically in areas with limited access to second-line therapy based on alternative HIV-2 active PIs (Darunavir/r or Saquinavir/r) or integrase inhibitor-based regimens. In addition, optimizing the NRTI backbone in patients failing first-line regimens is an area that needs to be explored as data suggest a low barrier to class-wide NRTI resistance [51]. There is also no report on the switch of first-line regimens among HIV-2 infected patients. This could be explained by a lack of clear definition of treatment failure among HIV-2 infected patients [20,35–37]. In HIV-2 infected patients with virological failure of first-line or subsequent regimens, genotypic resistance testing may be beneficial but interpretation algorithms are not well validated for most ARVs [52]. With this respect, introduction of new drugs and drug classes in countries with limited resources should be seriously considered.

This is to our knowledge the first systematic review on ART responses among HIV-2 infected patients including data from Europe, India and Africa. This review provides an overview of the different therapeutic strategies that have been used for HIV-2 infected patients so far, and their main outcomes, often documented in resource-limited settings but with limited evidence-based conclusions. Nonetheless, our review of available data should help to guide future studies and preferably clinical trials among HIV-2 infected patients.

We found substantial variations of ART responses reported over time and we were thus unable to identify any preferred ART regimen for HIV-2 infected patients. Only one study compared two different treatment regimens (PI-based vs. three NRTIs) [15]. In addition, the substantial heterogeneity in results observed between studies made it more difficult to determine the magnitude of the relative influence of individuals' characteristics on treatment response. The main limitation of this review is the use of several patient populations probably overlapping each other, such as ANRS studies [12,28,53] and the Senegalese studies [25,39] and the two international collaborative studies ACHIEV₂E in Europe [15] and IeDEA West Africa [30,54] Moreover, it was also challenging to analyze

data in this review because each study reported the main outcomes in different manner. For example the CD4 count response was presented as an absolute difference delta or as a slope of CD4 count at different time points. It is therefore advisable to harmonize data presentation for future reports on ART response among HIV-2 infected patients. For example, CD4 slopes should be systematically reported as performed by the European and West Africa Collaborations [12,15,30]. For all the above, we were unable to pool the data extracted with different outcomes reported at different times and the overlapped study populations; hence we could not perform a meta-analysis.

Conclusion

In summary, our review did not find clear evidence on the response to different ART regimens used for HIV-2 infection mainly based on CD4 counts. This observation provides further justification to conduct randomized controlled trials among HIV-2 infected patients.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

Authors' contributions

DKE conceived of the study, and participated in its design and coordination and wrote the first draft of the manuscript. BT participated in the design of the study, performed the statistical analysis and helped to draft the manuscript. PC participated in the design of the study, performed the statistical analysis and helped to draft the manuscript. JT participated in the design of the study and extracted data from the articles. AMA participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. MV participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. GSG participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. FD participated in the design of the study analysis and helped to draft and revise the manuscript. SPE conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors thank all our colleagues on the leDEA West Africa collaboration for their insights. We acknowledge Evelyne Mouillet (ISPED) for her assistance in the conduct of bibliographic research.

Funding

This systematic review was supported by funds from the HIV Department of the World Health Organization with additional support from the leDEA West Africa consortium (The National Cancer Institute, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the U.S. National Institutes of Health), support the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS [leDEA] West Africa under Award Number U01AI069919. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health).

Author details

¹Programme PACCI, site ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire. ²ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie-Biostatistique, Université Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ³Centre INSERM U897- Epidémiologie-Biostatistique, INSERM, ISPED, F-33000 Bordeaux, France. ⁴Département de Santé Publique, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Lomé, Togo. ⁵Département de Dermatologie et des Maladies Infectieuses, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire. ⁶Services des Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire. ⁷Departments of

Medicine & Global Health, University of Washington, Seattle, USA. ⁸HIV Department, WHO, Geneva, Switzerland.

Received: 2 December 2013 Accepted: 15 August 2014
Published: 26 August 2014

References

1. da Silva ZJ, Oliveira I, Andersen A, Dias F, Rodrigues A, Holmgren B, Andersson S, Aaby P: Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing? *AIDS* 2008, **22**(10):1195-1202.
2. Gianelli E, Riva A, Rankin Bravo FA, Da Silva TD, Mariani E, Casazza G, Scalomogna C, Bosisio O, Adorni F, Rusconi S, Galli M: Prevalence and risk determinants of HIV-1 and HIV-2 infections in pregnant women in Bissau. *J Infect* 2010, **61**(5):391-398.
3. Mansson F, Camara C, Biai A, Monteiro M, da Silva ZJ, Dias F, Alves A, Andersson S, Fenyo EM, Norrgren H, Unemo M: High prevalence of HIV-1, HIV-2 and other sexually transmitted infections among women attending two sexual health clinics in Bissau, Guinea-Bissau, West Africa. *Int J STD AIDS* 2010, **21**(9):631-635.
4. Chang LW, Osei-Kwasi M, Boakye D, Aidoo S, Hagi A, Curran JW, Vermund SH: HIV-1 and HIV-2 seroprevalence and risk factors among hospital outpatients in the Eastern Region of Ghana, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **29**(5):511-516.
5. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, Viho I, Leroy V, Simon F, Dabis F, Rouzioux C: Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004, **42**(9):4147-4153.
6. Eholie S, Anglaret X: Commentary: decline of HIV-2 prevalence in West Africa: good news or bad news? *Int J Epidemiol* 2006, **35**(5):1329-1330.
7. Schmidt WP, Van Der Loeff MS, Aaby P, Whittle H, Bakker R, Buckner M, Dias F, White RG: Behaviour change and competitive exclusion can explain the diverging HIV-1 and HIV-2 prevalence trends in Guinea-Bissau. *Epidemiol Infect* 2008, **136**(4):551-561.
8. Tienen C, van der Loeff MS, Zaman SM, Vincent T, Sarge-Njie R, Peterson I, Lelgadowicz A, Jaye A, Rowland-Jones S, Aaby P, Whittle H: Two distinct epidemics: the rise of HIV-1 and decline of HIV-2 infection between 1990 and 2007 in rural Guinea-Bissau. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, **53**(5):640-647.
9. van der Loeff MF, Awasana AA, Sarge-Njie R, van der Sande M, Jaye A, Sabally S, Corrah T, McConkey SJ, Whittle HC: Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol* 2006, **35**(5):1322-1328.
10. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, Traore I, Hsieh CC, Dia MC, Gueye EH: Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994, **265**(5178):1587-1590.
11. Jaffar S, Wilkins A, Ngom PT, Sabally S, Corrah T, Bangali JE, Rolfe M, Whittle HC: Rate of decline of percentage CD4+ cells is faster in HIV-1 than in HIV-2 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, **16**(5):327-332.
12. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, Dabis F, Brun-Vezinet F, Chêne G, Thiébaud R: Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008, **22**(4):457-468.
13. Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, Sabally S, Corrah T, Tedder R, Whittle H: Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection. *J Hum Virol* 1998, **1**(7):457-468.
14. MacNeil A, Sarr AD, Sankale JL, Meloni ST, Mboup S, Kanki P: Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol* 2007, **81**(10):5325-5330.
15. Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, Calmy A, Balotta C, Damond F, Brun-Vezinet F, Chene G, Matheron S: Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the ACHI(EV)(2E) collaboration study group. *Clin Infect Dis* 2011, **52**(10):1257-1266.
16. Martinez-Steele E, Awasana AA, Corrah T, Sabally S, van der Sande M, Jaye A, Togun T, Sarge-Njie R, McConkey SJ, Whittle H, van der Loeff MF S:

- Is HIV-2- induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. *AIDS* 2007, **21**(3):317–324.
17. Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, Onadja G, Arnould L, Harries A: **Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010, **104**(2):154–161.
 18. Peterson I, Togun O, de Silva T, Oko F, Rowland-Jones S, Jaye A, Peterson K: **Mortality and immunovirological outcomes on antiretroviral therapy in HIV-1 and HIV-2-infected individuals in the Gambia.** *AIDS* 2011, **25**(17):2167–2175.
 19. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, Diakite N, Karcher S, Grundmann C, Marlink R, Dabis F, Anglaret X, Aconda Study Group: **Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants.** *AIDS* 2008, **22**(7):873–882.
 20. WHO: *Consolidated Guidelines On The Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing HIV Infection. Recommendations For A Public Health Approach 2013.* Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>. Accessed date 13 February 2014.
 21. Mouroux M, Descamps D, Izopet J, Yvon A, Delaugerre C, Matheron S, Cottellier A, Valantin MA, Bonmarchand M, Agut H, Massip P, Costagliola D, Katlama C, Brun-Vezinet F, Calvez V: **Low-rate emergence of thymidine analogue mutations and multi-drug resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene in therapy-naive patients receiving stavudine plus lamivudine combination therapy.** *Antivir Ther* 2001, **6**(3):179–183.
 22. Rodes B, Toro C, Sheldon JA, Jimenez V, Mansinho K, Soriano V: **High rate of prov47A selection in HIV-2 patients failing lopinavir-based HAART.** *AIDS* 2006, **20**(1):127–129.
 23. Gottlieb GS, Badiane NM, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, Starling AK, Traore F, Sall F, Wong KG, Cherne SL, Anderson DJ, Dye SA, Smith RA, Mullins JJ, Kiviat NB, Sow PS, University of Washington-Dakar HIV-2 Study Group: **Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa.** *Clin Infect Dis* 2009, **48**(4):476–483.
 24. Gottlieb GS, Hawes SE, Wong KG, Raugi DN, Agne HD, Critchlow CW, Kiviat NB, Sow PS: **HIV type 2 protease, reverse transcriptase, and envelope viral variation in the PBMC and genital tract of ARV-naive women in Senegal.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, **24**(6):857–864.
 25. Gottlieb GS, Smith RA, Dia Badiane NM, Ba S, Hawes SE, Toure M, Starling AK, Traore F, Sall F, Cherne SL, Stern J, Wong KG, Lu P, Kim M, Raugi DN, Lam A, Mullins JJ, Kiviat NB, Sow PS for the UW-Dakar HIV-2 Study Group: **HIV-2 integrase variation in integrase inhibitor-naive adults in Senegal, West Africa.** *PLoS One* 2011, **6**(7):e22204.
 26. Gottlieb GS, Eholie SP, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, Sow PS: **A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa.** *AIDS* 2008, **22**(16):2069–2072. discussion 73–4.
 27. Matheron S: **HIV-2 infection: a call for controlled trials.** *AIDS* 2008, **22**(16):2073–2074.
 28. Benard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, Taieb A, Simon F, Autran B, Brun-Vézinet F, Chêne G, Matheron S: **Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.** *AIDS* 2009, **23**(9):1171–1173.
 29. van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, Keuter M, Veenstra J, Danner SA, Niesters HG, Osterhaus AD, Schutten M: **Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients.** *AIDS* 2003, **17**(Suppl 3):S55–S61.
 30. Drylewicz J, Eholie S, Maïga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, Peterson K, Bissagnene E, Dabis F, Thiébaud R, International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration: **First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the IeDEA West Africa collaboration.** *AIDS* 2010, **24**(7):1043–1050.
 31. Jallow S, Alabi A, Sarge-Njie R, Peterson K, Whittle H, Corrah T, Cotten M, Vanham G, McConkey SJ, Rowland-Jones S, Janssens W: **Virological response to highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and in patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 in the Gambia and emergence of drug-resistant variants.** *J Clin Microbiol* 2009, **47**(7):2200–2208.
 32. Jallow S, Kaye S, Alabi A, Aveika A, Sarge-Njie R, Sabally S, Corrah T, Whittle H, Vanham G, Rowland-Jones S, Janssens W, McConkey SJ: **Virological and immunological response to Combivir and emergence of drug resistance mutations in a cohort of HIV-2 patients in The Gambia.** *AIDS* 2006, **20**(10):1455–1458.
 33. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI: **Antiretroviral therapy for HIV-2 infection: recommendations for management in low-resource settings.** *AIDS Res Treat* 2011, **2011**:463704.
 34. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, Eholie S, Borget MY, Bouchez JM, Otten RA, Maurice C, Sassin-Morokro M, Ekpini RE, Nolan M, Chomba T, Nkengasong JN HW: **Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire.** *AIDS* 2003, **17**(Suppl 3):S49–S54.
 35. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, Hawkins D, Smit E, McCrae LX, Pillay D, Smith N, Anderson J, BHIVA Guidelines Subcommittee: **British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010.** *HIV Med* 2010, **11**(10):611–619.
 36. Morlat P: *Prise en Charge Medicale Des Personnes Vivant Avec Le VIH. Recommandations Du Groupe D'experts. Rapport 2013. Sous la direction de Pr. Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. 2013.* Available from: www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf. Accessed date 13 February 2014.
 37. *New York State HIV Guidelines- NEW: Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2).* Available from: http://www.natap.org/2012/newsUpdates/041712_03.htm. Accessed date 13 February 2014.
 38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group: **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *PLoS Med* 2009, **6**(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
 39. Mullins C, Eisen G, Popper S, Dieng Sarr A, Sankale JL, Berger JJ, Wright SB, Chang HR, Coste G, Cooley TP, Rice P, Skolnik PR, Sullivan M, Kanki PJ: **Highly active antiretroviral therapy and viral response in HIV type 2 infection.** *Clin Infect Dis* 2004, **38**(12):1771–1779.
 40. Matheron S, Damond F, Benard A, Taieb A, Campa P, Peytavin G, Pueyo S, Brun-Vezinet F, Chene G, ANRS CO5 HIV2 Cohort Study Group: **CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort.** *AIDS* 2006, **20**(3):459–462.
 41. Ndour CT, Batista G, Manga NM, Gueye NF, Badiane NM, Fortez L, Sow PS: **Efficacy and tolerance of antiretroviral therapy in HIV-2 infected patients in Dakar: preliminary study.** *Med Mal Infect* 2006, **36**(2):111–114.
 42. Ruelle J, Roman F, Vandembroucke AT, Lambert C, Franssen K, Echahidi F, Piérard D, Verhofstede C, Van Laethem K, Delforge ML, Vaira D, Schmit JC, Goubau P: **Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database.** *BMC Infect Dis* 2008, **8**:21.
 43. Smith CJ: *Toward Optimal ART for HIV-2 Infection: Can Genotypic and Phenotypic Drug Resistance Testing Help Guide Therapy in HIV-2? (Paper # 579).* San-Francisco, USA: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010.
 44. Chiara M, Rony Z, Homa M, Bhanumati V, Ladomirskaja J, Manzi M, Wilson N, Harries AD AD: **Characteristics, immunological response & treatment outcomes of HIV-2 compared with HIV-1 & dual infections (HIV 1/2) in Mumbai.** *Indian J Med Res* 2010, **132**:683–689.
 45. Peterson K, Ruelle J, Vekemans M, Siegal FP, Deayton JR, Colebunders R: **The role of raltegravir in the treatment of HIV-2 infections: evidence from a case series.** *Antivir Ther* 2012, **17**(6):1097–1100.
 46. Yeni P: *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010. Sous la direction de Pr. Patrick Yeni 2010.* Available from: <http://www.sante.gouv.fr/rapports54.html>. Accessed date 13 February 2014.
 47. Ekouevi DK, Anglaret X, Coffie PA, Eugène M, Minga A, Eholie SP, Avettand-Fénoël V, Plantier JC, Damond F, Dabis F, Rouzioux C, for the IeDEA West Africa collaboration: *Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata Among Untreated HIV-2-Infected Adults in Côte d'Ivoire: The IeDEA West Africa Collaboration. 7th International Aids Society Conference. 30 June-3July 2013 Kuala Lumpur, Malaysia (abstract TUPE267).*
 48. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA, Cherne SL, Kenney DL, Hawes SE, Smith RA, Kiviat NB, Sow PS, Coombs RW: **Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform.** *J Clin Virol* 2012, **55**(2):128–133.
 49. WHO: *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents. Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision; 2010.* Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>. Accessed date 13 February 2014.

50. Balestre E, Eholie SP, Lokossue A, Sow PS, Charurat M, Minga A, Drabo J, Dabis F, Ekouevi DK, Thiébaud R, International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration: **Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa.** *AIDS* 2012, **26**(8):951–957.
51. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS: **Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance.** *J Infect Dis* 2009, **199**(9):1323–1326.
52. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoël V, Messou E, Minga A, Damond F, Plantier JC, Dabis F, Peytavin G, Brun-Vézinet F, Ekouevi DK, IeDEA West Africa Collaboration: **Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa.** *AIDS* 2014, **28**(8):1161–1169. doi:10.1097/QAD.000000000000244.
53. Matheron S, Descamps D, Boue F, Livrozet JM, Lafeuillade A, Aquilina C, Troisvallets D, Goetschel A, Brun-Vézinet F, Mamet JP, Thiaux C, CNA3007 Study Group: **Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial.** *Antivir Ther* 2003, **8**(2):163–171.
54. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, Minga A, Sow PS, Bissagnene E, Eholie SP, Gottlieb GS, Dabis F, IeDEA West Africa collaboration: **Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the IeDEA-West Africa HIV-2 cohort study.** *PLoS One* 2013, **8**(6):e66135.

doi:10.1186/1471-2334-14-461

Cite this article as: Ekouevi *et al.*: Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2014 **14**:461.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Research

Immunologic response in treatment-na ve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort

Eric Balestre^{§,*1,2}, Didier Koumavi Ekouevi^{§,*1,2,3}, Boris Tchounga^{1,2,3}, Serge Paul Eholie^{3,4,5}, Eugène Messou^{3,6}, Adrien Sawadogo⁷, Rodolphe Thiébaud^{1,2}, Margaret T May⁸, Jonathan Ac Sterne⁸, François Dabis^{1,2} and the International Epidemiological Database to Evaluate AIDS (leDEA) West Africa Collaboration[†]

[§]**Corresponding authors:** Eric Balestre, Centre INSERM U897 – Epidemiologie-Biostatistique, ISPED, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, CS61292, 33076 Bordeaux, France. Tel: (33)5 57 57 13 93; Fax: (33)5 56 24 00 81. (eric.balestre@isped.u-bordeaux2.fr); Didier Koumavi Ekouevi, Programme PAC-CI, Site ANRS, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire. Tel: 00228 07 78 08 45; Fax: 00225 21 24 90 69. (didier.ekouevi@gmail.com)

*These authors contributed equally to this work.

[†]See Appendix for details.

Abstract

Introduction: Response to antiretroviral therapy (ART) among individuals infected with HIV-2 is poorly described. We compared the immunological response among patients treated with three nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) to boosted protease inhibitor (PI) and unboosted PI-based regimens in West Africa.

Methods: This prospective cohort study enrolled treatment-na ve HIV-2-infected patients within the International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS collaboration in West Africa. We used mixed models to compare the CD4 count response to treatment over 12 months between regimens.

Results: Of 422 HIV-2-infected patients, 285 (67.5%) were treated with a boosted PI-based regimen, 104 (24.6%) with an unboosted PI-based regimen and 33 (7.8%) with three NRTIs. Treatment groups were comparable with regard to gender (54.5% female) and median age at ART initiation (45.3 years; interquartile range 38.3 to 51.8). Treatment groups differed by clinical stage (21.2%, 16.8% and 17.3% at CDC Stage C or World Health Organization Stage IV for the triple NRTI, boosted PI and unboosted PI groups, respectively, $p = 0.02$), median length of follow-up (12.9, 17.7 and 44.0 months for the triple NRTI, the boosted PI and the unboosted PI groups, respectively, $p < 0.001$) and baseline median CD4 count (192, 173 and 129 cells/ μ l in the triple NRTI, the boosted PI and the unboosted PI-based regimen groups, respectively, $p = 0.003$). CD4 count recovery at 12 months was higher for patients treated with boosted PI-based regimens than those treated with three NRTIs or with unboosted PI-based regimens (191 cells/ μ l, 95% CI 142 to 241; 110 cells/ μ l, 95% CI 29 to 192; 133 cells/ μ l, 95% CI 80 to 186, respectively, $p = 0.004$).

Conclusions: In this observational study using African data, boosted PI-containing regimens had better immunological response compared to triple NRTI combinations and unboosted PI-based regimens at 12 months. A randomized clinical trial is still required to determine the best initial regimen for treating HIV-2 infected patients.

Keywords: HIV-2; immunological response; antiretroviral treatment; linear mixed models; West Africa.

Received 29 January 2015; **Revised** 9 December 2015; **Accepted** 21 December 2015; **Published** 8 February 2016

Copyright: © 2016 Balestre E et al; licensee International AIDS Society. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Between one and two million people are estimated to be living with HIV-2 infection in West Africa [1], the region that is the epicentre of the HIV-2 epidemic, with prevalence apparently decreasing over time [2–5]. Although there is limited experience in the management of HIV-2 infection worldwide, it is well known that HIV-2 is naturally resistant to the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs) [6,7] that have been part of the standard first-line antiretroviral therapy (ART) for the treatment of HIV-1 infection in low-income countries for the past decade. In the 2010 treatment guidelines [8], the World Health Organization (WHO) recommended treating patients living with HIV-2 in limited-resource countries with an ART regimen containing a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI) plus two nucleoside

reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs). Triple NRTI regimens were recommended only in patients with CD4 counts > 200 cells/ mm^3 . In the 2013 guidelines [9], WHO recommendations proposed a regimen containing three NRTIs or a ritonavir-boosted PI plus two NRTIs. If a PI-based regimen is used, the preferred option for first-line PI is lopinavir. However, this recommendation is based on weak evidence according to WHO grading criteria [8–11]. Although PIs are active against HIV-2, they show varying degrees of activity due to natural protease polymorphisms. A study that compared the potency of different PIs against HIV-2 showed that lopinavir, saquinavir, tipranavir and darunavir were the most potent [10]. Another study reported that saquinavir, lopinavir and darunavir are potent inhibitors of HIV-2 isolates [12].

In the context of the large and still ongoing scale-up of ART in the West African region, HIV-2 infection causes specific operational, clinical and public health challenges [13]. First, the lack of routinely available rapid antibody tests to differentiate between HIV-1 and HIV-2 can lead to delayed diagnoses and thus to initiation of inappropriate and ineffective first-line ART prescriptions [14,15]. Indeed, a previous study of our group [15] showed that despite international recommendations 17% of HIV-2-infected patients were initially treated with inappropriate NNRTI-containing regimens, resulting in poor immunological response mainly due to late confirmation of HIV-2 infection [15]. Second, the lack of commercial viral load quantification assay [16] impacts on the monitoring of HIV-2 infected patients [13,17].

Owing to its low prevalence and its geographical restriction to West Africa, response to ART in HIV-2 infection is still poorly understood [4,18]. There have been no randomized trials investigating the response to ART regimens in HIV-2-infected patients [19]. Only a few observational cohort studies with limited sample size have provided information on HIV-2-infected patients on ART in Europe and in the United States [20–26], as well as in West Africa [13–15, 27–31]. Moreover, limited data are available on the response to the different first-line regimens used in HIV-2 patients.

Whereas the data have generally favoured boosted PI regimens over those comprised of triple NRTIs, to our knowledge, only one report from a European collaboration [20] and two from West Africa [15,30] explicitly compared the two first-line regimens. Using data from the International Epidemiological Database to Evaluate AIDS West Africa (IeDEA-WA) HIV-2 collaboration [32], we aimed to investigate the impact of first-line ART regimens on immunological response within the first 12 months of ART, for HIV-2 infected patients in the West Africa region where there are limited options for second-line regimens.

Methods

Description of the cohort

Since 2006 a network of adult and paediatric HIV clinics in West Africa has existed as part of the global IeDEA Collaboration (www.iedea.org/), funded by the US National Institutes of Health [32]. The IeDEA-WA HIV-2 cohort was recently established in order to better understand the epidemiology, care patterns and treatment of HIV-2 infection [33]. This cohort includes HIV-2 and dually HIV-1- and HIV-2-infected patients, on ART or not, followed in 12 clinics located in five West African countries (six in Côte d'Ivoire, two in Mali, two in Burkina Faso, one in Benin and one in Senegal).

Data collection

Standardized questionnaires capturing the relevant information on HIV-2 care were developed with an electronic database implemented at the site level. All sites completed the specific questionnaires retrospectively and then prospectively and entered the data into the IeDEA-WA HIV-2 database. The databases from each site are sent every six months to the Regional Centre in Abidjan, Côte d'Ivoire, and Bordeaux, France, using compression/encryption software. Data collected include the following: 1) Baseline demographics and

clinical data: birth date, gender, HIV clinical stage (WHO or CDC stage), ART initiated, clinical assessment, medical history; 2) Follow-up: clinical assessment (tuberculosis, other diseases/infection, HIV clinical stage, weight, height, medications such as antiretroviral drugs and co-trimoxazole); 3) Biological data: CD4 count, haemoglobin, aspartate transaminase, alanine transaminase and plasma HIV RNA viral load (when available); 4) Outcomes: death, loss to follow-up and transferred out.

Inclusion criteria

Patients aged > 17 years at ART initiation and with an HIV-2 infection confirmed by two or three rapid HIV tests based on country-specific national algorithms were eligible for this analysis. Only those patients who initiated ART with three NRTIs or a PI-based regimen were included. Patients without documented CD4 count at ART initiation and/or with unknown gender were excluded.

Antiretroviral treatment

ART was provided to the HIV-2 infected patients according to the national guidelines. In West Africa, HIV-2 treatment guidelines were based on WHO recommendations [34]. Up to 2013, the recommended first-line regimen contained three NRTIs (tenofovir (TDF)+lamivudine (3TC) or emtricitabine (FTC)+zidovudine (AZT) or AZT+3TC+abacavir (ABC)). Since 2013, a boosted PI-based regimen has been recommended, with lopinavir being the preferred option. In patients for whom boosting the PI is contraindicated or not tolerated, a triple NRTI regimen was recommended (AZT+3TC or FTC+TDF or ABC).

Follow-up and CD4 count measurement

After initiation into care, patients were typically followed up every six months or were seen in between scheduled visits if illness occurred. T-CD4 lymphocyte counts were measured every six months. The absolute CD4+ /CD8+ T-cell counts were performed using standard flow cytometry (FACScan, Becton Dickinson).

Statistical analysis

CD4 count trajectories over the first 12 months of ART were modelled using linear mixed models (LMMs), with baseline defined as the date of ART initiation. We included all CD4 count measurements between baseline (or the first CD4 count recorded within a window of six months prior to baseline) and 24 months of follow-up (or six months later at the latest). In the main analysis, patients who switched initial treatment were right censored at the date of switching. We modelled the CD4 count changes over time [35] using fractional polynomials of one and two degrees with powers -2 , -1 , -0.5 , 0 (natural log), 0.5 , 1 , 2 and 3 . The best-fitting fractional polynomial was selected by comparing the deviance of different models and had powers 0.5 and 1 . Random effects on the different fractional polynomial terms accounted for the correlation of repeated measurements within each subject. For degree-2 models unstructured and diagonal covariance matrices were compared. Models with an unstructured covariance matrix were selected, as their Akaike information criterion was smaller. Univariable LMMs were used to assess

covariate effects, and a manual backwards selection method was used to select significant variables in a multivariable LMM. To confirm the adequacy of the model, residual homoscedasticity and normality were graphically checked.

To address possible informative dropout we performed a sensitivity analysis restricted to patients remaining in care beyond the 12 months of ART (patients deceased or lost to follow-up were excluded). Patients were defined as lost to follow-up if they were not known to have died, not known to have transferred out and not seen at the clinic at least once in the last six months prior to the closure date of the database [36].

In a second sensitivity analysis, we performed the multivariable LMM in an intent-to-treat analysis.

Results

Selection of the study sample

As of March 2013 the leDEA-WA database contained 2005 patients infected with HIV-2 (or dually infected with HIV-1 and HIV-2). Figure 1 shows the different steps of the selection of the study sample. We excluded 590 HIV-2 patients and 344 dually infected patients because they were not treated with ART. We excluded 485 patients because they were dually infected, one patient with an unknown first-line ART regimen and 44 (7.5%) HIV-2 patients treated with a non-recommended first-line ART regimen. Among these 44 patients, 41 were initially treated with an NNRTI-based regimen and three with only two drugs. Of these 44 patients, 31 (70.5%) treated with a non-recommended ART regimen had a subsequent

drug combination switch reported (28 (90.3%) switched to a PI-based regimen and three patients (9.7%) switched to a triple NRTI regimen), at a median 14 months after ART initiation (interquartile range (IQR) 2.7 to 21.3 months). After exclusion of 118 patients without documented baseline CD4 count measurements, there remained 422 eligible HIV-2-infected patients that initiated ART between 1999 and 2012 who constituted the core sample for this analysis.

Sample characteristics

Of 422 eligible patients, 285 (67.5%) started a boosted PI-based ART regimen, 104 (24.6%) an unboosted PI-based regimen and 33 (7.8%) a triple NRTI regimen (Table 1). The subjects in the three groups had similar sex and age distributions, mortality and loss to follow-up, but varied markedly in their baseline clinical stage, baseline CD4 count, follow-up duration and the calendar year of starting ART (Table 1). Of the patients treated with a boosted or unboosted PI-based regimen, 17% had an advanced clinical stage (WHO IV or CDC C) compared to 21.2% of patients treated with three NRTIs ($p = 0.02$). Baseline CD4 cell count was lower in the unboosted PI group (median 129 cells/ μ l; 67 to 206) compared to the boosted PI group (173 cells/ μ l; 80 to 265) and to the NRTI group (192 cells/ μ l; 114 to 308; $p = 0.003$). Median follow-up time was higher for the unboosted PI group (median 44 months; 13.2 to 72.0) compared to 17.7 months (2.4 to 36.6) and 12.9 months (0 to 38.9) for patients treated with a boosted PI-based and a three-NRTI regimen, respectively ($p < 0.001$). Twenty-one (63.6%) patients initially treated with three NRTIs started their first-line ART regimen between 2008 and 2012, compared to 191 (67.0%) patients treated with a boosted PI-based regimen and 9 (8.6%) patients treated with an unboosted PI-based regimen ($p < 0.001$). Of the patients treated with a PI-based regimen (boosted or not) 55% were female, compared to 42.4% of the patients treated with three NRTIs ($p = 0.35$). The median age at ART initiation was 45.5 (38.9 to 52.1), 44.2 (36.9 to 51.2) and 46.1 (40.7 to 51.9) years for patients treated with a boosted PI-based, unboosted PI-based and triple NRTI regimen, respectively ($p = 0.59$). Twelve months after starting ART there were 12 (2.8%) deaths in total, with similar proportions in the three treatment groups (3.2%, 1.9% and 3.0% in the boosted PI, unboosted PI and NRTI groups, respectively; $p = 0.80$). Twenty-four percent of patients were lost to follow-up after 12 months ($p = 0.43$).

The triple NRTI ART combinations prescribed were AZT + 3TC and ABC for 22 patients (66.7%), stavudine + 3TC and didanosine for six patients (18.2%), stavudine + 3TC and ABC for three patients (9.1%) and AZT + 3TC and didanosine for two patients (6.1%). For patients treated with a boosted PI-based regimen, the initial combinations mostly prescribed were AZT + 3TC and lopinavir-ritonavir for 130 patients (45.6%), stavudine + 3TC and lopinavir-ritonavir for 52 patients (18.3%) and AZT + 3TC + indinavir and ritonavir for 34 patients (11.9%). For patients treated with an unboosted PI-based regimen, the initial combinations mostly prescribed were AZT + 3TC + indinavir for 61 patients (58.7%), stavudine + 3TC + indinavir for 25 patients (24.0%) and AZT + 3TC + nelfinavir for 9 patients (8.7%). Lopinavir-ritonavir was the most frequently prescribed PI for 73.7% in the boosted PI group ($n = 210$), followed by

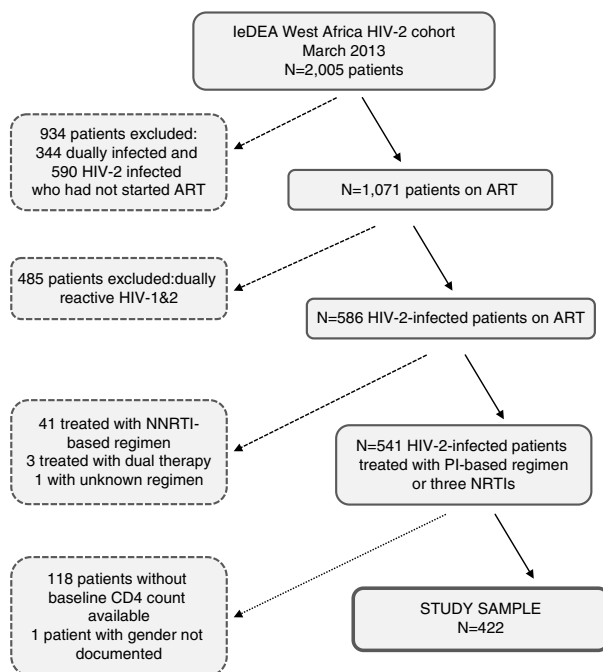


Figure 1. Flow chart of the selection of the study sample of patients infected only with HIV-2 and treated with a recommended antiretroviral treatment regimen, leDEA West Africa Collaboration. ART, antiretroviral treatment; NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors

Table 1. Baseline characteristics of the HIV-2-infected patients on antiretroviral therapy (ART), leDEA West Africa Collaboration (n = 422)

	Initial ART regimen			p ^a
	Unboosted PI-based n = 104	Boosted PI-based n = 285	Three NRTIs n = 33	
Country (%)				0.003
Côte d'Ivoire	71 (25.8)	177 (64.4)	27 (9.8)	
Burkina Faso	13 (15.8)	69 (84.2)	–	
Mali	12 (35.3)	21 (61.8)	1 (2.9)	
Senegal	8 (27.6)	16 (55.2)	5 (17.2)	
Benin	–	2 (100)	–	
Female (%)	58 (55.8)	158 (55.4)	14 (42.4)	0.348
Age (in years) median (IQR)	44.2 (36.9;51.2)	45.5 (38.9;52.1)	46.1 (40.7;51.9)	0.586
Baseline clinical stage (%)				0.020
WHO I/II or CDC A	12 (11.5)	64 (22.5)	4 (12.1)	
WHO III or CDC B	63 (60.6)	128 (44.9)	13 (39.4)	
WHO IV or AIDS	18 (17.3)	48 (16.8)	7 (21.2)	
missing	11 (10.6)	45 (15.8)	9 (27.3)	
Baseline haemoglobin (g/dl) median (IQR)	10.6 (9.6;11.9)	11.3 (9.8;12.5)	11.5 (10.2;12.3)	0.225
Baseline CD4 count (cells/μl) median (IQR)	129 (67;206)	173 (80;265)	192 (114;308)	0.003
Baseline CD4 count (%)				0.047
0 to 49	20 (19.2)	42 (14.7)	1 (3.0)	
50 to 99	21 (20.2)	44 (15.4)	5 (15.2)	
100 to 199	36 (34.6)	74 (26.0)	11 (33.3)	
200 to 349	21 (20.2)	85 (29.8)	10 (30.3)	
> 349	6 (5.8)	40 (14.0)	6 (18.2)	
Year of ART initiation (%)				< 0.001
< 2004	17 (16.4)	6 (2.1)	9 (27.3)	
2004 to 2005	49 (47.1)	22 (7.7)	3 (9.1)	
2006 to 2007	29 (27.9)	66 (23.2)	–	
2008 to 2009	7 (6.7)	100 (35.1)	11 (33.3)	
2010 to 2012	2 (1.9)	91 (31.9)	10 (30.3)	
Follow-up duration (months) median (IQR)	44.0 (13.2;72.0)	17.7 (2.4;36.6)	12.9 (0;38.9)	< 0.001
Deceased (%) ^b	2 (1.9)	9 (3.2)	1 (3.0)	0.800 ^c
Lost to follow-up (%) ^b	20 (19.2)	73 (25.6)	8 (24.2)	0.426

IQR, interquartile range; PI, protease inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; WHO, World Health Organization; ^achi-square test for qualitative variables and Kruskal-Wallis test for quantitative variables; ^bduring the first 12 months after ART initiation; ^cFisher's exact test.

indinavir for 25.3% (n = 72) and saquinavir for three patients (1.1%). In the unboosted PI group 88 (84.6%) patients were treated with indinavir and 16 (15.4%) with nelfinavir.

Treatment modification during the first 12 months of ART was reported for 11 (33.3%) patients initially treated with three NRTIs: five patients switched to a boosted PI-based regimen, four to another NRTI-based combination and two to an NNRTI-based regimen. Of 45 (15.8%) patients initially treated with a boosted PI-based regimen who had a treatment modification within 12 months, 38 were still treated with a boosted PI-based regimen, three were treated with three NRTIs, two with a NNRTI combination, one with an unboosted PI-based regimen and one with two NRTIs. Of 27 (26.0%) patients initially treated with an unboosted PI-based

regimen, 24 were treated with a boosted PI-based regimen, two with an NNRTI combination and one with three NRTIs. The median times from ART initiation to treatment modification were 5.7 (2.9 to 8.9), 4.9 (2.8 to 8.7) and 5.8 (2.0 to 8.8) months for patients initially treated with three-NRTI, unboosted PI-based and boosted PI-based regimens, respectively. Reasons for ART modification were not recorded in the database.

Immunologic response to ART treatment

Figure 2a shows trajectories of CD4 count recovery estimated by the multivariable LMM stratified by CD4 count category at baseline. In the reference group (women treated with a boosted PI-based regimen and with an initial CD4 count

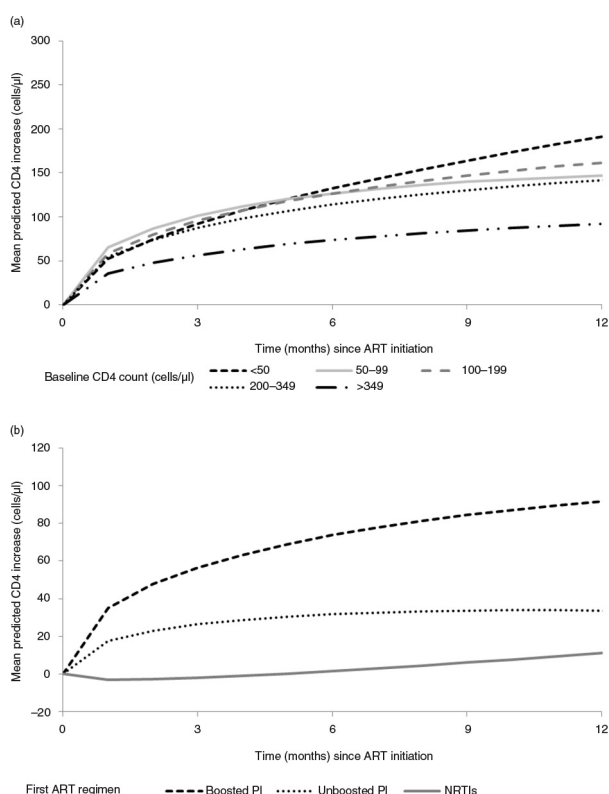


Figure 2. Mean adjusted CD4 count change after antiretroviral treatment initiation according to baseline CD4 count (2a – top panel) and by antiretroviral treatment regimen (2b – bottom panel), IeDEA West Africa Collaboration.

<50 cells/μl), the mean CD4 changes were 132 cells/μl (95% CI 89 to 176) and 191 cells/μl (95% CI 142 to 241) at 6 and 12 months after starting ART, respectively. Table 2

Table 2. Mean CD4 count changes at 6 and 12 months compared to the reference group^a and estimated with multivariable linear mixed model (N = 422; 1341 observations), IeDEA West Africa Collaboration

Variables	Mean CD4 change difference (cells/μl) at 6 months (95% CI)	Mean CD4 change difference (cells/μl) at 12 months (95% CI)	p
Baseline CD4 count (cells/μl)			0.0291
<50	Reference ^b	Reference ^c	
50 to 99	-6 (-59 to +48)	-45 (-105 to +16)	
100 to 199	-6 (-53 to +41)	-29 (-83 to +24)	
200 to 349	-18 (-66 to +29)	-49 (-104 to +5)	
≥350	-59 (-116 to -1)	-99 (-164 to -34)	
Gender			0.0302
Female	Reference ^b	Reference ^c	
Male	-26 (-54 to +2)	-39 (-71 to -8)	
First ART regimen			0.0045
Boosted PI-based	Reference ^b	Reference ^c	
Unboosted PI-based	-42 (-74 to -10)	-58 (-94 to -23)	
NRTI-based	-72 (-129 to -16)	-81 (-148 to -14)	

^aFemales with initial CD4 count <50 cells/μl treated with boosted PI-based regimen; CI, confidence interval; ART, antiretroviral treatment; PI, protease inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; ^bthe mean CD4 count change for the reference group at 6 months was 132 cells/μl (95% CI = 89; 176); ^cthe mean CD4 count change for the reference group at 12 months was 191 cells/μl (95% CI = 142; 241).

shows estimated mean CD4 changes at 6 and 12 months after starting ART. The CD4 count response to ART within the first 12 months of ART was associated with the absolute value of the baseline CD4 count ($p = 0.0291$), with gender ($p = 0.0302$) and with the type of first ART regimen ($p = 0.0045$). Compared to patients with a baseline CD4 count <50 cells/μl, patients with baseline CD4 count ≥350 had lower CD4 count recovery (-99 cells/μl (-164 to -34)) 12 months after ART initiation. Compared to women, men had a lower CD4 count recovery after 12 months of ART (-39 cells/μl (-71 to -8)). We found no association between CD4 response to ART and age, baseline haemoglobinemia, year of ART initiation, country and initial clinical stage (data not shown).

There was a strong association between the type of first-line ART regimen and the overall CD4 response trajectory ($p = 0.0045$). Compared to patients initially treated with a boosted PI-based regimen, CD4 count recovery was lower for patients treated with three NRTIs or with an unboosted PI-based regimen (-72 cells/μl (-129 to -16); -42 cells/μl (-74 to -10), respectively) at six months. The difference in CD4 count recovery between the three treatment groups persisted at 12 months (Figure 2b).

The results of the sensitivity analysis restricted to patients remaining in care ($n = 265$) were similar to those from the main analysis. CD4 count changes at 12 months estimated from these two models, according to baseline CD4 count, are shown in Figure 3.

The results of the second sensitivity intent-to-treat analysis were similar to those from the main analysis.

Discussion

Based on a collaborative analysis of data combined from 12 clinics located in five West African countries, we described immunological responses of HIV-2 infected patients in the

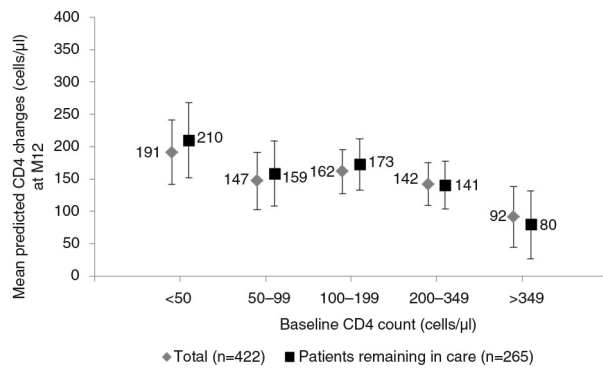


Figure 3. Adjusted mean CD4 count change at M12 (cells/μl) with 95% confidence interval, by baseline CD4 count (cells/μl) for the reference group (female treated by a first-line antiretroviral treatment regimen including a boosted protease inhibitor). Estimation by multivariable linear mixed model for patients remaining in care ($n = 265$) and for all patients ($n = 422$), leDEA West Africa Collaboration.

largest sample of HIV-2-infected patients followed for up to 12 months on ART. We compared the ART regimens recommended by the WHO for low- and middle-income settings and found CD4 count responses to be higher for patients treated with boosted PI-based regimens than for those treated with triple NRTI or unboosted PI-based regimens 6 and 12 months after ART initiation.

Another study that investigated the immunological responses to the two first-line ART regimens for HIV-2 infected patients, the European cohort study ACHIEVE [20], showed a lower immunological response for patients initially treated with three NRTIs than those treated with a PI-based regimen. Indeed, a CD4 count decrease was observed for patients treated with three NRTIs (-60 cells/μl per year) and a CD4 count increase for those treated with a PI-based regimen ($+76$ cells/μl per year). At 12 months, the CD4 counts for patients treated with three NRTIs and a PI-based regimen were 191 and 327 cells/μl, respectively. The immunological response beyond month 12 was not investigated in that study. Whether the early immunological advantage observed with boosted PI-based ART translates into clinical benefits cannot be answered here and will be difficult to investigate.

In light of the results of the European cohort study [20], in 2013 a French group of experts [37] recommended the use of a PI-based regimen as a first-line combination and ceased to recommend the use of a triple NRTI-based regimen for HIV-2 infected patients. The choice between the two first-line regimens is probably more critical in low-income countries: On the one hand, therapies based on a combination of three NRTIs are an interesting alternative in a context of high tuberculosis prevalence because treatment with a rifampin-based regimen requires double boosting of ritonavir in association with lopinavir or saquinavir, which results in an increased risk of hepatotoxicity [38]. On the other hand, the risk of occurrence of drug resistance has to be balanced against this as there are limited options for second-line regimens. We recently reported that, after a median duration of four years on

PI-based regimens, 74% of 145 HIV-2-infected patients had suppressed viral loads of <50 copies/ml; however, HIV-2 resistance mutations to NRTIs and PIs were detected in 21 of 25 (84%) and 20 of 29 (69%) samples, respectively, despite adequate antiretroviral plasma concentrations [39]. This study clearly showed that in cases of virological failure there is a limited HIV-2 therapeutic arsenal and that cross-resistance dramatically reduced second-line treatment options. Another study reported that 40% of patients with PI resistance mutations appeared to be resistant to darunavir, which is recommended as second-line therapy for HIV-2 patients [40]. With regard to the HIV-2 therapeutic arsenal, in cases of NRTI and PI resistance, the only active drug class is integrase inhibitors and possibly the CCR5 inhibitor maraviroc. However, the use of integrase inhibitors may be limited in pretreated patients who require a combination with fully active drugs and who harbour NRTI-resistant viruses because of the low genetic barrier to resistance of this drug class. The potential use of integrase inhibitors and maraviroc is also limited by the high costs of these medicines.

Among patients who initiated triple NRTI regimens, one-third had changed treatment over the period of 12 months. This rate was higher compared to other African public health ART programmes treating HIV-1 patients and needs further exploration to understand the reasons for treatment modification among HIV-2 patients. The most obvious explanation for the high switch rate is the known inferiority of triple NRTI regimens and co-treatment of tuberculosis being the main reason for their use. Side effects, tolerability or adherence could not be investigated as they were not available in our database. In the European HIV-2 cohort study, treatment modification was less common with switching reported in 12% of patients in the PI group and 18% in the NRTI group [20].

A limitation of our study was the small number and limited follow-up duration of HIV-2 infected patients treated with three NRTIs (17 of the 33 patients had at least one CD4 count documented after six months). Indeed, in the WHO guidelines of 2010 [8] this ART regimen was only recommended for patients with a CD4 cell count >200 cells/μl. In the 2013 WHO consolidated guidelines [9] this eligibility criteria has been dropped, which could lead to triple NRTI regimens being prescribed more widely.

Another limitation is the use of suboptimal triple NRTI regimens in West Africa. Some combinations used in this study, such as AZT+3TC+ABC, are not well tolerated and are known to be less potent than triple NRTI regimens used elsewhere in Africa.

Because the three groups of patients compared in our study differed in terms of baseline CD4 count, baseline clinical stage and follow-up duration, this analysis was possibly affected by selection bias and the results should be interpreted with caution, as in all observational cohorts comparing treatment regimens [41]. In resource-limited countries, high rates of patients lost to follow-up are frequently observed [42,43], which could induce informative dropout [44]. However the results of the sensitivity analysis we conducted on patients remaining in care were similar to those of the main analysis, showing that this informative dropout bias was limited.

In conclusion this study further demonstrates the inferiority of unboosted indinavir and triple nucleoside regimens for the treatment of HIV-2 infection. Limitations inherent in this observational design will be addressed by the First-Line Treatment for HIV-2 trial (FIT-2, NCT02150993) already underway in five countries in West Africa and funded by the *Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales* (ANRS). The critical issue of second-line regimens for HIV-2, including the optimal sequence of integrase inhibitors and/or boosted PIs, could potentially be addressed by a study enrolling the subjects failing therapy in those two arms of the FIT-2 trial.

Authors' affiliations

¹University Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France; ²INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France; ³Programme PAC-CI, Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁴Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵Département de Dermatologie-Infectiologie de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences médicales, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁶Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation, Hôpital Yopougon Attié, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁷Institut Supérieur des Sciences de la santé, Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Nasso, Burkina Faso; ⁸School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Canynge Hall, Bristol, United Kingdom

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contributions

EB and MM led the process of data analysis. EB conducted statistical analysis and co-wrote the manuscript. Findings were interpreted by EB, MM, RT, DKE, BT and FD. The manuscript was drafted by EB; DKE, BT, RT and FD. DKE is the coordinator of the HIV-2 cohort within the leDEA-WA Collaboration; he managed the fieldwork and co-wrote the article. FD is the primary investigator of the leDEA-WA Collaboration and provided critical revision for important intellectual content. EM, AS and SPE are co-investigators; they managed the fieldwork and commented on the original manuscript. JS is the principal investigator of the ART-CC Collaboration; he commented on the article and provided advice on data interpretation. MM is also a member of the central team of the ART-CC Collaboration and provided substantial advice during statistical analysis and commented the manuscript. All authors read and commented on the original manuscript and all agreed on the version finalized by EB for submission.

Acknowledgements

We thank the fieldwork team, study sites and participants for their effort. We are indebted to all of the HIV-positive people who agreed to participate in this present study as well as to the health workers and PAC-CI who performed the data collection.

Funding

This work was supported by the following institutes: the US National Cancer Institute (NCI); the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) as part of leDEA (grant 5U01AI069919). This work benefited from the support of the ART-CC Collaboration (MM and JS), MM and JS were funded by grant number MR/J002380/1, which was jointly awarded by the UK Medical Research Council (MRC) and the UK Department for International Development (DFID) under the MRC/DFID Concordat agreement and is also part of the EDCTP2 programme supported by the European Union. JS is funded by National Institute for Health Research Senior Investigator award NF-SI-0611-10168.

Disclaimer: The content in this paper is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the US National Institutes of Health.

References

- UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2006. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2006 [cited 2014 Feb 24]; Available from: http://data.unaids.org/pub/epireport/2006/2006_epiupdate_en.pdf
- van der Loeff MF, Awasana AA, Sarge-Njie R, van der Sande M, Jaye A, Sabally S, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1322–8.
- Eholie S, Anglaret X. Commentary: decline of HIV-2 prevalence in West Africa: good news or bad news? *Int J Epidemiol.* 2006;35:1329–30.
- Valadas E, Franca L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1166–7.
- da Silva Z, Oliveira I, Andersen A, Dias F, Rodrigues A, Holmgren B, et al. Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing? *AIDS.* 2008;22:1195–202.
- Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DJ, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:14410–5.
- Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther.* 2004;9:57–65.
- World Health Organization. 2010 Guidelines on antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 [cited 2014 Feb 24]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of anti-retroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2013 [cited 2014 Feb 28]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>
- Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des.* 2008;71:298–305.
- Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–35.
- Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Bénard A, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1545–8.
- Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI. Antiretroviral therapy for HIV-2 infection: recommendations for management in low-resource settings. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:463704.
- Sarfo FS, Bibby DF, Schwab U, Appiah LT, Clark DA, Collini P, et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:667–9.
- Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the leDEA West Africa Collaboration. *AIDS.* 2010;24:1043–50.
- Camacho R. Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. *Intervirology.* 2012;55:179–83.
- Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:780–7.
- Matheron S. HIV-2 infection: a call for controlled trials. *AIDS.* 2008;22:2073–4.
- Gottlieb GS, Eholié SP, Nkengasong J, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS.* 2008;22:2069.
- Bénard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: The ACHIEVE Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1257–66.
- Bénard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2009;23:1171–3.

22. Matheron S, Damond F, Benard A, Taieb A, Campa P, Peytavin G, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*. 2006;20:459–62.
23. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*. 2008;22:457–68.
24. Marques N, Seixas D, Crespo P, Malcata L, Vaz J, Mota V, et al. Treatment of HIV-2 infection: a retrospective study from a Portuguese center. *J Int AIDS Soc*. 2010;13(Suppl 4):54.
25. Mullins C, Eisen G, Popper S, Sarr AD, Sankalé JL, Berger JJ, et al. Highly active antiretroviral therapy and viral response in HIV type 2 infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1771–9.
26. van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, Keuter M, Veenstra J, Danner SA, et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS*. 2003;17(Suppl 3): 55–61.
27. Jallow S, Kaye S, Alabi A, Aveika A, Sarge-Njie R, Sabally S, et al. Virological and immunological response to Combivir and emergence of drug resistance mutations in a cohort of HIV-2 patients in The Gambia. *AIDS*. 2006;20: 1455–8.
28. Jallow S, Alabi A, Sarge-Njie R, Peterson K, Whittle H, Corrah T, et al. Virological response to highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and in patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 in the Gambia and emergence of drug-resistant variants. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2200–8.
29. Adjé-Touré CA, Cheingsong R, Garcà-Lerma JG, Eholié S, Borget MY, Bouchez JM, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*. 2003;17(Suppl 3):49–54.
30. Gottlieb GS, Badiane NM, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;48:476–83.
31. Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, et al. Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104:154–61.
32. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, Lyamuya RE, Mukumbi H, Braitstein P, et al. Cohort profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2012;41:1256–64.
33. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8:e66135.
34. World Health Organization. Antiretroviral drugs for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (2006 revisions); Guidelines development group, brief meeting report, 2005 June 22–23; Montreux, Switzerland [cited 2014 Jun 24]. Available from: http://www.who.int/3by5/ARVmeetingreport_June2005.pdf
35. Harrison L, Dunn DT, Green H, Copas AJ. Modelling the association between patient characteristics and the change over time in a disease measure using observational cohort data. *Stat Med*. 2009;28:3260–75.
36. Chi BH, Yannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C, et al. Universal definition of loss to follow-up in HIV programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS Med*. 2011;8: e1001111.
37. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013, Sous la direction du Pr Morlat P [cited 2014 Feb 27]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
38. L'homme RFA, Nijland HMJ, Gras L, Aarnouste RE, van Crevel R, Boeree M, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*. 2009;23:863–5.
39. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoel V, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in Côte d'Ivoire, West Africa. *AIDS*. 2014;Epub ahead of print.
40. Raugi DN, Smith RA, Ba S, Toure M, Traore F, Sall F, et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2751–60.
41. Philipps AN, Grabar S, Tassie JM, Costagliola D, Lundgren JD, Egger M. Use of observational databases to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection: comparison of cohort studies with randomized trials. *EuroSIDA, the French Hospital Database on HIV and the Swiss HIV Cohort Study Group*. *AIDS*. 1999;13:2075–82.
42. Egger M, Spycher BD, Sidle J, Weigel R, Geng EH, Fox MP, et al. Correcting mortality for loss to follow-up: a nomogram applied to antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *PLoS Med*. 2011;8:e1000390.
43. Geng EH, Emenyonu N, Bwana MB, Glidden DV, Martin JN. Sampling-based approach to determining outcomes of patients lost to follow-up in antiretroviral therapy scale-up programs in Africa. *JAMA*. 2008;300:506–7.
44. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley; 1987.

Appendix

The International Epidemiological Database to Evaluate AIDS – West Africa Collaboration Study Group (as of January 2014)

Participating sites (*members of the Steering Committee, §members of the Executive Committee)

Cotonou, Benin

Adults: Djimon Marcel Zannou*, Carin Ahouada, Jocelyn Akakpo, Christelle Ahomadegbé, Jules Bashi, Alice Gougounon-Houéto, Angèle Azon-Kouanou, Fabien Houngbé, Jean Sehonou (CNHU Hubert Maga).

Paediatrics: Sikiratou Koumakpa*[§], Florence Alihonou, Marcelline d'Almeida, Irvine Hodonou, Ghislaine Hounhoui, Gracien Sagbo, Le la Tossa-Bagnan, Herman Adjide (CNHU Hubert Maga).

Burkina Faso

Adults: Joseph Drabo*, René Bognounou, Arnaud Dienderé, Eliezer Traore, Lassane Zoungrana, Béatrice Zerbo (CHU Yalgado, **Ouagadougou**), Adrien Bruno Sawadogo*[§], Jacques Zoungrana, Arsène Héma, Ibrahim Soré, Guillaume Bado, Achille Tapsoba (CHU Souro Sanou, **Bobo-Dioulasso**)

Paediatrics: Diarra Yé*, Fla Kouéta, Sylvie Ouedraogo, Rasmata Ouédraogo, William Hiembo, Mady Gansonré (CH Charles de Gaulle, **Ouagadougou**).

Abidjan, Cote d'Ivoire

Adults: Eugène Messou*, Joachim Charles Gnokoro, Mamadou Koné, Guillaume Martial Kouakou, (ACONDA-CePreF); Clarisse Amani Bosse*, Kouakou Brou, Achi Isidore Assi (ACONDA-MTCT-Plus); Henri Chenal*, Denise Hawerlander, Franck Soppi (CIRBA); Albert Minga*, Yao Abo, Jean-Michel Yoboue (CMSDS/CNTS); Serge Paul Eholié*[§], Mensah Deborah Noelly Amego, Viviane Andavi, Zelica Diallo, Frédéric Ello, Aristophane Koffi Tanon (SMIT, CHU de Treichville), Serge Olivier Koule*, Koffi Charles Anzan, Calixte Guehi (USAC, CHU de Treichville).

Paediatrics: Edmond Addi Aka*, Koffi Ladjji Issouf, Jean-Claude Kouakou, Marie-Sylvie N'Gbeche, (ACONDA-CePreF); Touré Pety*, Divine Avit-Edi (ACONDA-MTCT-Plus); Kouadio Kouakou*, Magloire Moh, Valérie Andoblé Yao (CIRBA); Madeleine Amorissani Folquet*, Marie-Evelyne Dainguy, Cyrille Kouakou, Véronique Tanoh Méa-Assande, Gladys Oka-Berete, Nathalie Zobo, Patrick Acquah, Marie-Berthe Kokora (CHU Cocody); Tanoh François Eboua*, Marguerite Timité-Konan, Lucrèce Diecket Ahoussou, Julie Kebé Assouan, Mabéa Flora Sami, Clémence Kouadio (CHU Yopougon).

Accra, Ghana

Paediatrics: Lorna Renner*[§], Bamenla Goka, Jennifer Welbeck, Adziri Sackey, Seth Ntiri Owiafe (Korle Bu TH).

Guinea-Bissau

Adults: Christian Wejse*[§], Zacarias José Da Silva*, Joao Paulo (Bandim Health Project); The Bissau HIV cohort study group: Amabelia Rodrigues (Bandim Health Project), David da Silva (National HIV Programme Bissau), Candida Medina (Hospital National Simao Mendes, Bissau), Ines Oliviera-Souto (Bandim

Health Project), Lars Østergaard (Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital), Alex Laursen (Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital), Morten Sodemann (Department of Infectious Diseases, Odense University Hospital), Peter Aaby (Bandim Health Project), Anders Fomsgaard (Department of Virology, Statens Serum Institut, Copenhagen), Christian Erikstrup (Department of Clinical Immunology), Jesper Eugen-Olsen (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen).

Bamako, Mali

Adults: Moussa Y Maga*[§], Fatoumata Fofana Diakité, Abdoulaye Kalle, Drissa Katile (CH Gabriel Toure), Hamar Alassane Traore*, Daouda Minta*, Tidiani Cissé, Mamadou Dembelé, Mohammed Doumbia, Mahamadou Fomba, Assétou Soukho Kaya, Abdoulaye M Traoré, Hamady Traoré, Amadou Abathina Toure (CH Point G).

Paediatrics: Fatoumata Dicko*, Mariam Sylla, Alima Berthé, Hadizatou Coulibaly Traoré, Anta Kotta, Niaboula Koné, Clémentine N'Diaye, Safiatou Touré Coulibaly, Mamadou Traoré, Na chata Traoré (CH Gabriel Toure).

Nigeria

Adults: Man Charurat* (UMB/IHV), Vivian Kwaghe*, Samuel Ajayi, Georgina Alim, Stephen Dapiap, Otu (UATH, **Abuja**), Festus Igbinoba (National Hospital **Abuja**), Okwara Benson*, Clément Adebamowo*, Jesse James, Obaseki, Philip Osakede (UBTH, **BeninCity**), John Olasode (OATH, **Ile-Ife**).

Dakar, Senegal

Adults: Moussa Seydi*, Papa Salif Sow, Bernard Diop, Noel Magloire Manga, Judicael Malick Tine[§], Coumba Cissé Bassabi (SMIT, CHU Fann).

Paediatrics: Haby Signate Sy*, Abou Ba, Aida Diagne, Hélène Dior, Malick Faye, Ramatoulaye Diagne Gueye, Aminata Diack Mbaye (CH Albert Royer).

Lome, Togo

Adults: Akessiwe Patassi*, Awèrou Kotosso, Benjamin Gouilibe Kariyare, Gafarou Gbadamassi, Agbo Komi, Kankoé Edem Mensah-Zukong, Pinuwe Pakpame (CHU Tokoin/Sylvanus Olympio).

Paediatrics: Koko Lawson-Evi*[§], Yawo Atakouma, Elom Takassi, Améyo Djeha, Ayoko Ephoévi-gah, Sherifa El-Hadj Djibril (CHU Tokoin/Sylvanus Olympio).

Executive Committee*: François Dabis (Principal Investigator, Bordeaux, France), Emmanuel Bissagnene (Co-Principal Investigator, Abidjan, Côte d'Ivoire), Elise Arrivé (Bordeaux, France), Patrick Coffie (Abidjan, Côte d'Ivoire), Didier Ekouevi (Abidjan, Côte d'Ivoire), Antoine Jaquet (Bordeaux, France), Valériane Leroy (Bordeaux, France), Charlotte Lewden (Bordeaux, France), Annie J Sasco (Bordeaux, France).

Operational and Statistical Team: Jean-Claude Azani (Abidjan, Côte d'Ivoire), Eric Balestre (Bordeaux, France), Serge Bessekon (Abidjan, Côte d'Ivoire), Sophie Karcher (Bordeaux, France), Jules Mahan Gonsan (Abidjan, Côte d'Ivoire), Jérôme Le Carrou (Bordeaux, France), Séverin Lenaud (Abidjan, Côte d'Ivoire), Célestin Nchot (Abidjan, Côte d'Ivoire), Karen

Malateste (Bordeaux, France), Amon Roseamonde Yao (Abidjan, Côte d'Ivoire).

Administrative Team: Abdoulaye Cissé (Abidjan, Côte d'Ivoire), Alexandra Doring^S (Bordeaux, France), Adrienne Kouakou (Abidjan, Côte d'Ivoire), Guy Gneppa (Abidjan, Côte d'Ivoire), Elodie Rabourdin (Bordeaux, France), Jean Rivenc (Pessac, France).

Consultants/Working Groups: Xavier Anglaret (Bordeaux, France), Boubacar Ba (Bamako, Mali), Renaud Becquet (Bordeaux, France), Juan Burgos Soto (Bordeaux, France), Jean Bosco Essanin (Abidjan), Andrea Ciaranello (Boston, MA, USA), Sébastien Datté (Abidjan, Côte d'Ivoire), Sophie Desmonde (Bordeaux, France), Jean-Serge Elvis Diby (Abidjan, Côte d'Ivoire), Geoffrey S.Gottlieb* (Seattle, WA, USA), Apollinaire GninInrinrin Horo (Abidjan, Côte d'Ivoire), Julie Jesson (Bordeaux, France), Serge N'zoré Kangah (Abidjan, Côte d'Ivoire), David Meless (Abidjan, Côte d'Ivoire), Aida Mounkaila-Harouna (Bordeaux, France), Camille Ndongki (Bordeaux, France), Caroline Shiboski (San Francisco, CA,

USA), Boris Tchounga (Abidjan, Côte d'Ivoire), Rodolphe Thiébaud (Bordeaux, France), Gilles Wandeler (Dakar, Senegal).

Funding: The National Cancer Institute, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the US National Institutes of Health, as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) under award number U01AI069919. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Coordinating Centre: ISPED, Univ Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

Regional Office: PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire

Methodologic Support: MEREVA, Bordeaux, France

Website: <http://www.mereva.net/iedea>

RESEARCH ARTICLE

Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata among HIV-2-Infected Adults in the IeDEA West Africa Collaboration

Didier K. Ekouévi^{1,2,3,4*}, Véronique Avettand-Fènoël^{5,6}, Boris K. Tchounga^{1,2,3}, Patrick A. Coffie^{3,7}, Adrien Sawadogo⁸, Daouda Minta⁹, Albert Minga¹⁰, Serge P. Eholie⁷, Jean-Christophe Plantier^{11,12}, Florence Damond^{13,14,15}, François Dabis^{1,2}, Christine Rouzioux^{5,6}, IeDEA West Africa collaboration



OPEN ACCESS

Citation: Ekouévi DK, Avettand-Fènoël V, Tchounga BK, Coffie PA, Sawadogo A, Minta D, et al. (2015) Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata among HIV-2-Infected Adults in the IeDEA West Africa Collaboration. PLoS ONE 10(6): e0129886. doi:10.1371/journal.pone.0129886

Editor: Pierre Roques, CEA, FRANCE

Received: March 10, 2015

Accepted: May 14, 2015

Published: June 25, 2015

Copyright: © 2015 Ekouévi et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The HIV-2 Cohort of the WADA Collaboration is partly funded by the National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the US National Institutes of Health (NIH), as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) under Award # U01AI069919. The ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites: FRENSH) supported part of the laboratory work performed

1 Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897- Epidémiologie-Biostatistique, Bordeaux, France, **2** Inserm U897, ISPED, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, **3** Programme PACCI, site de recherche ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire, **4** Département de Santé Publique, Université de Lomé, Lomé, Togo, **5** AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Laboratoire de Virologie, Paris, France, **6** Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, EA7327, Paris, France, **7** Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, **8** Hôpital de Jour, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU SourouSanou, Bobo Dioulasso, Burkina-Faso, **9** Centre de Prise en Charge des Personnes vivant avec le VIH, Hôpital du Point G, Bamako, Mali (service des Maladies Infectieuses), **10** Centre Médical de Suivi de Donneurs de Sang/CNTS/PRIMO-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire, **11** Laboratoire associé au Centre National de Référence du VIH, hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, Rouen, France, **12** GRAM, Equipe d'Accueil 2656, Faculté de Médecine-Pharmacie, Institut de Recherche et d'Innovation en Biomédecine, Université de Rouen, Rouen, France, **13** INSERM, IAME, UMR 1137, Paris, France, **14** Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **15** AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Virologie, Paris, France

* didier.ekouevi@gmail.com

Abstract

Background

Plasma HIV-1 RNA monitoring is one of the standard tests for the management of HIV-1 infection. While HIV-1 RNA can be quantified using several commercial tests, no test has been commercialized for HIV-2 RNA quantification. We studied the relationship between plasma HIV-2 viral load (VL) and CD4 count in West African patients who were either receiving antiretroviral therapy (ART) or treatment-naïve.

Method

A cross sectional survey was conducted among HIV-2-infected individuals followed in three countries in West Africa from March to December 2012. All HIV-2 infected-patients who attended one of the participating clinics were proposed a plasma HIV-2 viral load measurement. HIV-2 RNA was quantified using the new ultrasensitive in-house real-time PCR assay with a detection threshold of 10 copies/ mL (cps/mL).

Results

A total of 351 HIV-2-infected individuals participated in this study, of whom 131 (37.3%) were treatment naïve and 220 (62.7%) had initiated ART. Among treatment-naïve patients,

within this study. 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.

60 (46.5%) had undetectable plasma HIV-2 viral load (<10 cps/mL), it was detectable between 10-100 cps/mL in 35.8%, between 100-1000 cps/mL in 11.7% and >1000 cps/mL in 6.0% of the patients. Most of the treatment-naïve patients (70.2%) had CD4-T cell count ≥ 500 cells/mm³ and 43 (46.7%) of these patients had a detectable VL (≥ 10 cps/mL). Among the 220 patients receiving ART, the median CD4-T cell count rose from 231 to 393 cells/mm³ (IQR [259-561]) after a median follow-up duration of 38 months and 145 (66.0%) patients had CD4-T cell count ≤ 500 cells/mm³ with a median viral load of 10 cps/mL (IQR [10-33]). Seventy five (34.0%) patients had CD4-T cell count ≥ 500 cells/mm³, among them 14 (18.7%) had a VL between 10-100 cps/mL and 2 (2.6%) had VL >100 cps/mL.

Conclusion

This study suggests that the combination of CD4-T cell count and ultrasensitive HIV-2 viral load quantification with a threshold of 10 cps/mL, could improve ART initiation among treatment naïve HIV-2-infected patients and the monitoring of ART response among patients receiving treatment.

Introduction

Infection due to Human Immune deficiency Virus type 2 (HIV-2) is predominantly found in West Africa and in countries with historical ties to this part of the world [1]. This infection is characterized by its low sexual [2] and vertical transmission rate [3] and its slow clinical and immunological progression [4–6]. However, HIV-2 infection can lead to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [6,7] and its treatment is challenging due to the natural resistance of HIV-2 to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) [8] and to some protease inhibitors (PI) [9–11]. The successful scaling up of antiretroviral therapy (ART), as a global response to the epidemic [12] has made viral load monitoring a new challenge in the management of HIV-infected people. Many surveys involving ART-naïve and on-ART West African patients have reported primary and post-therapeutic viral resistance to most of the molecules used in the World Health Organization (WHO)-recommended ART regimen for HIV-2 infection [13,14], underlining the importance of an intensive monitoring of ART response among HIV-2-infected individuals.

Plasma HIV-1 RNA quantification is the gold standard test for the determination of success or failure of antiretroviral treatment (ART) [8]. While HIV-1 ribonucleic acid (RNA) can be quantified using several commercial tests, no test has been commercialized for HIV-2 viral load quantification so far [15–18]. With most in-house tests, a high percentage of HIV-2-infected patients have undetectable pre-ART viral load [15]. In Europe, HIV-2 RNA is detectable in about 61% of infected individuals at treatment initiation [19] and another survey in United Kingdom found that only 8% of the patients with CD4 count > 500 cells/mm³ had detectable HIV-2 viral load and 38% of patients with CD4 count <300 cells/mm³ had detectable HIV-2 viral load [18]. These results are consistent with the fact that HIV-2 has a lower viral replication level than HIV-1, implying that plasma HIV-2-RNA quantification assays should be very sensitive, in order to be used for ART monitoring. Recently, the French National Research Agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS) has developed a new ultrasensitive plasma HIV-2 viral load quantification assay [20]. This test is presently being used for HIV-2-infected patients in the French HIV-2 cohort and its implementation for research purpose is

ongoing in few referral laboratories in the West African region, known to be the epicentre of HIV-2 epidemic [1].

In 2011, the International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration (WADA), which is part of the global IeDEA network initiated the HIV-2 cohort of patients (WADA HIV-2) [21,22]. Currently, this cohort includes 4970 HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients. In order to improve the clinical management including the monitoring of ART response and the early detection of ART failure among patients followed in our cohort, we measured plasma HIV-2 viral load and analyzed the relationship between this plasma HIV-2 viral load and lymphocytes T-CD4 count in West African patients who are either on ART or treatment-naïve, by using the new ultrasensitive in-house test validated in France [20].

Method

Study design

A cross-sectional survey was conducted from March to December 2012 in Burkina Faso, Côte d'Ivoire and Mali among HIV-2-infected patients, followed up in the clinical sites participating in the IeDEA West Africa collaboration [22].

Study sample

All patients who were 18 years and above, registered in the WADA HIV-2 database, and attended one of the participating clinics during the study period were invited to participate in this survey regardless of ART initiation.

Data collection

A standardized survey form was used to collect data about patient's demographics and biological characteristics from the enrollment in the cohort until the time of the study.

Biological tests

In this study, only HIV-2 mono-infected patients were included based on a two-level discrimination process. The first level was at the clinical sites, where HIV diagnosis and HIV type discrimination was made using the national algorithm of each country. These algorithms recommended the use of at least two rapid tests performed in series and in case of discordant results, the use of a third test, usually an Elisa or western blot test. All patients identified as HIV-2 on clinical site based on these national algorithms were screened *de novo* with two immuno-enzymatic tests: ImmunocombII (HIV-1&2 ImmunoComb BiSpot—Alere), a WHO endorsed indirect, immuno-enzymatic test (sensitivity 100%; specificity 99%) [23] and an in-house enzyme-link immunosorbent assay (ELISA) test, developed by the ANRS [24]. Only patients confirmed as HIV-2 infected based on these tests were included in the survey. The results based on the screening of HIV-2-infected patients in the WADA HIV-2 database were previously reported [25,26]. Two EDTA tubes of blood were collected from each patient and sent to the referral laboratory of the study (CeDReS, Treichville Hospital in Abidjan, Côte d'Ivoire). The first blood sample tube from each participant was used to perform the absolute CD4⁺/CD8⁺ T-cell counts using flow cytometry standard (FACScan, Becton Dickinson) at the referral laboratory in Abidjan. The second blood sample tube was frozen at -80°C and sent to the Virology Laboratory of Necker's hospital in Paris (France) where plasma HIV-2 RNA quantification was performed using a new ultrasensitive in-house real-time polymerase chain reaction (PCR) assay, developed and validated by the AC11Quantification Group of the ANRS

[20]. This quantification assay was performed using 1 ml of EDTA plasma samples to achieve a threshold of 10 cps/ mL

Antiretroviral treatment

Antiretroviral treatment was provided to the HIV-2-infected patients according to each national guideline. In West Africa, HIV-2 treatment guidelines were based on WHO recommendations [8]. Before 2010, the first-line regimen was constituted of two NRTIs (zidovudine or stavudine (d4T) plus lamivudine (3TC) or didanosine (DDI) and a PI boosted or unboosted (indinavir, saquinavir or lopinavir). Three NRTIs regimens should be prescribed as an alternative regimen in case of tuberculosis and/or for HIV-2-infected patients with CD4 count >200 cells/mm³ [27]. Since 2010, boosting PI was clearly recommended and lopinavir chosen as the preferred option. Three NRTIs regimen was indicated when boosting PI was contraindicated or not tolerated. The suggested combinations are zidovudine plus lamivudine or emtricitabine plus tenofovir or abacavir [8].

Data analysis

The Chi-square or Fisher exact tests were used to compare proportions while the non-parametric test of Kruskal-Wallis was used for the comparison of median values and distributions of quantitative variables. The Pearson correlation test was used to explore the correlation between HIV-2 viral load quantification and CD4 count strata. Data analysis was performed using STATA software (STATA 9.0 College Station, Texas, USA).

Ethics

This survey was approved by the national ethics committee of each participating country. The “Comité d’Ethique pour la Recherche en Santé au Burkina Faso” (CERS_BF) approved the study in Burkina-Faso, the “Comité National pour l’Ethique et la Recherche en Sante” (CNER_CI) approved the study in Côte d’Ivoire and the “Comité National d’Ethique pour la Santé et les Sciences de la vie” approved the study in Mali. All patients were informed and had to give their written consent before being included.

Results

Demographic characteristics

A total of 351 HIV-2-infected individuals were enrolled in this study. Among them, 131 (37.3%) were treatment-naïve and 220 (62.7%) had initiated ART. The median age was 48 years (inter-quartile range IQR [40–54]) and there were 202 (57.2%) women. The main baseline and follow-up characteristics of the study population are summarized in [Table 1](#).

Among the 131 treatment-naïve patients, the median CD4-T cell count at enrolment in the cohort was 601 cells/mm³ and did not vary much over time, moving to 619 cells/mm³ at the time of blood collection, after a median follow-up duration of 27 months ([Table 1](#)). Among the 220 patients receiving ART, the median CD4-T cell count at treatment initiation was 231 cells/mm³ (IQR [131–395]) and 393 cells/mm³ at the time of sampling. The first-line ART regimen was mainly based on an association of 2 NRTI and a boosted PI (79.0%). Lopinavir/ritonavir was the most prescribed boosted PI (initiated in 66.1% of patients), followed by Indinavir/ritonavir (33.9%). Fourteen patients (6.4%) received 3 NRTI combinations, mainly AZT+3TC+abacavir (86.0%) and 14.6% of the patients in the cohort initiated NNRTI-based regimen.

Table 1. Demographic and follow-up characteristics of HIV-2 infected patients in the leDEA-WA HIV-2 cohort.

	On ART		ART naïve		Total		P values
	220	(62.7%)	131	(37.3%)	351		
Age at date of sampling							
Median	49		46		48		0.008
IQR	[43–54]		[39–52]		[40–54]		
Min-max	18–76		20–66		18–76		
Gender							
							0.032
Male	103	(46.8)	46	(35.1)	149	(42.5)	
Female	117	(53.2)	85	(64.9)	202	(57.5)	
CD4 count at date of enrolment (cells/ μ L)							
Median	231		601		353		<0.000
IQR	[131–395]		[461–905]		[181–590]		
Min-max	4–1564		9–2281		4–2281		
CD4 count at date of sampling (cells/ μ L)							
Median	393		619		487		<0.000
IQR	[256–561]		[419–855]		[319–667]		
Min-max	35–2077		9–1885		4–2077		
% CD4 cells at date of sampling							
Median	21.2		36.3		26.9		<0.000
IQR	[14.9–29.5]		[28.3–41.5]		[17.4–35.0]		
Min-max	2.3–65.4		0.6–67.4		0.6–67.4		
Follow up duration at date of sampling (months)							
Median	38		27		35		0.040
IQR	[9–71]		[8–64]		[8–69]		
Min-max	0–163		0–179		0–179		
Country							
Côte d'Ivoire	150	(68.2)	116	(88.5)	266	(75.8)	
Burkina Faso	51	(23.2)	12	(9.2)	63	(17.9)	
Mali	19	(8.6)	3	(2.3)	22	(6.3)	

ART: antiretroviral therapy; % (percentage), IQR: inter-quartile Range, Min: Minimum, Max: Maximum

doi:10.1371/journal.pone.0129886.t001

Detection of HIV-2 viral load

With a threshold of 10 cps/mL the viral load was detectable in 146 (41.6%) of the 351 samples tested. When thresholds of 50 and 100 cps/mL were used, the viral load was detectable in only 65 (18.5%) and 59 (16.8%) samples respectively.

HIV-2 viral load and link with CD4 count

Treatment naïve patients. Sixty (46.5%) treatment-naïve patients had undetectable plasma HIV-2 viral load (<10 cps/mL), 35.8% had it between 10–100 cps/mL, 11.7% between 100–1000 cps/mL and 6.0% >1000 cps/mL (Fig 1). The median viral load in patients with detectable HIV-2 viral load was 31.8 cps/mL, IQR [12.5–712.8]. Among the 131 ART-naïve patients, 92 (70.2%) had a CD4-T cell count \geq 500 cells/mm³ and within them 43 (46.7%) had a detectable viral load (\geq 10 cps/mL) including 35 (81.5%) between 10 and 100 cps/mL. For the 39 (29.8%) treatment-naïve patients with CD4-T cell count <500 cells/mm³, the viral load was detectable in 70.0% of them. The proportion of patients with detectable viral load decreases

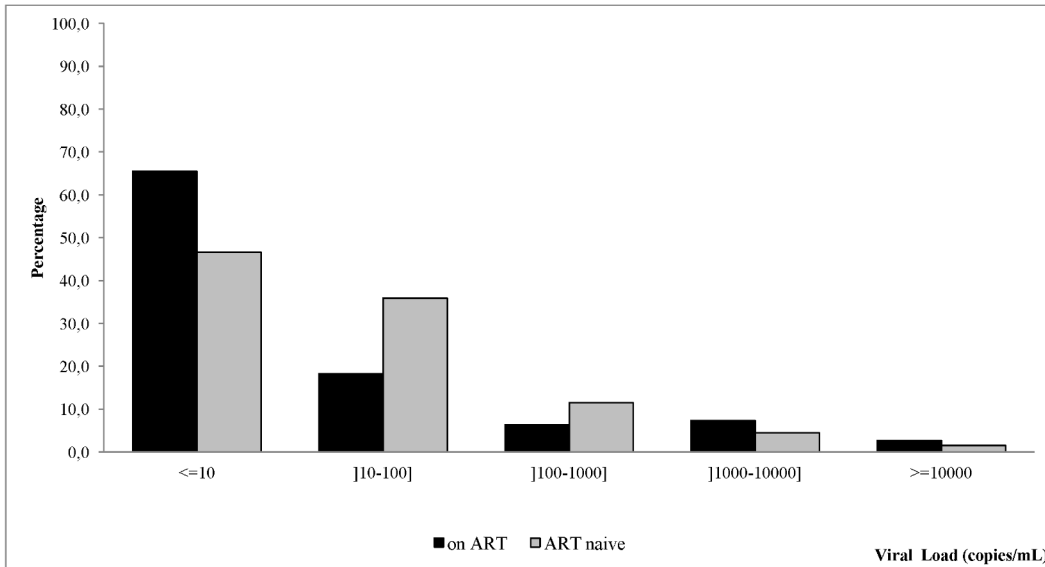


Fig 1. Distribution of viral load according to antiretroviral therapy initiation among HIV-2 infected individuals in West Africa.

doi:10.1371/journal.pone.0129886.g001

when CD4-T cell count increases. Fig 2 shows an inverse correlation between plasma HIV-2 viral load and CD4-T cell count in treatment-naïve patients ($\rho = -0.457$; $p < 0.001$).

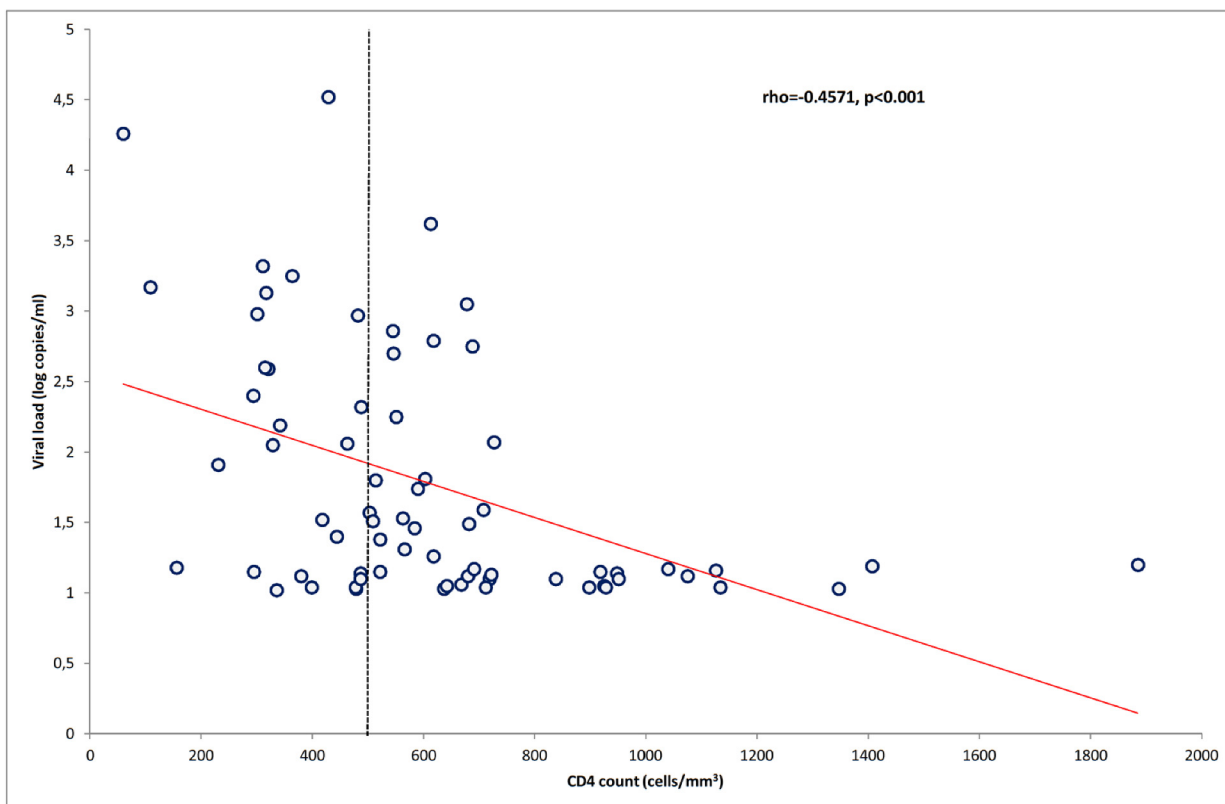


Fig 2. Correlation between plasma HIV-2 RNA and CD4 count among naive HIV-2 infected individuals in West Africa.

doi:10.1371/journal.pone.0129886.g002

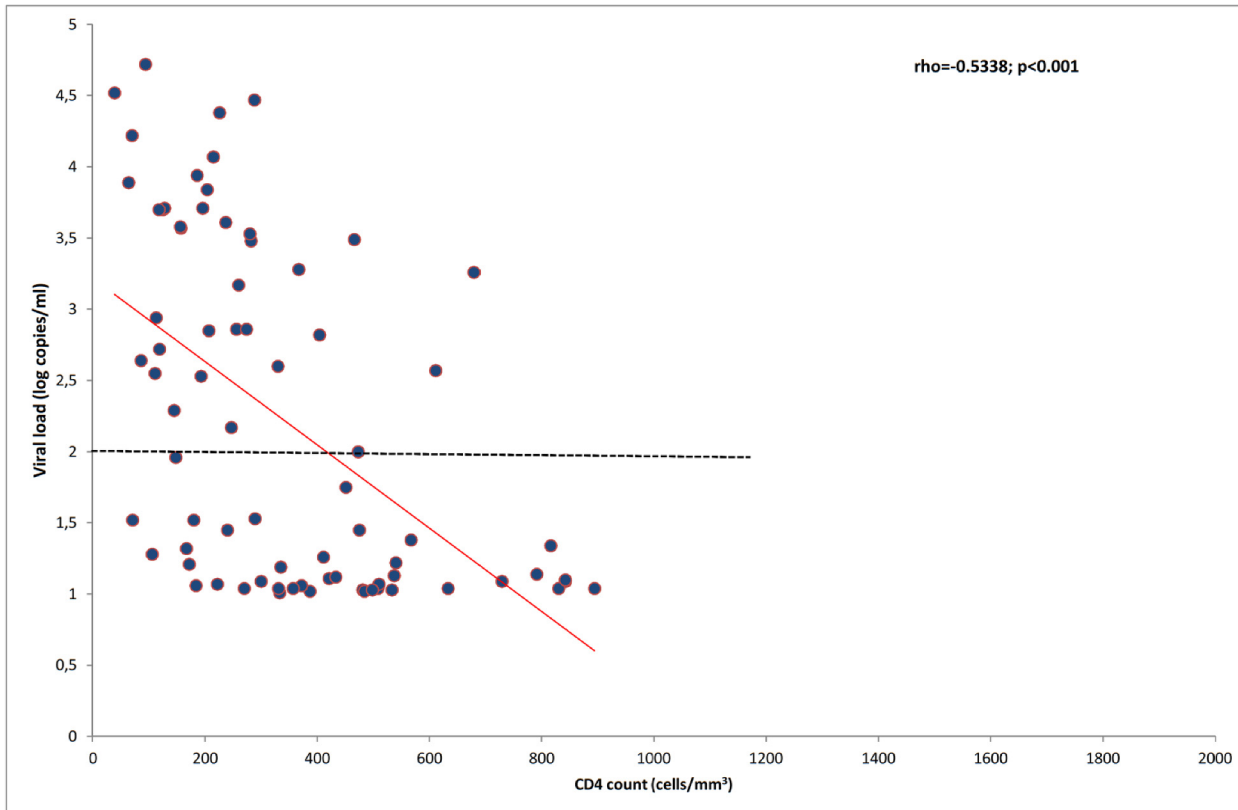


Fig 3. Correlation between plasma HIV-2 RNA and CD4 count among HIV-2 infected individuals on antiretroviral therapy in West Africa.

doi:10.1371/journal.pone.0129886.g003

Patients receiving ART. Among the 220 patients receiving ART, the median CD4 count rose from 231 cells/mm³ at ART initiation to 393 cells/mm³ (IQR [259–561]) after a median duration on ART of 38 months (IQR [40–54]) and 145 (66.0%) patients had a CD4 count < 500 cells/mm³. The viral load was undetectable (<10 cps/mL) for 144 (65.5%) patients, 40 (18.8%) other patients had a viral load between 10–100 cps/mL, 14 (7.3%) between 100–1000 cps/mL and 22 (10.0%) >1000 cps/mL (Fig 1). Among the 220 patient receiving ART, 210 received it more than six months and 72 (34.3%) of them had viral load ≥10 cps/mL. Ten patients out of 220 (4.5%) received ART less than 6 months and 4 (40%) of them had a detectable viral load (>10 copies).

Among the 75 (34.0%) patients with CD4-T cell count ≥ 500 cells/mm³, 14 (18.7%) had a viral load between 10–100 cps/mL and 2 (2.6%) had viral load > 100 cps/mL. Fig 3 shows an inverse correlation between plasma HIV-2 viral load and CD4-T cell count in patients receiving ART ($\rho = -0.533$; $p < 0.001$).

Discussion

This study quantified plasma HIV-2 viral load in 351 plasma samples from West African HIV-2-infected individuals using an ultra-sensitive procedure (threshold 10 cps/mL) of the new HIV-2 quantification assay developed by the ANRS [26]. We first described HIV-2 viral load in treatment naive patients and showed a low median level of viral replication which is correlated to CD4-T cell count and we highlighted that nearly half of those with CD4 count ≥ 500 cells/mm³ have a viral replication. For patients receiving ART, we described the viral

suppression over time and highlighted the fact that one patient out of five with CD4-T cell count >500 cells/mm³ had a detectable viral load, indicating treatment failure. This study confirmed the low viral replication already reported in treatment naïve HIV-2-infected individuals [6,14,28], as less than 10% of them had their viral load >1000 cps/mL and nearly 50% had it <10 cps/mL. This low viremia (31.8 cps/mL in median), associated with the lack of sensitivity of most of the previously described assays is the main reason justifying the non-use of viral load for the monitoring of HIV-2-infected patients on ART [1].

The use of viral load to monitor ART response among HIV-1-infected patients is a common recommendation of WHO already implemented in resources constrained settings [8]. Regarding HIV-2 infection, there was no internationally recognized HIV-2 viral load quantification assay for routine practice and only in-house techniques were used with thresholds ranging between 10 and 1000 cps/mL [6,15,19,29,30]. However, with this ultrasensitive procedure validated in France [26] and allowing thresholds of 10 cps/mL when 1 ml of plasma is available, it may be possible to accurately monitor HIV-2-infected patients receiving ART. In this study, one quarter of patients on ART had a viral load between 10 and 1000 cps/mL, most of them ranged between 10 and 100 cps/mL. Using this ultrasensitive quantification procedure, it may be possible to detect viral replication among HIV-2-infected individuals receiving ART. Usually, the monitoring of HIV-2-infected individuals relies only on CD4-T cell count [4,5,31], and there is no consensus on the definition of immunological failure for the treatment of HIV-2 infection. Given that the immunological failure is most likely due to a suboptimal CD4 count recovery reported in HIV-2-infected patients, there is a concern on using only CD4-T count for the monitoring of these patients [4,5]. Therefore, the use of an ultra-sensitive threshold in association with CD4-T cell count could help in guiding the decision to switch ART regimens. Indeed, by detecting tiny viral load variations, this tool could be of major interest for clinicians, since it allows early detection of drug resistance or treatment non-adherence [25].

The successful ART scaling up [12] and the demonstrated benefits of treatment as prevention in the community [8] have led to the ART guidelines being upgraded. Currently, it is recommended to initiate ART in HIV-infected individuals with CD4 count <500 cells/mm³ according to 2013 WHO guidelines [8] or in all patients including those with CD4 count ≥ 500 cells/mm³ according to 2013 French and US guidelines [32]. The aims of this early ART initiation was first to reduce HIV transmission, second to reduce AIDS and non-AIDS related morbidity and mortality [8,32,33] and finally to maintain an undetectable viral load below the threshold of 50 cps/mL among HIV-1-infected patients. It is difficult to duplicate this reduction of HIV transmission in HIV-2 infected individuals since 31% to 40% of these patients already had undetectable (threshold of 100 cps/mL) plasma HIV-2 viral load before ART initiation [28]. The decision of ART initiation among these patients therefore rely only on CD4-T cell count (<500 cells/mL). In our study, 46.7% of ART-naïve individuals with CD4-T cell count ≥ 500 cells/mm³ had a detectable viral load (≥ 10 cps/mL) and among this group of patients, 81.5% had viral load between 10 and 100 cps/mL, making them undetectable with less sensitive assays. Using an ultrasensitive assay could help detect viral replication in these patients who will therefore be eligible for ART according to the latest French guidelines [32].

Despite the clinical importance of these results among HIV-2 infected individuals, our study presents some weaknesses. The genetic diversity of HIV-2 with 9 groups [1,34] was not considered in this study, although it could have an influence on the plasma HIV-2 viral load quantification. However, this genetic diversity of HIV-2 could be weighted by the fact that the large majority of the HIV-2 epidemic in West Africa and overseas is due to two major HIV-2 groups (A and B), which were most prevalent in our population as previously reported [25]. Moreover, the primers and probes used for our HIV-2 RNA quantification assay have been designed to accurately quantify these groups [17]. The results of the quantification of plasma

HIV-2 viral load are known to be influenced by the assay and the laboratory procedure as shown in the ACHIEV₂E collaboration [19]. Thus the availability and the operational use of this assay in resource constrained settings especially West Africa (epicenter of the epidemic) may be challenging. To reduce the variability of the results due to quantification assay and laboratory procedure, the samples of this study had all been tested in the same laboratory following a standardized and validated procedure. The implementation of this new ultrasensitive procedure in West African resource constrained settings is already ongoing. This process includes the training of local staff and frequent quality control with European laboratories. Regarding patients with CD4 >500 cells/mm³ and a detectable viral load after treatment, since our study was a cross-sectional survey, we did not perform a CD4-T count control.

The main lesson learned from this study is that the clinical use of viral load is clearly different in treatment-naïve and in ART-receiving patients. In treatment naïve patients, the detection of viral load improved knowledge on the natural history of the infection, showing that more treatment-naïve patients have a viral replication. This finding is important because it could help guiding treatment initiation in these patients. Regarding patients on ART, viral load measurement could help to monitor the treatment efficacy, detect treatment failure and help to reinforce observance. Our results also emphasize the need of an ultrasensitive assay to quantify HIV-2 viral load.

Conclusion

This study highlights the relationship between plasma HIV-2 viral load and CD4-T cell count in HIV-2-infected individuals. It suggests that the combination of CD4-T cell count and ultrasensitive HIV-2 viral load quantification with a threshold of 10 cps/mL, could improve both ART initiation decision for HIV-2 treatment-naïve patients and the monitoring of ART response among HIV-2-infected individuals.

Supporting Information

S1 Dataset. Dataset including data of the main variables used for the analyses of the study. (XLSX)

Acknowledgments

The HIV-2 Cohort of the WADA Collaboration is partly funded by the National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the US National Institutes of Health (NIH), as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) under Award # U01AI069919. The ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites: FRENH) supported part of the laboratory work performed within this study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DKE F. Dabis CR. Performed the experiments: VA. Analyzed the data: BT PAC. Contributed reagents/materials/analysis tools: DM AS AM JCP F. Damond SPE. Wrote the paper: BT DKE CR VA PAC F. Dabis F. Damond JCP. Enrolled the patients and supervised the study on clinical sites: DM AS AM SPE. Contributed to the critical review of the manuscript: DKE VA BT PAC AS DM AM SPE JCP F. Damond F. Dabis CR.

References

1. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT (2011) Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis* 52: 780–787. doi: [10.1093/cid/ciq248](https://doi.org/10.1093/cid/ciq248) PMID: [21367732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367732/)
2. Kanki PJ, Travers KU, S MB, Hsieh CC, Marlink RG, Gueye NA, et al. (1994) Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 343: 943–946. PMID: [7909009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7909009/)
3. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. (2010) Mother-to-Child Transmission of HIV-2 Infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 51: 833–843. doi: [10.1086/656284](https://doi.org/10.1086/656284) PMID: [20804413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804413/)
4. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, et al. (2010) First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the leDEA West Africa collaboration. *AIDS* 24: 1043–1050. PMID: [20397306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20397306/)
5. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. (2008) Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 22: 457–468. doi: [10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc) PMID: [18301058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18301058/)
6. Matheron S, Damond F, Benard A, Taieb A, Campa P, Peytavin G, et al. (2006) CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 20: 459–462. PMID: [16439883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16439883/)
7. Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, Sabally S, Corrah T, Harding E, et al. (2002) Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in The Gambia. *AIDS* 16: 1775–1783. PMID: [12218389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218389/)
8. WHO (2013) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Available from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>. Accessed date 01 May 2015.
9. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Benard A, et al. (2008) In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 1545–1548. doi: [10.1128/AAC.01284-07](https://doi.org/10.1128/AAC.01284-07) PMID: [18227188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227188/)
10. Cavaco-Silva J, Aleixo MJ, Van Laethem K, Faria D, Valadas E, Goncalves Mde F, et al. (2013) Mutations selected in HIV-2-infected patients failing a regimen including atazanavir. *J Antimicrob Chemother* 68: 190–192. doi: [10.1093/jac/dks363](https://doi.org/10.1093/jac/dks363) PMID: [22977160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977160/)
11. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E (2008) Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des* 71: 298–305. doi: [10.1111/j.1747-0285.2008.00647.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00647.x) PMID: [18312292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312292/)
12. UNAIDS. 2014 Global AIDS response. Progress reporting. Available from: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourresponse/globalaidsprogressreporting/>. Accessed date 01 May 2015.
13. Damond F, Matheron S, Peytavin G, Campa P, Taieb A, Collin G, et al. (2004) Selection of K65R mutation in HIV-2-infected patients receiving tenofovir-containing regimen. *Antivir Ther* 9: 635–636. PMID: [15456096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15456096/)
14. Gottlieb GS, Badiane NM, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, et al. (2009) Emergence of multi-class drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clin Infect Dis* 48: 476–483. doi: [10.1086/596504](https://doi.org/10.1086/596504) PMID: [19143530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19143530/)
15. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA, Cherne SL, Kenney DL, Hawes SE, et al. (2012) Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform. *J Clin Virol* 55: 128–133. doi: [10.1016/j.jcv.2012.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.06.024) PMID: [22832059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832059/)
16. Damond F, Collin G, Descamps D, Matheron S, Pueyo S, Taieb A, et al. (2005) Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay. *J Clin Microbiol* 43: 4234–4236. PMID: [16081987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16081987/)
17. Ferns RB, Garson JA (2006) Development and evaluation of a real-time RT-PCR assay for quantification of cell-free human immunodeficiency virus type 2 using a Brome Mosaic Virus internal control. *J Virol Methods* 135: 102–108. PMID: [16563526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563526/)
18. Smith NA, Shaw T, Berry N, Vella C, Okorafor L, Taylor D, et al. (2001) Antiretroviral therapy for HIV-2 infected patients. *J Infect* 42: 126–133. PMID: [11531319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531319/)
19. Damond F, Benard A, Balotta C, Boni J, Cotten M, Duque V, et al. (2011) An International Collaboration To Standardize HIV-2 Viral Load Assays: Results from the 2009 ACHIEV(2E) Quality Control Study. *J Clin Microbiol* 49: 3491–3497. doi: [10.1128/JCM.02389-10](https://doi.org/10.1128/JCM.02389-10) PMID: [21813718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21813718/)
20. Avettand-Fenoel V, Damond F, Gueudin M, Matheron S, Melard A, Collin G, et al. (2014) New sensitive one-step real-time duplex PCR method for group A and B HIV-2 RNA load. *J Clin Microbiol* 52: 3017–3022. doi: [10.1128/JCM.00724-14](https://doi.org/10.1128/JCM.00724-14) PMID: [24920771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24920771/)

21. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, Lyamuya RE, Mukumbi H, Braitstein P, et al. (2012) Cohort Profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 41: 1256–1264. doi: [10.1093/ije/dyr080](https://doi.org/10.1093/ije/dyr080) PMID: [21593078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593078/)
22. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. (2013) Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 Dually Seropositive Adults in West Africa Presenting for Care and Antiretroviral Therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One* 8: e66135. PMID: [23824279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824279/)
23. WHO (2013) World Health Organization. HIV test kit evaluations. Available: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hiv/en/. Accessed 1 May 2015.
24. Simon F, Souquiere S, Damond F, Kfutwah A, Makuwa M, Leroy E, et al. (2001) Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17: 937–952. PMID: [11461679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461679/)
25. Tchounga BK, Inwoley A, Coffie PA, Minta D, Messou E, Bado G, et al. (2014) Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration. *J Int AIDS Soc* 17: 19064. doi: [10.7448/IAS.17.1.19064](https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.19064) PMID: [25128907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128907/)
26. Tchounga BK, Ekouevi DK, Eholie SP (2015) Response to "Rapid tests for HIV type discrimination in West Africa may perform differently". *J Int AIDS Soc* 18: 19380. doi: [10.7448/IAS.18.1.19380](https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.19380) PMID: [25636349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636349/)
27. WHO (2010) Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 Revision.
28. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, Tegbe J, Anderson AM, Gottlieb GS, et al. (2014) Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 14: 461. doi: [10.1186/1471-2334-14-461](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-461) PMID: [25154616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154616/)
29. Delarue S, Didier E, Damond F, Ponscarne D, Brengle-Pesce K, Resche-Rigon M, et al. (2013) Highly sensitive plasma RNA quantification by real-time PCR in HIV-2 group A and group B infection. *J Clin Virol* 58: 461–467. doi: [10.1016/j.jcv.2013.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.08.003) PMID: [24008204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008204/)
30. Styer LM, Miller TT, Parker MM (2013) Validation and clinical use of a sensitive HIV-2 viral load assay that uses a whole virus internal control. *J Clin Virol* 58 Suppl 1: e127–133.
31. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI (2011) Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection: Recommendations for Management in Low-Resource Settings. *AIDS Res Treat* 2011: 463704. doi: [10.1155/2011/463704](https://doi.org/10.1155/2011/463704) PMID: [21490779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21490779/)
32. Morlat P (2013) Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Pr. Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Available: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf. Accessed 1 May 2015.
33. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. (2011) Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365: 493–505. doi: [10.1056/NEJMoa1105243](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105243) PMID: [21767103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767103/)
34. Ayoub A, Akoua-Koffi C, Calvignac-Spencer S, Esteban A, Locatelli S, Li H, et al. (2013) Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Cote d'Ivoire. *AIDS* 27: 2488–2491. doi: [10.1097/01.aids.0000432443.22684.50](https://doi.org/10.1097/01.aids.0000432443.22684.50) PMID: [23939239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939239/)

Chapitre 5

MORTALITE ET RETENTION DANS LES SOINS DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST

5 MORTALITE ET RETENTION DANS LES SOINS DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH-2 EN AFRIQUE DE L'OUEST

5.1 Contexte

La rétention dans les soins reste le meilleur indicateur de performance des programmes de prise en charge de patients vivant avec le VIH (188). Bien que l'identification et la mise sous traitement soient des priorités pour la lutte contre l'épidémie, maintenir les patients dans le continuum de soins permet de les suivre à long terme et de détecter les échecs thérapeutiques en vue d'adapter le traitement (167). Tout ceci pour s'assurer que des patients qui reçoivent un traitement ARV efficace, restent en suppression virologique le plus longtemps possible, afin de réduire de façon substantielle le risque de transmission du VIH. En effet, selon l'ONUSIDA, la fin de l'épidémie de VIH dans le monde serait possible si on parvenait à mettre en œuvre la cascade de soins idéale avec 90% de patients vivant avec le VIH identifiés, 90% des patients identifiés recevant un traitement ARV et 90% des patients traités maintenus dans les soins avec une suppression virologique durable (159).

J'ai déjà évoqué, dans les chapitres précédents, les difficultés à identifier les patients vivant avec le VIH-2, ainsi que la difficulté à proposer la bonne séquence d'initiation des régimes ARV disponibles en Afrique de l'Ouest, où l'accès aux inhibiteurs de l'intégrase (RAL et DTG) reste très limité (36,175,182). Toutefois, dans l'hypothèse où les outils de diagnostic seraient plus performants pour le VIH-2 et les régimes ARV les plus efficaces disponibles, il se poserait encore la question de la rétention des patients vivant avec le VIH-2 dans les soins. Ce d'autant plus qu'ils présentent des caractéristiques sociodémographiques, immunologiques et virologiques (âge avancé à l'initiation du traitement ARV, augmentation des CD4 faible et réduction de la charge virale plus lente sous traitement) particulières, qui les différencient du VIH-1 (118,120,158,189). Etudier la rétention dans les soins, implique également d'étudier la mortalité et la perte de vue des patients, qui sont les principaux facteurs réduisant la rétention dans les soins, comptant respectivement pour 40% et 56% (188,190).

Pour ce qui est de la mortalité, elle a longuement été étudiée chez les patients vivant avec le VIH-1 aussi bien dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées (190–192). Elle survient le plus souvent précocement (dans les six premiers mois) en Afrique subsaharienne où on enregistre entre 8% et 26% de mortalité précoce liée au VIH, tandis qu'elle oscille autour de 5% en Europe (190–192). Les principales raisons de cette mortalité précoce sont le diagnostic tardif, avec des patients se présentant le plus souvent au stade IV de la classification OMS, ou avec une immunodépression avancée (<50 CD4/mm³) (191,192). Ce diagnostic tardif est à l'origine d'affections opportunistes parmi lesquelles la tuberculose et le syndrome de restauration immunitaire, qui constituent la première cause de décès spécifiquement liée au VIH (190–192).

La notion de perdu de vue quant à elle reste plus difficile à mesurer, puisqu'elle est fonction de la définition adoptée et reste fortement liée à la mortalité (188,193,194). En effet, des études réalisées en Afrique subsaharienne rapportent qu'environ 40% des patients VIH-1 perdus de vue seraient en réalité des patients décédés mais non notifiés et 10% à 20% seraient des patients transférés ou déplacés à l'insu du système de santé (190,193,195,196). La notion de vrai perdu de vue, définissant les patients ni

décédés, ni transférés, n'a été véritablement rapportée qu'en Afrique du Sud où les patients pouvaient être retrouvés à partir de leurs identifiants uniques et leur statut vital vérifié à partir du numéro de sécurité sociale (188,195).

La rétention dans les soins est peu documentée chez les patients vivant avec le VIH-2, du fait de l'épidémiologie localisée de cette affection et de son histoire naturelle caractérisée par une faible progression clinique, immunologique et virologique. Outre le fait qu'ils se portent généralement bien, la plupart des patients vivant avec le VIH-2 était inéligible au traitement ARV selon les recommandations thérapeutiques de l'OMS avant 2015. Aujourd'hui, avec la modification des recommandations thérapeutiques, ouvrant la voie au traitement précoce et universel, tous les patients vivant avec le VIH-2 seront éligibles au traitement ARV (117). Cette situation va complexifier davantage la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 qui, en plus de disposer de moins d'options thérapeutiques que les patients vivant avec VIH-1, devront également initier plus précocement les seuls régimes ARV disponibles. Dans le contexte actuel, où les mutations de résistances aux IP et aux INTI sont de plus en plus fréquentes (84% aux INTI et 69% aux IP, après une médiane de quatre ans sous traitement ARV), et où l'émergence de résistances multiclassées est signalée dans la plupart des cohortes (38–41), la question de la rétention dans les soins prend une importance capitale.

5.2 Travail réalisé

Ainsi, pour explorer la rétention chez les patients vivant avec le VIH-2, nous avons fait le choix d'étudier les principaux corollaires de la rétention que sont la mortalité et les perdus de vue. Dans un premier temps nous avons envisagé de faire une revue de la littérature sur la mortalité et l'attrition chez les patients vivant avec le VIH-2. Les résultats de cette analyse ont fait l'objet d'une publication pour laquelle je suis le premier auteur, dans la revue *Current Opinion on HIV and AIDS* en 2016 (197).

A la suite de cette revue de la littérature dont les principaux résultats sont présentés dans la section 5.3, nous avons entrepris de documenter la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2 au sein de la cohorte leDEA et de rechercher les différents paramètres pouvant influencer la mortalité au sein de cette population. Cette notion avait également été explorée chez les patients vivant avec le VIH-1, pour lesquels de nombreux auteurs rapportaient l'effet de l'âge et du genre sur la mortalité (195,198–201) et l'attrition dans les programmes de prise en charge (202–204). De nombreuses hypothèses avaient alors été évoquées pour expliquer cette différence de mortalité entre les hommes et les femmes ou entre les différentes tranches d'âge, notamment des caractéristiques biologiques sous optimales à l'initiation du traitement ARV, telles qu'un faible taux d'hémoglobine (<7g/dl), un taux de CD4 bas (< 200 cellules/mm³) et une charge virale élevée (> 5log/mm³) (191,201,205,206).

Compte tenu de l'âge avancé des patients vivant avec le VIH-2 au diagnostic et à l'initiation du traitement ARV au sein de la cohorte leDEA, nous nous sommes proposés, en plus de décrire la mortalité et les perdus de vue, d'explorer l'effet de l'âge et du sexe ainsi que les mécanismes explicatifs des éventuelles différences observées, avant de finir par une analyse de la rétention dans les soins. Les résultats de ce travail que j'ai piloté, ont fait l'objet d'une communication affichée à la 8^e conférence de l'International AIDS society (IAS) à Vancouver en 2015, avant d'être publiés dans la revue *AIDS* en 2016 (207).

5.3 Principaux résultats

5.3.1 Revue de la littérature sur la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2

Au cours des dix dernières années, peu d'études ont exploré la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2. La mortalité pré thérapeutique a régressé chez les patients vivant avec le VIH-2, passant de 22,0 /100 [19,7-24,3] personnes années (pa) de 1986 à 1997 en Gambie (208), à 5,7/100 [4,2-7,6] pa entre 2003 et 2010 en Guinée Bissau (134). Cette baisse de la mortalité correspond à la phase de passage à échelle du traitement ARV en Afrique subsaharienne.

Les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement étaient le plus souvent des femmes, initiant le traitement ARV en médiane à 44 ans, le plus souvent avec un régime à base d'IP boosté (60-80%), avec des CD4 >200 cellules/mm³. On observe chez ces patients une mortalité relativement élevée surtout en Afrique (entre 5% et 7% après moins de deux ans de traitement ARV). Les données de mortalité restent rapportées de façon non standardisées chez les patients sous traitement, ce qui rend difficile la réalisation de méta analyse (Tableau 11).

Tableau 11: Description de la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2, rapportée dans les publications au cours des 10 dernières années

Auteur année	Pays Population	Age médian	Homme (%)	Taux CD4 initial	Durée de suivi (mois)	Régime ARV initié	Estimation de la mortalité	Survie à 12 mois
Ekouevi 2014 (182)	Revue systématique (17 études) VIH-2 (n=976)	44 [42-48]	NR	165 [138-203]	NR	NR	37 / 771 (4,8%)	NR
Drylewicz 2010 (35)	Afrique Ouest (5 pays) VIH-2 (n=270)	43 [36-50]	46%	148 [77-232]	11 [6-13]	A base d'IP (71%) (31% sous IP boosté)	3/270 (1%)	NR
Benard, 2011 (118)	Europe (6 pays) VIH-2 (n=170)	46 [39-52]	51%	191 [90-275]	20 [8-36]	A base d'IP (74%) (61% sous IP boosté) 3INTI (26%)	M12: 0/170 (0%)	NR
Tchounga 2015 (209)	Afrique Ouest (7 pays) VIH-2 (n=1825)	45 [38-52]	40%	185 [95-297]	28,8 [9,8-58,9]	A base d'IP (66%) 3NRTIs (9%) A base d'INNTI (14%)	M6: 4,1% [3,2-5,1] M12: 5,5% [4,4-6,5] M24: 7,7% [6,4-8,9]	NR
Peterson 2011 (210)	Gambie VIH-2 (n=51)	42 [32-48]	37%	140 [50-310]	20 [10-33]	PI-based regimen (88%) (100% sous IP boosté) 3 INTI (6%) A base d'INNTI (5%) A base d'IP (70%) (27% sous IP boosté) 3INTI (1%) A base d'INNTI (29%)	64,2 / 1000 PAO	96% (89-100)
Harries, 2010 (211)	Burkina-Faso VIH-2 (n=91)	44 [37-50]	39%	208 [103-459]	23 [8-34]		1,32 [0,80–2,17]	NR

ARV: antirétroviral; **IP:** Inhibiteur de protéase; **INTI:** Inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse; **INNTI:** Inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse; **NR:** Non rapporté; **PA:** personne/année.

5.3.2 Mortalité et rétention chez les patients vivant avec le VIH-2 dans la cohorte WADA-HIV-2 en Afrique de l'Ouest

Nous avons analysé les données de 1,825 patients vivant avec le VIH-2, recrutés de février 1997 à septembre 2014 dans cinq pays d'Afrique de l'Ouest. En médiane, les patients avaient 45 [38-52] ans et 185 [95-297] CD4/mm³ à l'initiation du traitement ARV. Ils avaient été suivis 28 mois [9,8 - 58,9] en médiane et 60% étaient de sexe féminin.

La mortalité au cours des 24 premiers mois était de 5,2/100 pa (intervalle de confiance (IC) à 95% [4,4 - 6,1]), et 469 (25,7%) patients étaient perdus de vue donnant une rétention de 66,6% (IC 95% [64,5% - 68,8%]) après 24 mois. Les facteurs associés à la mortalité et à la perte de vue chez les patients vivant avec le VIH-2 étaient le genre masculin (HR=1,9; CI 95% [1,4 - 2,8]), le taux de CD4 initial <100 cellules/mm³ (HR = 4,4 IC 95% [1,7 - 11,1]; ref ≥350 cell/mm³), le taux d'hémoglobine compris entre 7,5 g/dL et 10,0 g/dL (HR=2,4 IC 95% [1,3 - 4,4]; ref ≥ 12 g/dL); et un indice de masse corporelle <18 kg/m² (HR = 2,1 IC 95% [1,3 - 3,4]; ref = 18-25 kg/m²).

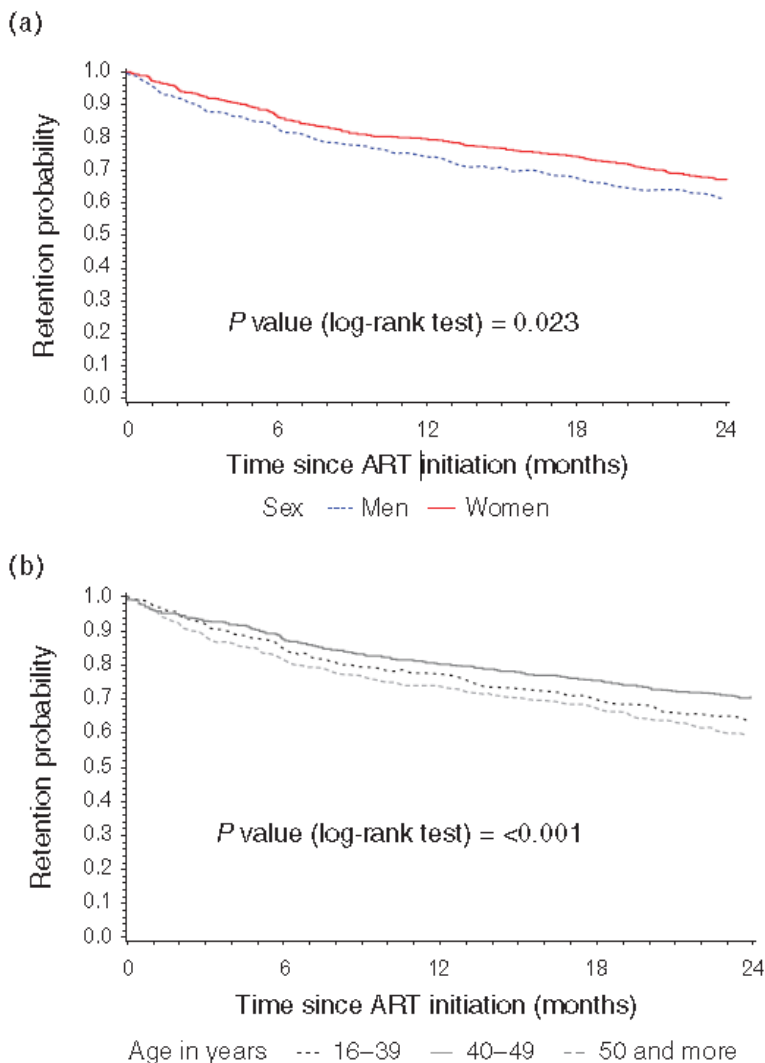


Figure 7: Probabilité de rétention en fonction du genre (a) et de l'âge (b) chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement en Afrique de l'Ouest

5.4 Leçons apprises

La prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 reste sous optimale dans les programmes de prise en charge de patients vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest et ceci s'illustre par trois principaux points :

- Il existe une mortalité élevée chez les patients vivant avec le VIH-2, sous traitement ou non. Si la mortalité pré thérapeutique a été fortement réduite avec le passage à échelle du traitement ARV, elle va davantage diminuer avec la mise en œuvre des recommandations 2015 de l'OMS sur le traitement universel. Quant à la mortalité sous traitement ARV, elle n'a pas beaucoup varié. Elle est aussi précoce (>30% les six premiers mois) que chez les patients vivant avec le VIH-1 et est associée à un mauvais état de santé (anémie, amaigrissement, forte immunodépression) à l'initiation du traitement. Ceci suggère que les patients vivant avec le VIH-2 devraient être dépistés et mis sous traitement ARV beaucoup plutôt afin de réduire la mortalité précoce comme cela a été démontré pour le VIH-1 (212–214).
- On note un nombre important de perdus de vue parmi les patients vivant avec le VIH-2, mais le lien entre ces perdus de vue et les caractéristiques cliniques à l'initiation du traitement laisse penser comme pour les VIH-1, que bon nombre de ces perdus de vue sont en fait des décès non notifiés. On peut alors penser que la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2 est sous-estimée et serait un peu plus importante que celle que nous avons rapportée dans nos résultats.
- La rétention dans les soins chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement n'est que de 66,6% après deux ans de suivi. Cela laisse présager que les programmes de prise en charge du VIH devront faire face à un nombre élevé de patients vivant avec le VIH-2, probablement en rupture de traitement ARV, avec un risque très élevé de développer des résistances virales.

En définitive, il est urgent pour les programmes nationaux de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, de renforcer leur capacité à maintenir les patients dans le système de soins. Ceci avec une attention particulière pour les patients vivant avec le VIH-2, qui seront bientôt plus nombreux à initier un traitement ARV, alors qu'ils ne disposent pas de seconde ligne de traitement en cas d'échec.

De nombreuses pistes de solutions ont été évoquées pour réduire la mortalité et les perdus de vue dans les soins, notamment l'intégration des services, l'amélioration du système de référence et de contre référence, le soutien nutritionnel, la recherche active des perdus de vue et le renforcement du système d'information sanitaire au sein des programmes. Il est évident que toutes ces solutions ne peuvent pas être implémentées dans tous les contextes et doivent reposer sur un système de santé performant.

Il revient alors à chaque programme de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, à partir des forces et des faiblesses de son propre système de santé, de choisir les interventions les plus coût-efficaces et de les mettre en œuvre pour réduire l'attrition des patients VIH en général et VIH-2 en particulier.

5.5 Perspectives

Nous avons exploré dans cette section la capacité des programmes de prise en charge à retenir les patients vivant avec le VIH-2 dans les soins afin d'éviter les ruptures de traitement et de réduire le risque d'apparition de mutations de résistances aux seules molécules disponibles pour le moment dans le contexte ouest africain.

De nombreux aspects de cette question restent toutefois inexplorés et s'inscrivent dans les perspectives de notre travail. Tout d'abord, nous avons mis en évidence une mortalité que nous considérons élevée au regard de la faible pathogénie de l'infection par le VIH-2. Nous admettons volontiers que cette mortalité soit précoce et liée à une initiation tardive du traitement ARV, mais nous envisageons de documenter les raisons d'hospitalisation et les causes de décès, afin de comprendre si la mortalité observée chez les patients vivant avec le VIH-2 est liée à des pathologies classant Sida ou à d'autres causes.

D'autre part, nous n'avons pas exploré l'observance au traitement qui est également un pilier essentiel de la suppression virologique et de l'apparition des mutations de résistances virales au traitement ARV. Dans leur description de la fréquence des mutations de résistance virale chez les patients ouest africains vivant avec le VIH-2, Charpentier et al., rapportaient que parmi les patients en échec virologique (charge virale > 50 copies/mm³), 81% avaient une concentration plasmatique adéquate du traitement ARV reçu, suggérant une bonne observance chez ces patients (38).

Cette réflexion était difficile à mener avec les données de la cohorte WADA-HIV-2, nous espérons pouvoir la conduire avec les données de l'essai ANRS 12294 FIT-2 qui documente avec précision les interruptions temporaires, les reprises et les arrêts définitifs du traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2.

Pour ce qui est de l'amélioration de la rétention dans les soins, nous nous sommes posé la question de l'acceptation d'initier le traitement ARV chez les patients VIH-2 non traités. Nous avons ainsi documenté dans le cadre d'un mémoire de Master 2 Santé Publique Internationale que j'ai encadré, les connaissances des patients sur leur infection, la compréhension qu'ils avaient du traitement et les raisons pour lesquels les patients non traités ne l'étaient pas encore. Cette étude réalisée sur un échantillon de 201 patients dont 68% sous traitement, nous a permis de comprendre qu'il y avait un manque d'information chez les patients et surtout la conviction qu'ils n'avaient pas besoin de traitement du fait de leur bon état de santé (215). Nous comptons approfondir cette analyse à travers des études qualitatives auprès des patients ayant refusé le traitement dans le cadre de l'essai ANRS 12294 FIT-2. Nous réaliserons également des enquêtes auprès du personnel soignant des différents sites de prise en charge, afin d'explorer la compréhension et les représentations des soignants concernant le VIH-2. Ces études spécifiques permettront de proposer les meilleures stratégies d'accompagnement thérapeutique pour les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV.

5.6 Publications dans cette thématique

- Revue de la littérature sur la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-2

Mortality and survival patterns of people living with HIV-2

Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F.
. Curr Opin HIV AIDS. 2016 May 31. [Epub ahead of print]

- Analyse de la mortalité et de ses déterminants chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest

Effect of sex and age on outcomes among HIV-2-infected patients starting antiretroviral therapy in West Africa: a multicenter cohort study

Tchounga BK, Hønge BL, Eholie SP, Coffie PA, Jespersen S, Wejse C, et al
AIDS 2016 Aug 17. [Epub ahead of print]



Mortality and survival patterns of people living with HIV-2

Boris Tchounga^{a,b}, Didier K. Ekouevi^{a,b,c}, Eric Balestre^a, and François Dabis^a

Purpose of review

People living with HIV-2 infected usually initiate antiretroviral therapy (ART) at an advanced period in the course of their infection after a long asymptomatic period characterized by high CD4 cell count and thus at a relatively advanced age. In the new international context of early and universal ART initiation, the aim was to review survival patterns among HIV-2 infected patients, either on ART or not.

Recent findings

Very few reports were published on mortality in people living with HIV-2 during the last 5 years. People living with HIV-2 experience high mortality rates although lower than people living with HIV-1 before ART initiation. They seem to survive longer regardless of the conditions of ART use. Mortality is associated with late presentation, male sex, CD4 cell count less than 500 cell/ μ l, high plasma viral load, hemoglobin rate less than 8 g/dl and body mass index less than 18 kg/m².

Summary

People living with HIV-2 initiate ART later than HIV-1 and HIV duals, resulting in higher disease progression and mortality rate. The clinical management of HIV-2 infected patients should now include early diagnosis and treatment initiation as per international guidelines. Further research needs to explore the 'what to start' question and document specific causes of death in people living with HIV-2 and enrolled in care in Africa.

Keywords

antiretroviral therapy, HIV-2, mortality, survival

INTRODUCTION

Human immune deficiency virus type 2 (HIV-2) is endemic in West Africa and has spread elsewhere in countries with historical and socioeconomic ties to this region [1,2]. In West Africa, HIV-2 infection accounts for 10–20% of all HIV infections, with a significant proportion of coinfections with both HIV-1 and HIV-2 [3,4]. In the last decade, many studies reported a consistent decline in the prevalence of HIV-2 infection in West Africa, especially in The Gambia and Guinea-Bissau but the reasons of these epidemiological changes remain unclear [5,6]. However, new HIV-2 infections are still diagnosed.

Cohorts of people living with HIV-2 are less common worldwide than for those living with HIV-1 [3,7]. Clinically, people living with HIV-2 experience a longer asymptomatic latency period and a slower disease progression than those infected with HIV-1 [8]. In addition, their biological progression is characterized by a slower T lymphocyte CD4 (CD4) depletion [9,10] and a lower plasma viral load compared with HIV-1 [11,12]. However, HIV-2-infected patients can develop AIDS disease [13,14]

and death [15,16], if they do not receive any antiretroviral therapy (ART).

The consolidated 2013 World Health Organization (WHO) guidelines recommended to initiate ART among HIV-2-infected patients with either three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) or two NRTIs and one protease inhibitor [17]. However, the application of these guidelines could lead to the unavailability of effective second-line agents in areas with limited access to ART, as phenotypic cross-resistance with protease inhibitors

^aUniversité de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health, ^bProgramme PACCI, site de recherche ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire and ^cDépartement de Santé Publique, Université de Lomé, Lomé-Togo

Correspondence to Professor François Dabis, MD, PhD, Centre de Recherche INSERM U1219, Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED), Université de Bordeaux, ISPED, CS61292, 33076 Bordeaux Cedex, France. Tel: +33 0 5 57 57 14 36; e-mail: Francois.Dabis@u-bordeaux.fr

Curr Opin HIV AIDS 2016, 11:000–000

DOI:10.1097/COH.0000000000000299

KEY POINTS

- Before ART initiation, people living with HIV-2 and more than 500 CD4 cells/mm³ survive longer than HIV-1 and HIV1+2 dually infected patients.
- People living with HIV-2 on ART experience high mortality, although lower than compared with HIV-1 individuals owing mostly but not entirely to the age difference at ART initiation.
- Data on mortality among people living with HIV-2 remain scarce, emphasizing the need for more collaborative works to estimate the survival and mortality patterns among people living with HIV-2.

as well as NRTIs is a significant issue for HIV-2 [18,19]. More recently, the 2015 WHO guidelines recommended ART initiation in all people living with HIV, including those infected with HIV-2, regardless of CD4 cell count or clinical disease progression [20]. The general aim of these guidelines was to reduce HIV transmission and improve survival, as both benefits of early ART initiation have now been clearly demonstrated [21]. However, the strict implementation of these recommendations could be challenging, as people living with HIV-2 usually present with high CD4 cell counts for a long period. Furthermore, the full impact evaluation of such guidelines will have to rely on the measurement of disease-free survival or its counter-measures, loss to follow up and mortality. This review aims to report on the mortality rates, survival patterns and their sociodemographic, clinical and biological predictors among people living with HIV-2 infected either with ART or not.

SEARCH STRATEGY AND SELECTION CRITERIA

Considering the limited number of publications on the epidemiology of HIV-2 infection, we have not restricted the period of the review.

Eligibility criteria

All studies, regardless of design, place or language restrictions, were considered if they met the following three selection criteria: data on HIV-2-infected patients clearly disaggregated, data on mortality (death or survival) and 3) abstract, article and oral or poster presentation available. We included all studies reporting treatment outcomes, mortality or survival among HIV-2 only and HIV-1/HIV-2 dually infected patients. We excluded case series with less than five patients.

Search strategy and study selection

We developed a sensitive search strategy that combined terms for HIV-2 and mortality.

("hiv-2"[MeSH Terms] OR "hiv-2"[All Fields] OR "hiv 2"[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]).

Searches were conducted in the following databases: *MEDLINE* via *PubMed* and *EMBASE*. Additional articles were identified from references cited in published papers. We also searched the abstracts available from International AIDS Society conferences, Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections and International Conferences for AIDS in Africa in the preceding 12 months. Searches were completed up to December 2015.

Outcome measures and data analysis

The outcomes of interest were mortality and survival estimates at different time points. We also looked for factors associated with mortality or survival. We described each relevant study, and analyzed the outcomes reported in each study. When possible, we used the reported data to compute 95% confidence intervals (CIs) for mortality estimates.

MORTALITY ESTIMATES IN PEOPLE LIVING WITH HIV-2

Mortality before antiretroviral therapy initiation

It is often stated that about 80% of people living with HIV-2 behave like HIV-1 long-term nonprogressors and elite controllers, keeping high CD4 cell count (≥ 500 cells/mm³) and low or undetectable viral load (≤ 100 copies/ml) for up to 5–10 years [22,23]. Several reports on pre-ART mortality among people living with HIV-2 were available, primarily from West Africa, with most data available from The Gambia [24–26] and Guinea-Bissau [16,27–29] with overlapped populations over the time. None of these reports was published during the last 12 months (Table 1) [25–29,30[¶]]. There was only one systematic review, published in 2014 and analyzing data on mortality according to HIV type [30[¶]]. The main conclusion drawn from these articles is that compared with people living with HIV-1, those living with HIV-2 and followed in the same settings have a lower crude mortality rate [35.3 (CI: 32.0–38.7) versus 22.0 (CI: 19.7–24.3) per 100 person-year, respectively, after 10 years of follow-up], and survived longer (3.2 years in median versus 1.8 years; log rank test $P = 0.0006$) [25,27,30[¶]]. In The Gambia, 666 individuals infected with HIV-2 and 746 with

Table 1. Mortality among antiretroviral therapy-naive people living with HIV-2

Author year	Period country	Population size	Median age years (IQR)	Women (%)	Initial CD4 median (IQR)	Number of deaths	Mortality rate /100 PY	Mortality hazard ratio	Survival probability
Van Der Loeff 2002 [25]	1986–1997 The Gambia	666 HIV-2	35 (16–70)	60%	325 (130–590)	342 (51.4%)	22.0 (19.7–24.3)	0.5 [(0.28–0.88)]	57.2%
		746 HIV-1	30 (15–68)	46%	210 (70–401)	423 (56.7%)	35.3 (32.0–38.7)	Ref	48.0%
		107 HIV-dual	32 (19–72)	55%	230 (110–510)	63 (58.9%)	41.7 (31.4–52.0)	1.27 [0.51–3.7]	40.3%
Togun T 2011 [26]	2004–2009 The Gambia	103 HIV-2	–NA	NA	NA	15 (14.6%)	21.9 [18.3–26.2]	0.73 [0.4–1.2]	NA
		647 HIV-1	–NA	NA	NA	96 (14.8%)		Ref	NA
		40 HIV-dual	–NA	NA	NA	7 (17.5%)		1.07 [0.5–2.3]	NA
Van Der Loeff 2010 [27]	1991–2009 Guinea-Bissau	133 HIV-2	47 (36–60)	68%	25 (18–32) ^a	66 (50%)	4.5 (3.6, 5.8)	1.9 (1.3, 2.8)	NA
		158 HIV-neg	49 (38–62)	73%	NA	49 (31%)	2.1 (1.6, 2.9)	Ref	NA
Tienen C 2011 [28]	1989–2009 Guinea-Bissau	285 HIV-2	44 (34–58)	64%	NA	111 (39%)	4.1 [3.4–5.0]	2.6 [2.1–3.2]	NA
		117 HIV-1	31 (25–42)	55%	NA	43 (40%)	9.6 (7.1–12.9)	7.3 [5.3–10.0]	NA
		53 HIV-dual	47 (35–60)	86%	NA	24 (45%)	8.8 (4.3–7.9)	6.6 [4.4–9.9]	NA
		4,797 HIV-neg	25 (20–43)	58%	NA	783 (16%)	1.6 (5.9–13.1)	Ref	NA
Gourlay A 2012 [29]	2003–2010 Guinea-Bissau	146 HIV-2	56 Sd = 15	68%	31 (26–38) ^a	44 (30%)	5.7 (4.2–7.6)	1.9 (1.2–3.1)	NA
		197 HIV-neg	53 Sd = 18	73%	40 (36–46) ^a	28 (14%)	2.5 (1.7–3.6)	Ref	NA
Prince PD 2014 [30*]	The Gambia, Guinea-Bissau	1949 HIV-2	–NA	NA	NA	666 (34%)	NA	Ref	NA
		1270 HIV-1	–NA	NA	NA	586 (46%)	NA	1.9 (1.4–2.4)	NA

HIV-dual, HIV-1 and HIV-2 dually reactive individuals; HIV-neg, HIV-negative individuals; NA, not available; PY, person-years of observation; Ref, reference value; Sd, standard deviation.
^aCD4 cell count expressed in %.

HIV-1 were followed up from May 1986 to December 1997; the survival rates were 66.1, 57.2 and 40.0% at 1, 2 and 5 years, respectively, among people living with HIV-2 higher than the 58.4, 48.0 and 29.4% figures documented in people living with HIV-1 [25]. More recently, in 2011, the same trends were reported in a rural community of Bissau: the mortality rate was estimated at 4.1 (3.4–5.0) per 100 person-years among the 285 people living with HIV-2 versus 9.6 (7.1–12.9) among 117 people living with HIV-1, whereas it was as low as 1.6 (1.5–1.8) among 4797 HIV-negative individuals [28]. Another study from The Gambia in 2011 reported no difference in terms of mortality according to HIV type when adjusted on CD4 cell count strata (≤ 100 versus >100 cells/mm³). This is consistent with a previous report in 2002 suggesting that in the same setting, the lower pre-ART mortality risk in people living with HIV-2 compared with HIV-1 was no longer observed when the CD4 cell count decreased below 500 cells/mm³ [25].

Thus, without ART, people living with HIV-2 experience moderately higher mortality than HIV-negative individuals and survive longer than people living with HIV-1 when their CD4 cell counts are high (>500 cells/mm³). On the basis of these findings, the question of when to start ART in people living with HIV-2 with high CD4 cell count could be discussed.

Mortality of people living with HIV-2 receiving antiretroviral therapy

Mortality and loss to follow up are the most important outcomes to evaluate the impact of ART in sub-Saharan Africa settings. With the rapid scaling up of ART, mortality has been widely explored in HIV-1-infected patients receiving ART [31–33] but not so much in the context of HIV-2 infection. Indeed, some articles have described immune recovery and viral suppression [34^a,35], but just a few of them described mortality and survival patterns of cohorts so far [36,37^a,38,39] (Table 2) [34^a,35,36,37^a,38,39].

Considering the difference in pathogenicity between HIV-1 and HIV-2, a lower mortality rate could be expected in people living with HIV-2 on ART compared with those living with HIV-1. In Europe, the ACHIE₂VE collaboration, which is a pooled dataset of seven cohorts, has reported vital status information on 170 people living with HIV-2 among which 44 (26%) received a triple NRTI regimen and 126 (74%) a protease inhibitor boosted by ritonavir (protease inhibitor/r)-based regimen [36]. None of these 170 patients receiving the two WHO recommended HIV-2 treatment options died during the first 12 months of treatment. A previous report

from the ANRS CO5 HIV-2 Cohort followed up in France and included in the ACHIE₂VE collaboration had indicated that the initial CD4 cell count level was a predictor of survival. Thus, patients initiating ART with a median CD4 cell count of 136 cells/ml showed a median CD4 cell increase of 41 cells/ml at month 12, and five (8.1%) deaths were reported after 21 months of follow-up [40]. Another report in the same cohort but focusing only on patients starting a lopinavir/r-based ART regimen for a median duration of 105 weeks [interquartile range (IQR) (39–132)] reported two deaths among 18 patients classified stage A of the center for disease control (CDC) classification [41]. These results obtained in the European context with wide ART availability and use indicate that when treated with recommended ART regimens, people living with HIV-2 have a lower immune recovery than HIV-1 patients and a low overall mortality.

An analysis was recently conducted among people living with HIV-2 followed up in the cohort collaboration of the international epidemiologic database to evaluate AIDS in West Africa (IeDEA-WA) [37^a]. This data set consisted of 5193 people living with HIV-2 or with both HIV-1 and HIV-2, followed up in seven countries (Benin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Guinea-Bissau, Mali, Senegal and Togo). Among the 1825 HIV-2 monoinfected patients who initiated ART between February 1997 and September 2014 and were followed up till December 2014, the median CD4 cell count at ART initiation was 263/mm³ [IQR (159–429)]. The estimated risks of death after 6, 12 and 24 months on ART were 4.1 (CI: 3.2–5.1), 5.5% (CI: 4.4–6.5) and 7.7% (CI: 6.4–8.9), respectively [37^a]. In addition, patients lost to follow up were censored after their last contact and the estimated risks of loss to follow up after 6, 12 and 24 months on ART were 10.9% (CI: 9.4–12.3), 16.7% (CI: 14.9–18.4) and 25.7% (CI: 23.7–27.7), respectively [37^a].

Another cohort from The Gambia has included 51 HIV-2 and 308 HIV-1 ART-treated individuals with a median follow-up duration of 20.3 months (IQR: 10.0–33.0) and 12.1 months (IQR: 4.9–30.1), respectively. The crude mortality rate while on ART was significantly lower in HIV-2-infected patients compared with the HIV-1 ones (64.2 versus 120.9 per 1000 person years; $P=0.05$). The survival probability was 96.0% at 12 months, 89.1% at 24 months and 79.5% at 36 months for people living with HIV-2 on ART, whereas it was 79.7, 72.0 and 72.0 at the same time points for people living with HIV-1 [38].

In an urban district hospital in Burkina-Faso, Harries *et al.* [39] investigated mortality among 4255 people living with HIV who initiated ART and were followed up for a median of 22.6 months

Table 2. Mortality and survival among people living with HIV-2 on antiretroviral therapy

Study author, year	Country population size	Median age	Men (%)	Baseline CD4 cell count	Follow-up duration on (months)	ART regimens	Estimate of mortality	Survival month 12
Ekouevi 2014 [34 ^a]	Systematic review (17 studies) HIV-2 (n = 976)	44 (42–48)	NR	165 (138–203)	NR	NR	37 / 771 (4.8%)	NR
Drylewicz 2010 [35]	West Africa (5 countries) HIV-2 (n = 270)	43 (36–50)	46%	148 (77–232)	11 [(6–13)	PI-based regimen (71%) (31% on boosted PI)	3/270 (1%)	NR
Benard, 2011 [36]	Europe (6 countries) HIV-2 (n = 170)	46 (39–52)	51%	191 (90–275)	20 (8–36)	PI-based regimen (74%) (61% on boosted PI) 3 NRTIs (26%)	Month 12: 0/170 (0%)	NR
Tchounga 2015 [37 ^a]	West Africa (7 countries) HIV-2 (n = 1825)	45 (38–52)	40%	185 (95–297)	28.8 (9.8–58.9)	PI-based regimen (66%) 3 NRTIs (9%) NNRTIs-based (14%)	Month 6: 4.1% (3.2–5.1) month 12: 5.5% (4.4–6.5) month 24: 7.7% (6.4–8.9)	NR
Peterson 2011 [38]	The Gambia HIV-2 (n = 51)	42 (32–48)	37%	140 (50–310)	20 (10–33)	PI-based regimen (88%) (100% on boosted PI) 3 NRTIs (6%) NNRTI-based (5%)	64.2 / 1000 pyo	96% (89–100)
Harries, 2010 [39]	Burkina-Faso HIV-2 (n = 91)	44 (37–50)	39%	208 (103–459)	23 (8–34)	PI-based regimen (70%) (27% on boosted PI) 3 NRTIs (1%) NNRTI-based (29%)	1.32 (0.80–2.17) ^a	NR

ART, antiretroviral therapy; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; NR, not reported; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors; pyo, person-year of observation.
^aEstimate risk of mortality.

(IQR: 7.7–39.4). In this population, after a median follow-up on ART of 23 months (IQR: 8–34), the mortality hazard ratios were 1.41 (CI: 0.83–2.41) and 1.32 (CI: 0.80–2.17) for patients living with HIV-1 and those living with HIV-2, respectively, with no statistical significance. The possible explanation could be the administration of inappropriate ART regimen, and the relatively small number of people living with HIV-2 in the cohort, leading to a lack of statistical power [39].

Factors associated with mortality among people living with HIV-2

As in the general population, the advanced age at diagnosis and at treatment initiation plays an important role in the mortality of people living with HIV-2, either on ART or ART-naive. Many studies including a meta-analysis on pre-ART HIV-2-infected individuals identified being age at least 45 years as the main explanatory factor for mortality among HIV-2-infected individuals [25,28,30^{*}]. This effect of an older age seems to be not specific to HIV-2-infected individuals, as similar but higher mortality rates have also been reported in older HIV-1-infected patients. In addition, older age has been shown to be associated with clinical progression to AIDS among ART-naive HIV-2-infected individuals, emphasizing the importance of early diagnosis and treatment initiation [13]. Low CD4 cell count and high plasma viral load are also associated with disease progression and mortality among HIV-2-infected patient [13,27,29], and are usually worse in HIV-2-infected men than women, explaining a part of the sex difference observed in mortality [25,30^{*}]. Regarding people living with HIV-2 on ART, the IeDEA West Africa collaboration identified male sex [adjusted hazard ratio (aHR): 1.9; CI: 1.4–2.8; $P < 0.001$], age above or equal to 50 years (aHR: 1.44; CI: 0.9–2.1), CD4 cell count at ART initiation less than 200 cells/mm³ (aHR: 3.3; CI: 1.3–7.8), body mass index less than 18 kg/m² [aHR = 2.1; 95% CI (1.2–3.4), P -value = 0.005] and hemoglobin rate less than 10 g/dl [aHR 2.4; 95% CI (1.3–4.4); P -value = 0.005] as factors associated with higher mortality ($P = 0.001$) [37^{*}]. In The Gambia, Peterson *et al.* [38] identified CD4 cell count less than 50 per μ l (aHR = 2.3; CI: 1.2–4.5 $P = 0.02$), hemoglobin level less than 8.0 g/dl (aHR: 6.2; CI: 2.8–13.8; $P < 0.001$), weight less than 45 kg (aHR: 3.9; CI: 1.8–8.2; $P < 0.001$) and male sex (aHR: 4.9; CI: 2.5–10.8; $P < 0.001$) as factors associated with mortality among people living with HIV-2 and receiving ART. Finally, mortality in people living with HIV-2 either ART naive and on ART seems to be associated with the same factors than in HIV-1

mortality, including age, sex, clinical and laboratory baseline characteristics [38,39,42,43]. However, the role of immune activation in the mortality and sex difference among HIV-2-infected individuals remains unclear and further investigations are needed [44].

Reliability of mortality estimates among people living with HIV-2 on antiretroviral therapy

Data on mortality and survival among people living with HIV-2 remain limited in size and quality. When available, they are usually presented as crude mortality rates [34^{*},35,36,40], and very few are using the most appropriate statistical methods [25,39]. Most of the cohorts lacked power to detect any statistical difference when investigating factors associated with mortality and some of them lumped together HIV-2 and HIV-1 + HIV-2 dually reactive patients. The few studies including people living with HIV-2 on ART with survival analyses did not describe high early mortality figures as observed in HIV-1-infected patients [45]. In the report of the IeDEA West Africa collaboration, the largest ever for ART-treated people living with HIV-2, mortality seems underestimated because of the high number of patients lost to follow as already described in HIV-1 patients in the West Africa region [46]. No cohort of HIV-2-infected patients reported having implemented an active search in case of loss to follow up as often done for HIV-1 patients [47]. Finally, the causes of death have not been usually reported in the studies we reviewed, and the all-cause mortality is probably insufficient to provide an insight of what could be an HIV-2-specific mortality pattern.

CONCLUSION

Despite the low disease progression, the rate of death for people living with HIV-2 receiving ART is elevated, especially for those enrolled and followed in the West African context. Thus, it cannot be considered very different from what is known for patients infected with HIV-1 or dual infection and living in the same environment. One of the reasons explaining the high rate of mortality among people living with HIV-2 is the late presentation, characterized by the older age at ART initiation (8–10 years difference between HIV-2 and HIV-1) with low CD4 cell count and high plasma viral load [34^{*},38,39]. Other reasons that need to be further investigated are poor adherence and more importantly the use of ineffective ART regimens against HIV-2 either by inaccurate diagnosis or noncompliance with guidelines.

There is a need to better document the causes of death among people living with HIV-2 and to explore further treatment adherence and viral resistance on ART. The low mortality hypothesis often formulated for HIV-2 patients seems to hold in the pre-ART era but not beyond, because of a combination of factors. Now that the when to start question has been normalized irrespective of the HIV type [20], the question of what to start remains for HIV-2 patients [34[¶]] and is likely to be the last frontier to improve their prognosis.

Acknowledgements

The authors thank the IeDEA West Africa investigators and the members of the IeDEA West Africa HIV-2 Working Group for their continuous support and interest.

Financial support and sponsorship

B.T. is supported by a grant of the French National Agency for Research on AIDS and hepatitis ANRS for his PhD program (grant ANRS 12294-B78).

The IeDEA West Africa Collaboration is funded by (the US National Cancer Institute (NCI); the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) as part of IeDEA (grant 5U01AI069919).

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. O'Brien TR, George JR, Epstein JS, *et al.* Factsheet HIV Type 2 [Internet]. Atlanta: CDC & FDA; 1992; (Factsheet). Available from: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0038078/m0038078.asp>. [Accessed on 17 September 17]
2. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 52:780–787.
3. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, *et al.* Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8:e66135.
4. Gottlieb GS, Eholié S-P, Nkengasong JN, *et al.* A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS* 2008; 22:2069–2072.
5. da Silva ZJ, Oliveira I, Andersen A, *et al.* Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing? *AIDS* 2008; 22:1195–1202.
6. van der Loeff MFS, Awasana AA, Sarge-Njie R, *et al.* Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1322–1328.
7. Damond F, Benard A, Ruelle J, *et al.* Quality Control Assessment of Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Viral Load Quantification Assays: Results from an International Collaboration on HIV-2 Infection in 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2088–2091.
8. Marlink R, Kanki P, Thior I, *et al.* Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994; 265:1587–1590.
9. Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, *et al.* The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ* 2004; 82:462–469.

10. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, *et al.* Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS Lond Engl* 2008; 22:457–468.
11. Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, *et al.* Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection. *J Hum Virol* 1998; 1:457–468.
12. MacNeil A, Sarr AD, Sankalé J-L, *et al.* Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol* 2007; 81:5325–5330.
13. Matheron S, Pueyo S, Damond F, *et al.* Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS Lond Engl* 2003; 17:2593–2601.
14. Martinez-Steele E, Awasana AA, Corrah T, *et al.* Is HIV-2-induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. *AIDS Lond Engl* 2007; 21:317–324.
15. Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, *et al.* Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa. *Lancet Lond Engl* 1989; 1:827–831.
16. Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, *et al.* 9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa. *Lancet Lond Engl* 1997; 349:911–914.
17. WHO. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO; 2013; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>. [Accessed 10 August 2013]
18. Charpentier C, Camacho R, Ruelle J, *et al.* HIV-2EU: supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 56:1654–1658.
19. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, *et al.* Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS Lond Engl* 2014; 28:1161–1169.
20. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on preexposure prophylaxis for HIV [Internet]. Genève: World Health Organization; 2015; 78. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>. [Accessed 21 Oct 2015]
21. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, *et al.* Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc [Internet]* 2016; 19; Available from: <http://www.jia-society.org/index.php/jias/article/view/20504>.
22. Menéndez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Res* 2014; 102:70–86.
23. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, *et al.* Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS Lond Engl* 2011; 25:865–867.
24. Whittle H, Morris J, Todd J, *et al.* HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. *AIDS Lond Engl* 1994; 8:1617–1620.
25. Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, *et al.* Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in The Gambia. *AIDS Lond Engl* 2002; 16:1775–1783.
26. Togun T, Peterson I, Jaffar S, *et al.* Pretreatment mortality and loss-to-follow-up in HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients eligible for antiretroviral therapy in The Gambia, West Africa. *AIDS Res Ther* 2011; 8:24.
27. van der Loeff MF, Larke N, Kaye S, *et al.* Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. *Retrovirology* 2010; 7:46.
28. van Tienen C, Schim van der Loeff M, Peterson I, *et al.* HTLV-1 and HIV-2 infection are associated with increased mortality in a rural West African community. *PLoS One* 2011; 6:e29026.
29. Gourlay AJ, van Tienen C, Dave SS, *et al.* Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2012; 16:e337–e343.
30. Prince PD, Matser A, van Tienen C, *et al.* Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2014; 28:549–558.

A systematic review and meta-analysis exploring the differences in mortality and survival patterns in people living with HIV-2 compared with HIV-1 and dual.

31. Dabis F, Balestre E, Braitstein P, *et al.* Cohort Profile: Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC): international collaboration of treatment cohorts. *Int J Epidemiol* 2005; 34:979–986.
32. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, *et al.* Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003; 8:385–393.
33. Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, *et al.* Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS Lond Engl* 2004; 18:887–895.
34. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, *et al.* Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014; 14:461.

A systematic review on treatment outcomes including immunologic and virologic response, mortality and loss to follow up among people living with HIV-2. This article summarizes what has been published in terms of treatment response during the last 15 years and emphasizes the need for more accurate data on survival and mortality in this population.

35. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, *et al.* First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the leDEA West Africa collaboration. *AIDS Lond Engl* 2010; 24:1043–1050.
36. Benard A, van Sighem A, Taieb A, *et al.* Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 52:1257–1266.
37. Tchounga BK, Coffie Ahuatchi P, Balestre E, *et al.* Effect of gender and age on mortality and retention among HIV-2-infected individuals starting antiretroviral therapy in West Africa: a multicentre cohort study. Vancouver, Canada: the 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2015) [Internet]; 2015; Available from: <http://www.abstract-archive.org/Abstract/Share/70007>. [Accessed 2016 Apr 4]
- An analysis on mortality and loss to follow up among people living with HIV-2 and followed up in seven West African countries. It investigates factors associated with mortality, especially age and sex. This article reports that the mortality among people living with HIV-2 is as high as with HIV-1 despite the different patterns of disease progression between the two infections.
38. Peterson I, Togun O, de Silva T, *et al.* Mortality and immunovirological outcomes on antiretroviral therapy in HIV-1 and HIV-2-infected individuals in The Gambia. *AIDS Lond Engl* 2011; 25:2167–2175.
39. Harries K, Zachariah R, Manzi M, *et al.* Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104:154–161.
40. Matheron S, Damond F, Benard A, *et al.* CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS Lond Engl* 2006; 20:459–462.
41. Bénard A, Damond F, Campa P, *et al.* Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl* 2009; 23:1171–1173.
42. Jespersen S, Hønge BL, Esbjörnsson J, *et al.* Differential effects of sex in a West African cohort of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dually infected patients: men are worse off. *Trop Med Int Health TM IH* 2016; 21:253–262.
43. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, *et al.* Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS Med* 2012; 9:e1001304.
44. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, *et al.* Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol* 2013; 23:221–240.
45. Boule A, Schomaker M, May MT, *et al.* Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med* 2014; 11:e1001718.
46. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, *et al.* Cohort profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (leDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1256–1264.
47. Tran DA, Ngo AD, Shakeshaft A, *et al.* Trends in and determinants of loss to follow up and early mortality in a rapid expansion of the antiretroviral treatment program in Vietnam: findings from 13 outpatient clinics. *PLoS One* 2013; 8:e73181.

Effect of sex and age on outcomes among HIV-2-infected patients starting antiretroviral therapy in West Africa

**Boris K. Tchounga^{a,b,c}, Bo L. Hønge^{d,e,f}, Serge P. Eholie^{a,b,c,g},
Patrick A. Coffie^{a,g}, Sanne Jespersen^{d,e}, Christian Wejse^{d,e},
François Dabis^{a,b}, Gottlieb S. Geoffrey^h, Didier K. Ekouevi^{a,b,c,i}
for the leDEA West Africa collaboration***

Objectives: HIV-2-infected individuals usually initiate antiretroviral therapy (ART) at an advanced age compared with HIV-1 patients, with a potential impact on treatment outcomes. This study aimed to investigate the effect of sex and age on mortality and loss to follow-up (LTFU) among HIV-2-infected individuals initiating ART.

Methods: Analyses were conducted using the database of the International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS's collaboration in West Africa. LTFU was considered if the interval between the last visit and the closing date for this analysis was more than 180 days. Probability of death and LTFU were estimated with Kaplan–Meier methods. A Cox regression model was used to identify factors associated with death and LTFU over the first 24 months on ART.

Results: A total of 1825 HIV-2-infected individuals, including 60% women were considered for this analysis. The median age, baseline CD4⁺ cell count, and follow-up duration were 45 years [interquartile range (IQR; 38–52)], 185 cells/ μ l [IQR (95–297)], and 28.8 months [IQR (9.8–58.9)], respectively. Over the first 24 months, the mortality rate was 5.2/100 person-years of observation [95% confidence interval (CI; 4.4–6.1)] and 469 (25.7%) were LTFU. Male sex [hazard ratio (HR) = 1.9; 95% CI (1.4; 2.8)], baseline CD4⁺ cell count less than 100 cell/ μ l [HR = 4.4 95% CI (1.7; 11.1); ref at least 350 cell/ μ l], haemoglobin 7.5–10 g/dl [HR = 2.4 95% CI (1.3; 4.4); ref at least 12 g/dl], and BMI less than 18 kg/m² [HR = 2.1 95% CI (1.3; 3.4); ref = 18–25 kg/m²] were associated with higher mortality over the first 24 months. Similar associations were found for LTFU.

Conclusion: Mortality and LTFU are high among ART-receiving HIV-2-infected individuals and higher in men than in women. There is a critical need to further determine the causes of poor retention and implement sex-specific solutions that improve outcomes in HIV-2 ART programmes.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2016, **30**:000–000

Keywords: antiretroviral therapy, HIV-2, loss to follow-up, mortality, sex, West Africa

^aUniversité. Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, Bordeaux, ^bINSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, Bordeaux, France, ^cProgramme PACCI, site de recherche ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire, ^dBandim Health Project, INDEPTH Network, Bissau, Guinea-Bissau, ^eDepartment of Infectious Diseases, ^fDepartment of Clinical Immunology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, ^gService des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, ^hDepartments of Medicine & Global Health, University of Washington, Seattle, Washington, USA, and ⁱDépartement des Sciences Fondamentales et Santé Publique, Université de Lomé, Lomé, Togo.

Correspondence to Boris K. Tchounga, MD, MPH, Université de Bordeaux INSERM U1219, Bordeaux, France; PACCI Research Center, Treichville Teaching Hospital, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire.

Tel: +225 48 14 55 28; e-mail: boris.tchounga@yahoo.fr

* See supplemental information for the list of the leDEA West Africa collaboration members, <http://links.lww.com/QAD/A970>.

Received: 5 March 2016; revised: 30 July 2016; accepted: 3 August 2016.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001232

Introduction

HIV-2 infection is mainly localized in West Africa, with a limited spread to other parts of the world [1]. People infected with HIV-2 experience a longer asymptomatic phase, a slower immunologic progression, and a lower virologic replication compared with those infected with HIV-1 [2–4]. Because of the intrinsic resistance of HIV-2 to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), treatment options in resource-limited settings for HIV-2-infected individuals are limited and this may affect treatment sequencing in case of failure and long-term outcomes of these patients [5–7].

Similar to HIV-1 infection, more women than men are infected with HIV-2 [8–10], with a significantly advanced age at diagnosis and antiretroviral therapy (ART) initiation among HIV-2-infected individuals compared with HIV-1 [11]. In resource-limited settings, higher mortality [12–14] and loss to follow-up (LTFU) rates have been reported in men than in women among HIV-1-infected individuals [9,15–17], as well as an association between LTFU and mortality [18]. Many possible explanations such as baseline characteristics [19,20], late presentation (79% of HIV-1-infected individuals initiating ART with CD4⁺ cell count <200/ μ l), high viral load (>5 log), and suboptimal immunologic response [14,21] have been suggested, but the underlying causes of these findings remain poorly understood.

The relationship between ART outcomes and sex, as well as age have been well described among HIV-1-infected individuals in resource-limited settings, but very poorly studied in HIV-2-infected individuals because of lack of power related to a limited sample size of HIV-2 cohorts in each country. Considering the different disease pattern of HIV-2 infection compared with HIV-1, we evaluated mortality, LTFU, and associated determinants among ART-receiving HIV-2-infected individuals.

Methods

Study design, site, and population

This analysis was conducted among patients in the International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA)–West Africa HIV-2 cohort that has been previously described [22]. This dynamic cohort is currently made up of 5193 HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually reactive individuals followed up in 15 West African clinics, in seven countries (Benin, Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Guinea-Bissau, Mali, Senegal, and Togo). Patients were included in this cohort based on the results of the HIV testing performed according to the national algorithms of each participating country. The HIV diagnosis and the initial classification of patients of the

IeDEA–West Africa HIV-2 cohort have been described elsewhere [23]. The study population considered for this analysis was HIV-2-monoinfected patients only, aged 16 years old and above, initiating ART between February 1997 and September 2014, and followed up till 15 May 2015. The routine care of patients (ART distribution and biological testing) follows the national HIV treatment guidelines of each country, most of them recommending ART initiation below 350 CD4⁺ cells/ μ l [22].

Variables and definition

Baseline characteristics used in this analysis refer to measurements recorded immediately before ART initiation for specific variables such as demographics (age, sex), disease progression (CD4⁺ cell count, WHO clinical stage) as well as clinical and biological parameters of patients [weight, haemoglobin (Hb)]. The following variables were transformed into categorical ones: age (16–39; 40–49; \geq 50 years), initial CD4⁺ cell count (0–99; 100–199; 200–349; \geq 350 cells/ μ l), Hb at enrolment (<7.5; 7.5–9.9; 10–12; >12 g/dl), BMI at enrolment (<18; 18–25; >25 kg/m²), and WHO clinical stage (I–II and III–IV).

Outcomes and definition

The primary outcome was all-cause mortality based on the living status reported at the closing date (15 May 2015) of the cohort's database for this analysis, after an active search by home visit, phone tracking of patients, or calling a close relative of the participant when the contact details were available.

Secondary outcome was LTFU, defined as a patient who was neither reported dead nor transferred out, and whose date of last visit was more than 6 months prior to the closing date of the cohort's database for this analysis (15 May 2015). Patients returning into care before the closing date of the cohort were not LTFU even when they had missed more than three consecutive visits (HIV care visits are usually programmed every 3 months).

Data collection and management

A dedicated case report file (CRF) was used to collect enrolment and follow-up data for all HIV-2-infected individuals included in the cohort. Follow-up characteristics (death or LTFU) were checked by social workers and notified to doctors who reported in the CRF. Data of each CRF were recorded in a local database built with Microsoft Access software (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Statistical analysis

Baseline characteristics and summary outcomes were compared between men and women and between age groups. Differences between proportions and medians were tested with Pearson's χ^2 test or Mann–Whitney test. Probability and median survival time from the date of ART initiation to death or LTFU was estimated by Kaplan–Meier methods. Cox proportional hazards

Table 1. Baseline characteristics of patients in the international epidemiological databases to evaluate AIDS HIV-2 Cohort according to sex from 2002 to 2014.

Baseline characteristics	HIV-2-infected patients initiating ART						* <i>P</i>
	Men		Women		Total		
	723	(39.6%)	1102	(60.4%)	1825	(100%)	
Age (years), median (IQR)	48.8 (42.9–54.6)		42.6 (35.9–49.8)		45.4 (38.0–52.0)		0.000
16–39	131	18.1	437	39.7	568	31.1	
40–49	288	39.8	396	35.9	684	37.5	
≥50	304	42.1	269	24.4	573	31.4	
WHO Clinical stage, <i>n</i> (%)							0.180
I and II	261	36.1	402	36.5	663	36.3	
III and IV	97	13.4	117	10.6	214	11.7	
Missing	365	50.5	583	52.9	948	52.0	
Initial CD4 ⁺ cell count (cells/μl), median (IQR)	160 (79–262)		204 (105–337)		185 (95–297)		0.000
0–49	73	10.1	86	7.8	159	8.7	
50–99	88	12.2	99	9.0	187	10.2	
100–199	148	20.5	201	18.2	349	19.1	
200–349	136	18.8	227	20.6	363	19.9	
≥350	60	8.3	179	16.2	239	13.1	
Missing	218	30.2	310	28.1	528	28.9	
Initial ART regimen							0.018
PI-based regimen	507	70.1	709	64.3	1216	66.6	
Triple NRTI-based regimen	68	9.4	105	9.5	173	9.5	
Suboptimal ART regimen ^a	148	20.5	288	26.2	436	23.9	
BMI (kg/m ²), median (IQR)							0.015
<18	88	12.2	103	9.3	191	10.4	
18–25	199	27.5	273	24.8	472	25.9	
>25	52	7.2	117	10.6	169	9.3	
Missing	384	53.1	609	55.3	993	54.4	
Haemoglobin level (g/dl), <i>n</i> (%)							0.000
<7.5	51	7.1	81	7.4	132	7.2	
7.5–9.9	98	13.5	216	19.6	314	17.21	
10–12	134	18.5	266	24.1	400	21.9	
>12	168	23.2	128	11.6	296	16.2	
Missing	272	37.6	411	37.3	683	37.4	
Year of ART initiation							0.000
<2007	249	34.4	277	25.1	526	28.8	
2007–2010	201	27.8	345	31.3	546	29.9	
2011–2014	273	37.8	480	43.6	753	41.3	

^aSuboptimal regimen indicative of patients initially misdiagnosed and treated as HIV-1.

ART, antiretroviral therapy; IQR, interquartile range; PI, protease inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

**P* value indicating a significant difference between men and women for the considered variable.

regression models were used to assess crude and adjusted hazard ratios (HRs) between baseline characteristics and outcomes (death or LTFU), over the first 24 months after ART initiation. For patients neither dead nor LTFU, the closing date of the follow-up was 15 May 2015. For patients who experienced death or LTFU during the observation period, the censor date was the date of the first event, meaning date of death for dead patients and date of the last visit for patients LTFU). Interactions between adjustment factors and sex or age were tested and possible confounders were checked. Univariable Cox models were performed to assess covariate effect; manual backwards selection method was performed to select significant covariates in a multivariable Cox model. The level of significance for all analyses was a two-sided *P* value of less than 0.05. All statistical analyses were performed with the statistical software package, Stata 11.0 software (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

Ethics

The IeDEA–West Africa HIV-2 cohort's protocol has been approved by the national ethic committee of each participating country. All the patients gave their written consent or fingerprint if illiterate before being included in the cohort.

Results

Study population

As of 15 May 2015, the IeDEA–West Africa HIV-2 cohort comprised 5193 (see supplemental document 1: flow chart, <http://links.lww.com/QAD/A970>), including 2878 (55.4%) HIV-2-infected patients and 2315 (44.6%) HIV-1/HIV-2 dually reactive patients. Among them, 1825 HIV-2 singly infected patients met the

eligibility criteria for this analysis, including 1102 (60.4%) women. Median age at ART initiation was 45.4 years [interquartile range (IQR); 38.0–52.0]. Most of the patients came from Côte d'Ivoire (42.3%), Guinea-Bissau (23.2%), and Burkina Faso (18.5%) with the remaining 16.0% coming from Benin, Mali, Senegal, and Togo.

Baseline characteristics

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the study population. At ART initiation, men were older in median than women (49 vs. 43 years, $P=0.000$). The baseline clinical stage was reported for 877 (48%) patients and 663 of them (75.5%) were classified WHO stage I or II. The median CD4⁺ cell count at baseline was 185 cells/ μl [IQR (95–297)], lower in men than women [160 cells/ μl ; IQR (79–262) vs. 204 cells/ μl ; IQR (105–337); $P=0.000$]. At ART initiation, more men than women had a BMI less than 18 kg/m², (12.2 vs. 9.3%, $P=0.015$). The most commonly prescribed ART regimens were protease inhibitor-based regimens (66.6%), followed by triple- NRTI-based regimens (9.3%) and 436 (23.9%) patients initiated a suboptimal ART regimen (mainly NNRTI-based regimen) because of HIV-type misclassification at enrolment.

Follow-up characteristics and immunological response

The median follow-up duration was 28.8 months [IQR (9.8–58.9)] with no difference between sex and age groups, and the at-risk period was estimated to 5915 person-years of observation (pyo). The median CD4⁺ cell count was 185 cells/ μl at baseline, and increased to 263, 283, and 290 cells/ μl , at 6, 12, and 24 months, respectively. The median CD4⁺ cell count was higher in woman than in men at 6 months [289 (172–472) vs. 229 (150–344); $P=0.0003$], 12 months [292 (196–475) vs. 273 (180–396); $P=0.033$], and 24 months [337 (195–530) vs. 259 (170–379); $P=0.0001$].

Mortality

There were 221 (12.1%) deaths during the observation period and the overall mortality rate was 3.7/100 pyo [95% confidence interval (CI); 3.2–4.2]. The cumulative estimated risk of death at 6, 12, and 24 months after ART initiation was 4.1 [95% CI (3.2–5.1)], 5.5% [95% CI (4.4–6.5)], and 7.7% [95% CI (6.4–8.9)], respectively. Over the first 24 months after ART initiation (2687 pyo), 140 (7.7%) patients were dead and the mortality rate was 5.2/100 pyo [95% CI (4.4–6.1)], higher in men than in women [7.4/100 pyo; 95% CI (5.9–9.3) vs. 3.9/100 pyo; 95% CI (3.0–4.9), log-rank test $P=0.001$] (Fig. 1a). Mortality was also associated with age at ART initiation (log-rank test, P value = 0.026). Figure 1b shows a higher probability of death among people initiating ART at 50 years or older compared with those initiating ART at a younger age (Fig. 1b).

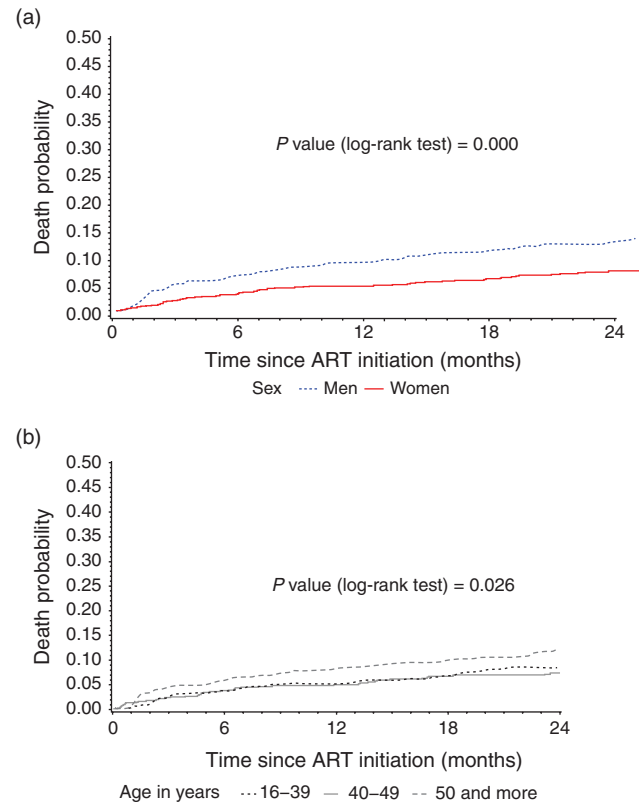


Fig. 1. Effect of sex and age on mortality among antiretroviral therapy-receiving HIV-2-infected individuals in West Africa. (a) Mortality according to sex among HIV-2 infected individuals receiving ART. (b) Mortality after ART initiation among HIV-2 infected individuals according to age. ART, antiretroviral therapy.

Factors associated with mortality

Table 2 shows the results of the multivariable model assessing factors associated with mortality. Male sex was associated with higher mortality than female sex [adjusted HR (aHR) = 1.98; 95% CI (1.40–2.82), $P < 0.001$]. A borderline significant association appeared between mortality and age at least 50 years [aHR = 1.44; 95% CI (0.96–2.16)] compared with age 40–49 years. Regarding clinical and biological baseline characteristics, initiating ART between 2007 and 2010 [aHR = 1.72; 95% CI (1.11–2.66)] or between 2011 and 2014 [aHR = 2.16; 95% CI (1.33–3.51)] was associated with higher mortality compared with initiating treatment before 2007. CD4⁺ cell count at ART initiation between 100 and 199 cells/ μl [aHR = 3.25; 95% CI (1.34–7.85)] compared with CD4⁺ cell count at least 350 cells/ μl was significantly associated with higher mortality. Similar associations with mortality were found for initial Hb level between 9.9 and 7.5 g/dl [aHR 2.38; 95% CI (1.30–4.35)] compared with 7.5 g/dl and with initial Hb level at least 12 g/dl and with initial BMI less than 18 kg/m² [aHR = 2.06; 95% CI (1.24–3.40)] compared with BMI between 18 and 25 kg/m². Mortality was neither associated with the country of origin of each specific cohort nor with the initial

Table 2. Effect of sex, age, and other factors on mortality and loss to follow-up during the first 24 months after antiretroviral therapy initiation (multivariable final Cox models).

Variables	Death			Loss to follow-up		
	Rate/100 Pyo	aHR (CI 95%)	<i>P</i> value	<i>n</i> (%)	aHR (CI 95%)	<i>P</i> value
Sex			0.000			0.058
Women (1102)	3.8 (3.0–4.9)	1		279 (25.3)	1	
Men (723)	7.4 (5.9–9.3)	1.98 (1.39; 2.82)		190 (26.3)	1.20 (0.99; 1.47)	
Age at ART initiation (years)			0.076			0.028
40–49 (684)	4.1 (3.0–5.5)	1		152 (22.2)	1	
16–39 (568)	4.8 (3.6–6.6)	1.36 (0.88; 2.10)		155 (27.3)	1.28 (1.02; 1.61)	
≥50 (573)	7.1 (5.4–9.2)	1.44 (0.96; 2.16)		162 (28.3)	1.28 (1.02; 1.60)	
Year of ART initiation			0.002			0.000
<2007 (526)	3.6 (2.5–5.0)	1		98 (18.6)	1	
2007–2010 (546)	5.4 (4.2–7.0)	1.72 (1.11; 2.66)		193 (25.6)	1.47 (1.15; 1.88)	
2011–2014 (753)	7.0 (5.2–9.4)	2.16 (1.33; 3.51)		178 (32.6)	2.33 (1.79; 3.02)	
Initial WHO clinical stage						
I, II (663)	4.7 (3.6–6.2)	ND		154 (21.9)	ND	
III, IV (214)	9.1 (6.2–13.2)	ND		56 (26.2)	ND	
Missing (948)	4.7 (3.7–6.1)	ND		268 (28.3)	ND	
Initial CD4 ⁺ cell count (cells/μl)			0.001			
≥350 (239)	1.7 (0.8–3.7)	1		71 (29.7)	ND	
200–349 (363)	3.6 (2.3–5.6)	1.79 (0.72; 4.49)		99 (27.3)	ND	
100–199 (349)	6.6 (4.7–9.3)	3.25 (1.34; 7.85)		92 (26.4)	ND	
50–99 (197)	9.4 (6.4–13.9)	4.55 (1.88; 11.34)		46 (24.6)	ND	
0–49 (159)	8.1 (5.1–12.9)	3.59 (1.39; 9.27)		42 (26.4)	ND	
Missing (528)	4.8 (3.5–6.6)	3.10 (1.24; 7.74)		119 (22.5)	ND	
Initial haemoglobin (g/dl)			0.005			0.034
>12 (296)	3.5 (2.1–5.6)	1		67 (22.6)	1	
10–12 (400)	5.6 (4.0–7.9)	1.66 (0.90; 3.69)		105 (26.3)	1.22 (0.89; 1.67)	
7.5–9.9 (314)	9.1 (6.7–12.5)	2.38 (1.30; 4.35)		82 (26.1)	1.15 (0.83; 1.61)	
<7.5 (132)	4.3 (2.0–9.0)	1.10 (0.44; 2.74)		57 (43.2)	1.48 (1.03; 2.15)	
Missing (683)	4.3 (3.2–5.7)	1.29 (0.68; 2.47)		158 (23.1)	0.97 (0.75; 1.30)	
Initial BMI (kg/m ²)			0.005			0.003
18–25 (472)	4.7 (3.3–6.5)	1		84 (17.8)	1	
<18 (191)	11.6 (8.0–16.7)	2.06 (1.24; 3.40)		49 (25.7)	1.69 (1.19; 2.41)	
>25 (169)	3.3 (1.7–6.3)	1.00 (0.47; 2.12)		21 (12.4)	0.70 (0.43; 1.14)	
Missing (993)	4.7 (3.7–6.0)	1.02 (0.67; 1.55)		215 (31.7)	2.03 (1.59; 2.60)	

aHR, adjusted hazard ratio; ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; pyo, person years of observation; ND, not done.

ART regimen after adjusting on other baseline characteristics.

Loss to follow-up

After 24 months, 469 (25.7%) patients were LTFU and the estimated risk of being LTFU at 6, 12, and 24 months after ART initiation was 10.8% [95% CI (9.4–12.3)], 16.7% [95% CI (14.9–18.4)], and 25.7% [95% CI (23.7–18.7)], respectively. The probability of being LTFU after 24 months on ART did not significantly vary according to sex (log-rank test, *P* value = 0.310) but varied according to age, with people aged 16–39 and those aged at least 50 having higher probability (log-rank test, *P* value = 0.007) of being LTFU than those aged 40–49 (Fig. 2a and 2b).

Factors associated with loss to follow-up

In a multivariable model, after adjusting for demographic, clinical, and laboratory baseline characteristics, male sex [aHR = 1.20; 95% CI (0.99–1.47), *P* value = 0.058] and being aged 16–39 or at least 50 compared with 40–49 years old [aHR = 1.28; 95% CI (1.02–1.61)] was associated with LTFU (Table 2). In addition, ART

initiation in 2007–2010 [aHR = 1.47; 95% CI (1.15–1.88)] or in 2011–2014 [aHR = 2.33; 95% CI (1.79–3.02)] compared with before 2007 was associated with LTFU. Initial Hb level less than 7.5 g/dl [aHR = 1.48; 95% CI (1.03–2.15)] compared with more than 12 g/dl and initial BMI less than 18 kg/m² [aHR = 1.69; 95% CI (1.19–2.41)] compared with 18–25 kg/m² were also associated with LTFU, whereas initial WHO stage and CD4⁺ cell count were not associated with LTFU.

Death and loss to follow-up

During the first 24 months of follow-up, 609 (33.4%) individuals died (*n* = 140) or became LTFU (*n* = 469). The retention probability was 85.0% [95% CI (83.4–86.6)] at 6 months, 77.9% [95% CI (75.9–79.8%)] at 12 months, and 66.6% [95% CI (64.5–68.8)] at 24 months. The retention probability at 24 months was higher among women compared with men (68.9% [95% CI (66.0–71.6%)] vs. 63.2% [95% CI (59.6–66.7%)]), respectively, *P* value = 0.007 (Fig. 3a). Retention was also higher among patients aged 16–39 [65.5%; 95% CI (61.4–69.4)] and those aged 40–49 [71.4%; 95% CI (67.9–74.8)]

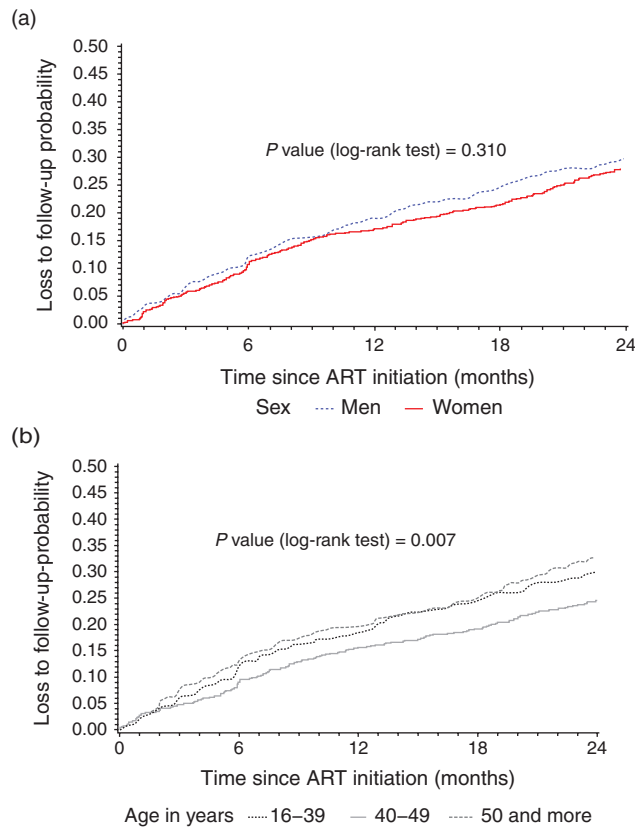


Fig. 2. Effect of sex and age on loss to follow-up probability among antiretroviral therapy-receiving HIV-2-infected individuals in West Africa. (a) Loss to follow-up probability according to sex among HIV-2 infected individuals receiving ART. (b) Loss to follow-up probability after ART initiation among HIV-2 infected individuals according to categories of age. ART, antiretroviral therapy.

compared with those aged at least 50 [61.9%; 95% CI (57.8–65.9)] (Fig. 3b).

Over the first 24 months on ART, factors associated with death and LTFU in multivariable analysis after adjusting for other baseline characteristics were male sex [aHR = 1.39; 95% CI (1.17–1.65), P value = 0.000], age at least 50 years [aHR = 1.31; 95% CI (1.08–1.60), P value = 0.006], ART initiation after 2007 [aHR = 2.21; 95% CI (1.76–2.78)], initial Hb level less than 7.5 g/dl [aHR = 1.49; 95% CI (1.06–2.09), P value = 0.01], and initial BMI less than 18 kg/m² [aHR = 1.87; 95% CI (1.40–2.49)].

Discussion

This study reports on HIV-2 ART-programme outcomes according to sex and age in a large West African multicountry cohort. The overall number of deaths was 221 (12.1%), for a global mortality rate of 3.7/100 pyo

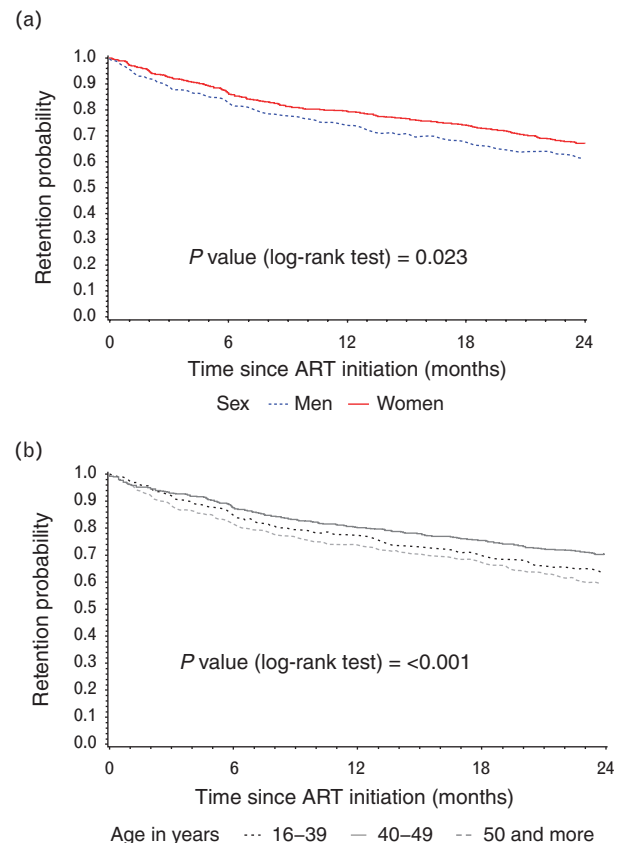


Fig. 3. Effect of sex and age on retention among antiretroviral therapy-receiving HIV-2-infected individuals in West Africa. (a) Retention probability according to sex among HIV-2-infected individuals receiving ART. (b) Retention probability according to age groups among HIV-2-infected individuals receiving ART. ART, antiretroviral therapy.

[95% CI (3.2–4.2)]. Over the first 24 months after ART initiation, the mortality rate was estimated to be 5.2/100 pyo with a death probability of 7.7%. Men had higher mortality rate than women, especially those initiating ART at an advanced age. Approximately, one-quarter of the patients were LTFU after 24 months on ART, and the retention rate was only 66%. Male sex, advanced age at ART initiation, ART initiation after 2007, low initial Hb level, and low BMI were associated with mortality and with LTFU at 24 months, whereas low initial CD4⁺ cell count was only associated with mortality.

In our study, among ART-receiving HIV-2-infected individuals, the crude mortality rate was high, around 12% after a median follow-up duration of 28.8 months and one-third of deaths occurred during the first 6 months after starting ART. Thus, despite the differences in disease progression between HIV-1 and HIV-2, the estimates of mortality in ART-receiving HIV-2-infected individuals appear to be comparable with what is seen in HIV-1 infection in sub-Saharan Africa (SSA) [24–27]. Like in HIV-1 infection, late presentation (20% of

patients with CD4⁺ cell count <100 cells/ μ l) could explain this high mortality rate in HIV-2-infected individuals receiving ART. The suboptimal immune recovery (only +100 CD4⁺ cells/ μ l after the first 24 months of ART), which is ~two times lower in our cohort than that observed in HIV-1-infected individuals over the same period [26], may also play a role in this high mortality rate. In addition, men were more likely to die than women in our cohort, as has been reported in ART-receiving HIV-1-infected individuals [10,13,14]. Baseline clinical and laboratory characteristics have been identified as possible factors explaining this sex difference in mortality in HIV-1-infected individuals [12,18–20,28]. Similar associated factors were found in our study, especially the CD4⁺ cell counts that were lower in men than in women at ART initiation, indicating higher rates of late presentation among men. Age is another cofactor frequently cited to explain the difference in mortality among ART-receiving men and women. Many surveys identified the older age of men compared with women at ART initiation, as a reason for sex difference in mortality [9,13,14,29]. In our cohort, more men than women initiated ART after the age of 50 and this age difference could also partly explain the difference in mortality between men and women. Individuals initiating ART after 2007 in our cohort had higher mortality than those initiating ART earlier. This result contrast with findings from other HIV-1 studies, reporting a tremendous decline in mortality and LTFU with the scaling-up of ART programmes [12,28,29]. One possible explanation for our finding could be the potential for the lower likelihood of being captured in programmatic databases for patients who started ART prior to 2007, and died or who were lost to follow-up soon after entering care, compared with patients who survived.

Our study found a tremendous increase of LTFU in HIV-2-infected adults at 6, 12, and 24 months after ART initiation. Many other surveys from SSA reported similar or higher rates of LTFU among HIV-1-infected individuals receiving ART [14,17,18,29]. In these studies, LTFU was associated with age at ART initiation, male sex, low BMI, low Hb level, and sometimes with low CD4⁺ cell count at ART initiation [14,17,18,29]. All these factors are also known to be associated with mortality in HIV-1-infected individuals, and many studies report that 30–40% of patients LTFU are misclassified deaths [13,18,30]. Our analysis retrieved the same factors associated with LTFU among HIV-2-infected individuals receiving ART, and we speculate that a considerable number of patients LTFU in our cohort may be misclassified deaths.

Retention in care is a major outcome to assess success of ART delivery programmes as it takes into accounts both deaths and LTFU. A 2007 meta-analysis among HIV-1-infected patients on ART in SSA reported retention of 75.0% at 12 months and 61.6% at 24 months [31]. More

recently, a 2012 systematic review on retention and LTFU among HIV-infected patient in SSA reported a retention rate of 65% [95% CI (58–73)] among ART-receiving individuals after 3 years of follow-up [32]. The results in HIV-2-infected patients are similar with a retention rate of 77.9% at 12 months and 66% at 24 months and lower retention among men. This low retention in care suggests high ART discontinuation and the possible development of ART resistance. ART resistance is of concern, especially for HIV-2-infected individuals in SSA, who initiate ART with a protease inhibitor-based regimen, but have limited or no access to effective second-line ART [33–35].

Some limitations should be considered when interpreting our study results. First, we used data from routine HIV care that usually included significant levels of missing data even after data queries. Second, the death assessment was limited to hospital reports or patient's family notification, mainly because of the weakness of the national death registries from contributing IeDEA–West Africa countries. Furthermore, HIV-2 viral load data were not routinely available to assess whether those who died or were LTFU had virologic failure.

This study underscores the fact that like in HIV-1 cohorts, HIV-2 ART-receiving men are more likely to die and have a lower retention rate than women. There is an urgent need to improve HIV-2 programmatic outcomes, reduce mortality and LTFU, educate clinicians and programmes about low retention rates, and explore interventions to improve the cascade of care for both men and women infected with HIV-2.

Acknowledgements

We thank the fieldwork teams, the study sites, and Eric Balestre for their effort. We are indebted to all of the HIV-positive people who agreed to participate in this present study as well as to the health workers and PAC-CI who performed the data collection.

This work was supported by the following institutes: the US National Cancer Institute (NCI); the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD); and the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) as part of IeDEA (grant 5U01AI069919).

Author contribution: Study design: B.K.T., D.K.E., P.A.C., G.S.G., S.P.E. and F.D. Data collection: S.P.E., B.L.H., C.W., and S.J. Statistical analysis: B.K.T. and Eric Balestre. Manuscript drafting: B.K.T., D.K.E., and P.A.C. Critical reading: D.K.E., G.S.G., B.K.T., B.L.H., Eric Balestre, S.P.E., P.A.C., C.W., S.J., and F.D.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. **Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection.** *Clin Infect Dis* 2011; **52**:780–787.
- Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali J, et al. **HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients.** *AIDS* 1994; **8**:1617–1620.
- Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, Sabally S, Corrah T, Tedder R, et al. **Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection.** *J Hum Virol* 1998; **1**:457–468.
- MacNeil A, Sarr AD, Sankalé JL, Meloni ST, Mboup S, Kanki P. **Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection.** *J Virol* 2007; **81**:5325–5330.
- Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. **Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to nonnucleoside inhibitors.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**:14410–14415.
- Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. **Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis.** *Antivir Ther* 2004; **9**:57–65.
- Gottlieb GS, Eholié SP, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. **A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa.** *AIDS* 2008; **22**:2069–2072.
- Larsen O, da Silva Z, Sandström A, Andersen PK, Andersson S, Poulsen AG, et al. **Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau.** *AIDS* 1998; **12**:1707–1714.
- Jespersen S, Hønge BL, Esbjörnsson J, Medina C, da Silva Té D, Correia FG, et al. **Differential effects of sex in a West African cohort of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dually infected patients: men are worse off.** *Trop Med Int Health* 2016; **21**:253–262.
- Druyts E, Dybul M, Kanters S, Nachega J, Birungi J, Ford N, et al. **Male sex and the risk of mortality among individuals enrolled in antiretroviral therapy programs in Africa: a systematic review and meta-analysis.** *AIDS* 2013; **27**:417–425.
- Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. **Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France.** *AIDS* 2008; **22**:457–468.
- Tran DA, Ngo AD, Shakeshaft A, Wilson DP, Doran C, Zhang L. **Trends in and determinants of loss to follow up and early mortality in a rapid expansion of the antiretroviral treatment program in Vietnam: findings from 13 outpatient clinics.** *PLoS One* 2013; **8**:e73181.
- Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, et al. **Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multi-centre cohort study.** *PLoS Med* 2012; **9**:e1001304.
- Hawkins C, Chalamilla G, Okuma J, Spiegelman D, Hertzmark E, Aris E, et al. **Sex differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in an urban Tanzanian setting.** *AIDS* 2011; **25**:1189–1197.
- Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle JE, Holdsworth M, Wooll-Kaloustian K, Siika AM, et al. **Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya.** *Bull World Health Organ* 2010; **88**:681–688.
- Nglazi MD, Lawn SD, Kaplan R, Kranzer K, Orrell C, Wood R, Bekker LG. **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**:e1–e8.
- Hønge BL, Jespersen S, Nordentoft PB, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, et al. **Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study.** *BMJ Open* 2013; **3**:e003499.
- Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. **Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis.** *PLoS One* 2009; **4**:e5790.
- Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. **Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy.** *JAMA* 2001; **286**:2568–2577.
- Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. **Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa.** *AIDS* 2008; **22**:1897–1908.
- Braitstein P, Boule A, Nash D, Brinkhof MW, Dabis F, Laurent C, et al. **Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multicenter collaboration.** *J Womens Health (Larchmt)* 2002; **17**:47–55.
- Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. **Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the leDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study.** *PLoS One* 2013; **8**:e66135.
- Tchounga BK, Inwoley A, Coffie PA, Minta D, Messou E, Bado G, et al. **Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration.** *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19064.
- Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, et al. **Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; **104**:154–161.
- Boule A, Schomaker M, May MT, Hogg RS, Shepherd BE, Monge S, et al. **Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies.** *PLoS Med* 2014; **11**:e1001718.
- Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvinac J, et al. **Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10 000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants.** *AIDS* 2008; **22**:873–882.
- Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A. **Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi.** *Malawi Med J* 2010; **22**:49–56.
- Tweya EN, Kayabu D, Nassari NO, Todd J. **Improvement in mortality and retention among adult HIV-infected patients in the first 12 months of antiretroviral therapy in Dodoma urban district, Tanzania.** *Trop Med Int Health* 2015; **20**:791–796.
- Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB, et al. **Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; **30**:949–955.
- Tweya H, Feldacker C, Estill J, Jahn A, Ng'ambi W, Ben-Smith A, et al. **Are they really lost? 'true' status and reasons for treatment discontinuation among HIV infected patients on antiretroviral therapy considered lost to follow up in Urban Malawi.** *PLoS One* 2013; **8**:e75761.
- Rosen S, Fox MP, Gill CJ. **Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review.** *PLoS Med* 2007; **4**:e298.
- Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. **Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review.** *J Int AIDS Soc* 2012; **15**:17383.
- Charpentier C, Eholie S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoel V, et al. **Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa.** *AIDS* 2014; **28**:1161–1169.
- Charpentier C, Camacho R, Ruelle J, Kaiser R, Eberle J, Gürtler L, et al. **HIV-2EU: supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe.** *Clin Infect Dis* 2013; **56**:1654–1658.
- WHO. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO. 2013 [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html> [Accessed 15 May 2016].

Chapitre 6

**MISE EN PLACE DE L'ESSAI
ANRS 12294 FIT-2**

6 MISE EN PLACE DE L'ESSAI ANRS 12294 FIT-2

6.1 Contexte

Tout au long de notre réflexion sur l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, nous avons rappelé en conclusion de nos différents résultats, la nécessité de conduire un essai thérapeutique randomisé, afin de proposer aux patients vivant avec ce virus, une prise en charge adaptée, basée sur un niveau de preuve suffisant.

En réalité, l'importance de réaliser un essai thérapeutique a été évoquée plusieurs années auparavant, par les chercheurs et les praticiens travaillant sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest et en Europe (76,216).

Tout d'abord en Europe, la cohorte française ANRS CO5 VIH-2, mise en place depuis 1994, a contribué à documenter les caractéristiques cliniques, immunologiques et virologiques de l'infection par le VIH-2 chez les patients non traités, de même que la réponse immunologique et virologique au traitement ARV chez les patients traités vivant en France (15,109,110,120,148). En 2005, l'équipe ANRS CO5 VIH-2 a impulsé l'initiation de la collaboration ACHIEV_{2E}, dont le but était de mettre en commun les données de 13 cohortes de patients vivant avec le VIH-2 en Europe, en Amérique du Nord et en Gambie (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/achiev2e/>). Cette collaboration a exploré et proposé une standardisation des outils de mesure de la réponse au traitement (charge virale VIH-2 plasmatique) et a décrit avec plus de puissance la réponse immunologique et virologique au traitement en fonction du régime ARV initié (118,186).

Ainsi, les travaux conjoints des équipes du Nord, bien que réalisés sur des données observationnelles issues de cohortes de taille modeste, ont orienté les recommandations européennes et américaines, avec notamment la non-prescription des régimes à base de trois INTI chez les patients vivant avec le VIH-2. Ils ont également permis d'insister sur la nécessité de réaliser un essai thérapeutique en vue d'identifier le régime ARV qui permettrait d'améliorer la réponse immunologique et virologique au traitement chez les patients vivant avec le VIH-2 (118,120,148).

Dans le même temps, en Afrique de l'Ouest, les cohortes mises en place en Côte d'Ivoire, en Gambie, au Sénégal, en Guinée Bissau et au Burkina Faso ont également permis de documenter la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV (210,211,217–220). La plupart des études publiées rapportaient des données observationnelles, issues d'échantillons de taille modeste (160). Ces premières données ont cependant conduit les scientifiques travaillant sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, ainsi que les praticiens ouest africains réunis sous l'égide du Réseau Africain des Praticiens Assurant la Prise en Charge Médicale des Personnes Vivant avec le VIH/SIDA (RESAPSI), à lancer en 2008 un appel international pour la réalisation d'un essai thérapeutique randomisé sur l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest (76).

Cet appel a bien sûr trouvé un écho favorable auprès de la communauté scientifique internationale, notamment européenne et française qui plaidait pour la réalisation d'un essai prenant en compte l'ensemble des patients vivant avec le VIH-2 dans le monde, y compris ceux vivant en Europe (216).

L'OMS a également incité la communauté scientifique à réaliser un essai thérapeutique. En effet, devant l'insuffisance des données et le manque de puissance des études réalisées, l'OMS ne parvenait pas à formuler des recommandations

thérapeutiques précises ciblant les patients vivant avec le VIH-2 (116,221). Ce n'est qu'en 2013, après une revue systématique de la littérature, qu'elle a spécifiquement ciblé les patients vivant avec le VIH-2 dans ses recommandations, sans toutefois trancher sur l'utilisation ou non du régime à base de trois INTI. Elle a également précisé que le niveau de preuve de ses recommandations était assez faible, en l'absence de réalisation d'un essai thérapeutique (16,115).

Cependant, les recommandations thérapeutiques des pays développés proposaient l'arrêt de la prescription du régime à base de trois INTI au profit du régime à base d'IP boosté ou d'inhibiteur de l'intégrase (17,18,21). Dans le même temps, celles des pays du Sud, alignés sur l'OMS, proposaient de conserver le régime à base de trois INTI comme une alternative, surtout dans le contexte d'endémie tuberculeuse et d'accès limité aux INI (16,115,116,221).

C'est ainsi qu'en 2008, par le biais d'un financement de l'institut national américain de recherche en santé (NIH), les cohortes de patients vivant avec le VIH-2 de sept pays ouest africains ont été mises en réseau à travers le projet leDEA Afrique de l'Ouest pour former la cohorte WADA-HIV-2, qui est à ce jour la plus grande cohorte de patients vivant avec le VIH-2 dans le monde (157,158). Les premières analyses de cette cohorte, qui a été présentée en détail dans la section 2, ont permis de documenter la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest (189). Cependant, devant les difficultés liées à la qualité des données et aux variations de stratégies thérapeutiques d'un pays à l'autre, il a très vite été évident qu'il fallait réaliser un essai thérapeutique contrôlé et randomisé.

Dans une démarche concertée, les investigateurs de la cohorte française ANRS CO5 VIH-2 et ceux de la cohorte ouest africaine WADA-HIV-2 ont convenu qu'il fallait procéder par étape, en initiant d'abord un essai pilote, en vue de préparer la mise en place d'un essai randomisé. C'est ainsi qu'en 2012, un essai thérapeutique non randomisé chez des patients vivant avec le VIH-2 a été mis en place en France, avec un financement de l'ANRS (essai ANRS 159 VIH-2, NCT01605890). L'objectif principal de cet essai piloté par le Pr Sophie MATHERON, était d'évaluer la réponse immuno-virologique après 48 semaines d'un traitement associant TDF-3TC-RAL chez des participants infectés par le VIH-2 et naïfs de traitement antirétroviral (Tableau 12).

Dans la même période, un autre essai thérapeutique incluant des patients vivant avec le VIH-2 et naïfs de traitement ARV, a été approuvé et financé par l'Université de Washington, pour se dérouler au Sénégal (Stribild HIV-2, NCT02180438). L'objectif principal de cet essai conduit par le Pr Geoffrey Gottlieb était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un régime ARV à base d'INI, notamment l'Elvitégravir EVG, boosté au Cobicistat (COBI), associé au TDF-FTC (Tableau 12).

En Mai 2013, une première réunion de concertation en vue de la préparation d'un essai randomisé chez les patients VIH-2 a eu lieu à Dakar, en présence des investigateurs de la cohorte ouest africaine, des membres du conseil scientifiques de la cohorte ANRS CO5 et de l'essai ANRS 159 VIH. L'ANRS a ensuite accordé un financement pour la réalisation de l'essai ANRS 12294 FIT-2 (NCT02150993), dont le schéma d'étude et la méthodologie ont été rappelés à la section 2. L'objectif principal de cet essai, conduit par les Prs Françoise Brun-Vézinet et Serge Paul Eholié, était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois stratégies thérapeutiques différentes, l'une à base

de trois INTI (TDF-FTC-AZT), l'autre à base d'IP (TDF-FTC-LPV/r) et la troisième à base d'INI (TDF-FTC-RAL).

Tableau 12: Synthèse des différents essais thérapeutiques réalisés chez les patients vivant avec le VIH-2

	ANRS 159 VIH-2	STRIBILD HIV-2	ANRS 12294 FIT-2
Schémas	Phase 2	Phase 4*	Phase 2/b,
	Un seul bras de traitement	Un seul bras	Trois bras de traitement non comparatif
	Sans insu	Sans insu	Sans insu
	Suivi 48 semaines	Suivi 48 semaines	Suivi 96 semaines
Population	32 patients	30 Patients VIH-2	210 patients VIH-2
	Naïfs de traitement ARV	Naïfs de traitement ARV	Naïfs de traitement ARV
Pays	France	Sénégal	Côte d'Ivoire, Sénégal, Burkina Faso, Togo et Guinée Conakry
Stratégies thérapeutiques	TDF-FTC-RAL	TDF-FTC-EVG/Cobicistat (un comprimé en prise unique)	TDF-(3TC/FTC)-AZT
			TDF-(3TC/FTC)-LPV/r
			TDF-(3TC/FTC)-RAL
Début de l'essai	Juillet 2012	Septembre 2014	Janvier 2016
Etat d'avancement	Recrutement achevé Résultats préliminaires	Recrutement achevé	Recrutement en cours
Fin du suivi prévu	Décembre 2015	Janvier 2017	Janvier 2018

*selon la notice présentée sur clinical trial.gov

6.2 Préparation de l'essai

La mise en place de l'essai FIT-2 a démarré en janvier 2013 avec la finalisation du protocole et la rédaction des notices d'information à destination des participants et des médecins des centres de prise en charge. Ces différents documents une fois finalisés et validés, ont été soumis aux différents comités nationaux d'éthique en vue de leur approbation. Nous avons ensuite identifié les différents centres investigateurs potentiels à partir des données de la cohorte WADA-HIV-2. Les centres investigateurs ont été sélectionnés sur la base de leur expérience dans la recherche et de leur performance en termes de qualité des données fournies dans la collaboration WADA-HIV-2. L'existence d'un laboratoire fonctionnel, équipé pour la réalisation des charges virales et la conservation à -80°C des prélèvements centrifugés était également un élément pris en compte dans le choix des centres investigateurs.

C'est ainsi que cinq pays, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, la Guinée Conakry, le Sénégal, et le Togo ont été retenus pour participer à l'essai FIT-2 (Tableau 13).

Des visites d'évaluation ont été organisées entre avril et décembre 2014, dans les différents pays. L'objectif de ces visites était d'évaluer les centres investigateurs, les laboratoires, les pharmacies qui allaient conserver et délivrer les médicaments de l'étude, ainsi que les dispositifs de gestion des données.

Plus particulièrement, lors de ces visites nous évaluons :

- La capacité de recrutement des sites,
- La capacité du laboratoire d'analyse,
- L'enregistrement et la disponibilité des médicaments de l'essai,
- Le circuit pour l'enrôlement des patients infectés par le VIH-2
- La disponibilité des tests de dépistage
- L'appui institutionnel de l'étude par le programme national de lutte contre le Sida
- La disponibilité des médicaments pour les patients à la fin de l'essai

Tableau 13: Nombre de patients éligibles pour l'essai FIT-2 selon les centres investigateurs en 2015

Pays	Centres	File active VIH-2 des centres	Patients VIH-2 non traités	Patients éligibles	Recrutements prévus
Côte d'Ivoire	CePref	349	108	46	40
Côte d'Ivoire	CNTS	176	59	28	30
Côte d'Ivoire	CIRBA	210	34	15	20
Côte d'Ivoire	SMIT	311	100	30	20
Sénégal	CNHU Fann	110	56	20	20
Sénégal	Ziguinchor	147	34	12	20
Burkina Faso	HDJ Sourou Sanou	195	34	16	30
Burkina Faso	CHU Yalgadou	171	26	15	20
Togo	Centre EVT	18	14	11	10
Total			351	128	220

6.3 Rôle dans l'essai FIT-2

J'ai réalisé ces visites dans les quatre sites de l'essai en Côte d'Ivoire (CePReF, CIRBA, SMIT et CNTS), avec l'équipe nationale du projet. C'est à la suite de ces visites que nous avons obtenu l'accord du promoteur (ANRS) pour la réalisation de l'essai dans l'ensemble des sites présélectionnés.

Nous avons ensuite procédé à la rédaction des cahiers d'observation des patients, qui ont été validés par le comité de pilotage de l'essai, de même que les procédures de l'étude (procédures suivi des patients, procédures biologiques, procédures pharmacie, procédures cliniques, procédures de déclaration des événements). Afin de s'assurer de la qualité des données, nous avons élaboré un plan de monitoring décrivant le rôle de chaque acteur, les périodes de monitoring des données et les variables à

monitorer. Une base de données a ensuite été développée à l'aide du logiciel Access®, après un état des lieux du réseau informatique et des connexions internet de chaque centre investigateur.

Nous avons également assuré la logistique pour que le laboratoire CeDReS à Abidjan, le laboratoire de virologie de l'hôpital Le Dantec à Dakar et le laboratoire de virologie de l'hôpital de jour du CHU Souro Sanou à Bobo-Dioulasso, puissent réaliser les tests de contrôle qualité pour la réalisation de la charge virale VIH-2 plasmatique, avec l'appui technique du laboratoire de référence de l'essai (laboratoire de virologie de l'hôpital Bichat à Paris).

Les stratégies de l'essai étant basées sur l'administration systématique du TDF associé à 3TC ou FTC dans chacun des trois bras, ainsi que de l'AZT ou du LPV/r dans différents bras, nous nous sommes assurés que ces médicaments étaient disponibles dans le pays et seraient fournis par les programmes nationaux de lutte contre le Sida (PNLS) à travers les réseaux de distribution des pharmacies de la santé publique (PSP) de chaque pays. Le Raltégravir a été fourni par la firme pharmaceutique Merck Sharp & Dohme (MSD), après de longs mois de négociation, entre le promoteur (ANRS) et la firme.

Une fois les formalités administratives, logistiques et réglementaires achevées, nous avons organisé des réunions de formations du personnel des centres investigateurs sur les procédures de l'essai, ainsi que le circuit des patients et des prélèvements. Les différents sites ont ensuite identifié dans leur base de données, les patients répondant aux critères d'inclusion de l'essai FIT-2. Enfin, ces patients ont été contactés pour participer à l'essai FIT-2.

6.4 Ouverture des sites

L'essai FIT-2 a débuté en Côte d'Ivoire où se trouve le centre de monitoring et de gestion (CMG) national et international auquel j'appartenais. Ce CMG était intégré à la plateforme de Méthodologie et d'Evaluation pour la Recherche clinique et Epidémiologique sur le VIH en Afrique (MEREVA), qui avait été mise en place pour coordonner les essais cliniques dans les pays en développement. MEREVA pilote et harmonise le monitoring et la gestion de tous les essais ANRS impliquant l'équipe Inserm 1219 (ex 897) à Bordeaux, et le centre de recherche PACCI à Abidjan. Les ouvertures de sites ont débuté le 19 janvier 2016 par la formation des différentes personnes intervenant dans l'essai. Ces formations se déroulaient sur trois jours et portaient sur :

- Le rappel de l'essai et de ses objectifs ;
- Les procédures de suivi ;
- Le circuit du patient et des prélèvements ;
- Le monitoring des données ;
- La pharmacovigilance et la conduite à tenir en cas d'évènements indésirables graves.

A la suite de ces formations, les préinclusions ont débuté le mardi 26 janvier 2016 au CIRBA et sont prévues pour se dérouler sur une période d'un an pour chaque centre investigateur.

6.1 Etat d'avancement de l'essai

A la date du 09 septembre 2016, 115 patients avaient été préinclus et 95 inclus (Figure 8).

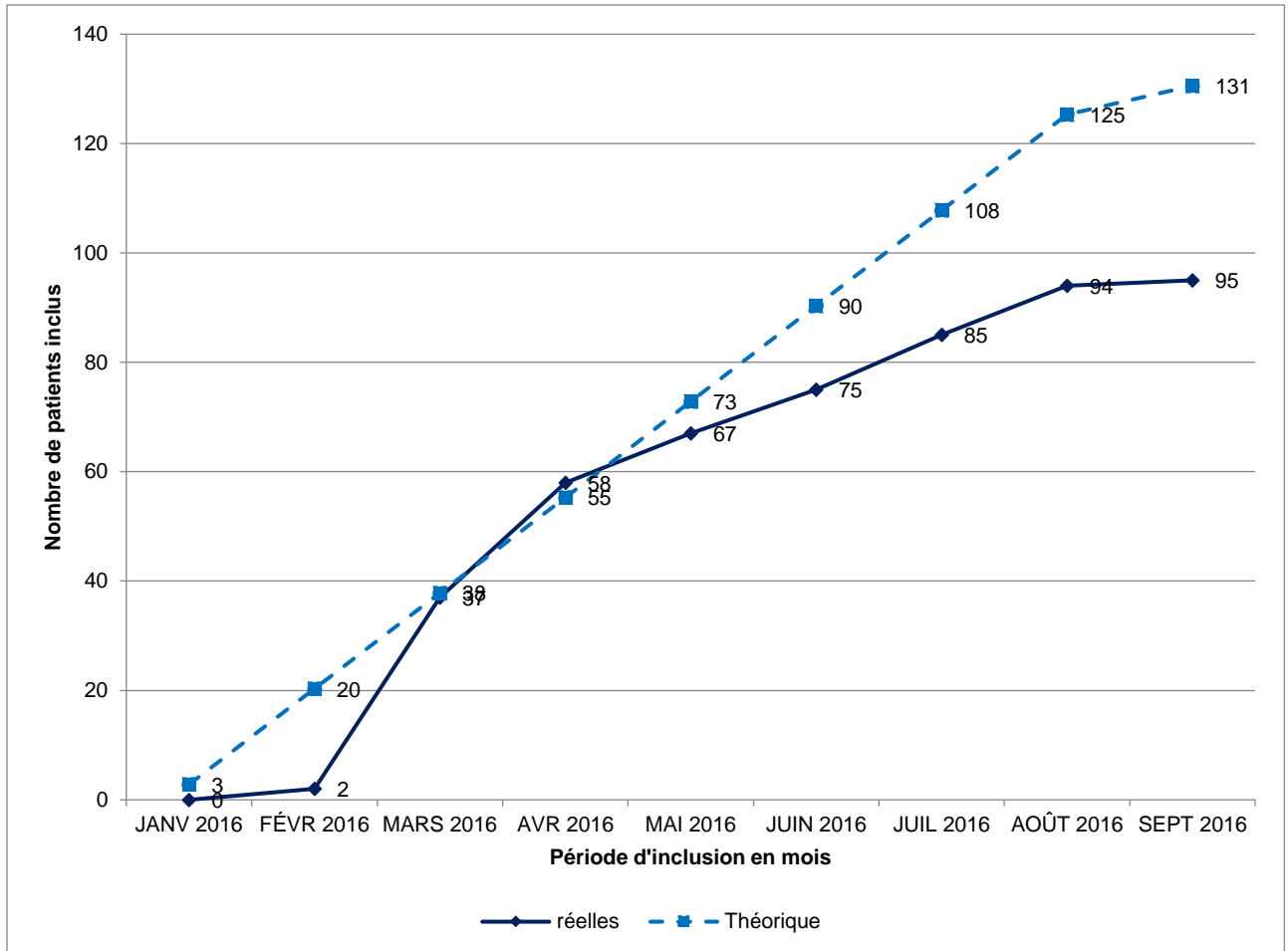


Figure 8: Courbe des inclusions cumulées dans l'essai ANRS 12294 FIT-2 au 09/09/2016

A l'inclusion, l'âge médian était de 51 [46-57] ans, avec une médiane de CD4 à 663 [465-882] cellules /mm³ et 65,2% de participants de sexe féminin (Tableau 14). Un seul patient avait retiré son consentement immédiatement après l'inclusion. Les visites programmées étaient bien suivies, avec 91% de rendez-vous respectés. On notait :

- 32 visites non programmées
- 28 événements d'intérêt déclarés

A la date du 09/09/2016, les rendez-vous programmés à la 24^e semaine avaient débuté pour plus de 60 patients et la réalisation des charges virales était en cours, pouvant ainsi donner lieu à la réalisation des premières analyses intermédiaires à S24.

Tableau 14: Caractéristique d'inclusion et de suivi des patients randomisés dans FIT-2 au 09/09/2016.

Recrutement	
Pré inclusions	115 (54%)
Inclusions	95 (45,2%)
Sexe	62 (65,2%)
Age, médiane [EIQ]	51 [46-57]
CD4, médiane [EIQ]	663 [465-882]
Suivi	
Visites protocolaires	332 (91%)
Visites non programmées	32
Patient sans nouvelle,	4
Retrait de consentement	1
Evènement	
Décès	0
Evènements d'intérêt déclarés*	28
Traitements	
Traitement A	32
Traitement B	31
Traitement C	31

6.2 Difficultés rencontrées

Au cours de la mise en place de l'essai FIT-2, nous avons rencontré de nombreuses difficultés liées à la spécificité du virus ou aux contraintes opérationnelles de la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2. J'ai déjà abordé à la section 3, le problème rencontré avec le test ImmunoCombli® qui classait de nombreux patients VIH-2 comme étant doublement infectés par le VIH-1 et le VIH-2. Nous avons proposé un algorithme basé sur les tests rapides qui sert désormais au recrutement des patients FIT-2 dans les autres pays où se déroule l'essai et qui fera l'objet d'une validation avec les techniques de biologie moléculaire.

Nous avons également été confrontés au ralentissement du rythme des inclusions. En effet comme le montre la Figure 8, les inclusions ont d'abord été rapides les quatre premiers mois, avant de ralentir progressivement. Il faut signaler par ailleurs qu'une partie des patients en attente a été mise sous traitement avant le début de l'essai conformément au changement de recommandations OMS de 2013 (traitement de tout patient ayant moins de 500 CD4/mm³). Pour accélérer le rythme des inclusions, il nous fallait rechercher des patients connus VIH-2 mais perdus de vue depuis plus d'un an. La recherche de ces patients s'est avérée laborieuse et lorsqu'on parvenait à les retrouver, la plupart refusaient de participer à l'étude, par ce qu'ils avaient reçu auparavant, des informations leur indiquant qu'ils n'avaient pas besoin de traitement ARV compte tenu de leur bon état de santé (CD4 élevés). Pour le seul centre CIRBA qui devait inclure 30 patients, 21 patients ont refusé de participer à l'essai.

Il faut également signaler la rareté des patients VIH-2 incidents dans tous les centres investigateurs. Nous n'avons à ce jour enregistré qu'un seul patient incident sur les 115 préinclus en Côte d'Ivoire. Le même problème s'est posé dans les autres pays, notamment en Guinée et au Togo, où la prévalence du VIH en population générale est moins élevée qu'en Côte d'Ivoire (2,3% pour le Togo). Nous avons ainsi été amenés à différer l'ouverture du centre investigateur de Guinée, qui n'avait identifié aucun patient VIH-2 après plus d'un an de recherche. De même, le centre investigateur de Ziguinchor au Sénégal, où les quelques patients VIH-2 encore naïfs de traitement ARV avaient tous été enrôlés dans une autre étude, n'a pas été ouvert. Au Togo, où nous espérons inclure 10 patients, seuls quatre patients avaient été inclus dans la ville de Lomé, les deux autres patients identifiés à ce jour résidaient à plus de 600 km du centre investigateur de l'essai FIT-2 et ne seront pas inclus dans l'essai.

Pour remédier à ces difficultés de recrutement, nous avons proposé des solutions inspirées de l'expérience de l'essai Temprano ANRS 12136, qui avait lui aussi été confronté à la difficulté d'inclure des patients en bonne santé et ayant des CD4 élevés. Nous avons dans un premier temps proposé la mise en place d'un système de référence des patients incidents VIH-2 à partir des centres de prise en charge ou des centres de dépistage situés à proximité des centres investigateurs de l'essai FIT-2. Nous avons également identifié de nouveaux centres investigateurs potentiels parmi ceux qui n'avaient pas été retenus au départ. C'est ainsi qu'à Abidjan un nouveau centre investigateur sera ouvert après avoir identifié une quinzaine de patients remplissant les critères d'inclusion dans sa file active (USAC). Toutes ces mesures ont permis de faire redécoller légèrement les préinclusions, mais leurs effets seront réellement évalués dans les trois prochains mois. Toutefois, nous nous attendons à rencontrer des difficultés similaires dans les autres centres investigateurs, notamment au Sénégal dont l'ouverture a eu lieu en le 29 septembre 2016 et au Burkina Faso dont l'ouverture a eu lieu le 07 octobre 2016.

6.3 Revue critique du protocole

Avec le recul et les difficultés apparues lors de la mise en place de l'essai, j'ai été amené à me poser des questions sur les choix méthodologiques de l'essai FIT-2, à la lumière de mes propres travaux présentés dans les sections précédentes. J'ai ainsi pu identifier quelques points qui méritent d'être discutés.

Tout d'abord le caractère non comparatif de l'essai qui va rendre difficile le classement des régimes testés dans chaque bras selon leur performance. En effet, l'objectif de l'essai est de déterminer parmi ces régimes ceux qui entraîneront un taux de « succès global » > 55% après 96 semaines de traitement. Cette question est certes essentielle pour décider sans ambiguïté si on doit continuer à initier un régime à base de trois INTI. Toutefois, l'absence de comparaison entre les différents bras de traitement rendra difficile la proposition de la meilleure séquence d'initiation des différents régimes ARV disponibles. On pourra certainement se prononcer sur l'efficacité intrinsèque d'un régime à travers le nombre de patients en succès après 96 semaines, mais certainement pas sur sa supériorité par rapport à un autre régime ARV.

Il faut cependant admettre avec le recul que ce choix est justifié par la réalité du recrutement. En effet, pour faire un essai comparatif avec trois bras de traitement, il aurait fallu recruter plus de 600 patients pour avoir la puissance nécessaire avec les

hypothèses actuelles. L'expérience de l'essai Temprano ANRS 12136 qui a duré plus de sept ans, en raison des difficultés d'inclusion (suivi de 30 mois/patients), nous rappelle à quel point il devient difficile de faire des essais thérapeutiques de grande taille sur des patients naïfs de traitement. Vu les difficultés observées actuellement, nul doute qu'une tentative de faire un essai comparatif aurait avorté par manque de puissance.

Le critère de jugement principal de l'essai FIT-2, qui est la proportion de patients ayant un « succès global » à S96 suscite également quelques interrogations, lesquelles ont été abordées par les membres du conseil scientifique de l'essai à différentes reprises. La définition du « succès global » étant composite, avec plusieurs éléments inclusifs à savoir :

- La survie
- Et une charge virale VIH-2 indétectable (<50 copies/ml)
- Et la non-survenue d'un événement classant SIDA hors tuberculose
- Et une augmentation des CD4 en fonction du nombre de CD4 initial (Delta de CD4 >+100 cellules/mm³ pour des CD4 initiaux entre 201 et 500 cellules/mm³ ou Delta de CD4 >0 cellules/mm³ pour des CD4 initiaux > 500 cellules/mm³)

Le premier élément discutable est l'absence dans cette définition, de l'arrêt du traitement dans un bras de l'essai. Cette définition ne prend pas en compte la sortie du patient de son bras de traitement initial, comme critère d'échec. En effet, un patient pourrait être en succès global sans être dans son bras de traitement initial, s'il a changé de traitement en cours de suivi, du fait des effets indésirables liés au traitement. Bien que l'analyse se fasse en intention de traiter, elle ne considère pas le nombre de patient encore dans le bras de traitement à la fin de l'essai, mais plutôt le nombre de patient ayant initié chaque bras et satisfaisant à la définition du succès global à la fin du suivi.

De plus, tenir compte de l'évolution des CD4 dans la définition du succès global peut rendre difficile son interprétation. En effet, de nombreuses études ont rapporté la moins bonne réponse immunologique au traitement ARV chez les patients vivant avec le VIH-2 comparés à ceux vivant avec le VIH-1 (110,120,189). Ainsi, tenir compte de la réponse immunologique pour définir le succès pourrait s'avérer particulièrement difficile dans la mesure où cela reviendrait à définir des seuils permettant de qualifier la réponse de bonne ou de moins bonne. D'autre part, des analyses de la réponse immunologique chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement au sein de la cohorte leDEA montrent bien que cette réponse est très importante entre 0 et 12 mois puis quasiment stagnante au-delà (Tableau 15).

Le tableau 15 ci-dessous montre une réponse immunologique qui reste très faible (gain de 100 CD4 en 24 mois) même chez des patients initiant le traitement ARV avec moins de 200 CD4. Sachant que la réponse immunologique est plus faible chez les patients ayant un taux de CD4 élevé, on pourrait s'attendre à des variations encore plus faibles entre 0 et 24 mois chez des patients qui initieraient le traitement avec plus de 500 CD4/mm³.

Tableau 15: Evolution des CD4 au cours des 24 premiers chez des patients initiant le traitement ARV au sein de la cohorte WADA-HIV-2

Patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV						
	Homme		Femme		Total	P*
	723	(39,6%)	1 102	(60,4%)	1 825	(100%)
CD4 médiane [EIQ]						
CD4 M0	160	[79 - 262]	204	[105 - 337]	185	[95 - 297] <0,01
CD4 M6	229	[150 - 344]	289	[172 - 472]	263	[159 - 429] <0,01
CD4 M12	273	[180 - 396]	292	[196 - 475]	283	[191 - 447] 0,03
CD4 M24	259	[170 - 379]	337	[195 - 530]	290	[190 - 491] <0,01

*comparaison homme/femme

La définition des seuils de succès ou d'échec pour ces patients peut rendre difficile l'analyse et l'interprétation des résultats de l'essai. Cependant, il serait difficile de ne pas tenir compte des CD4 dans la définition de ce critère, dans la mesure où des études rapportent qu'environ 40% des patients infectés par le VIH-2 initient le traitement ARV avec une charge virale indétectable (118,148,187).

Cette question a également été soulevée lors de différentes réunions du Conseil Scientifique et des propositions de seuils permettant de définir l'échec en tenant compte du nombre de CD4 initial ont été faites. Toutefois, l'application de ces seuils sera évaluée lors de l'analyse à M24 qui permet de détecter des patients en échec précoce de traitement ARV.

En définitive, la réalisation du premier essai thérapeutique randomisé chez des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, constitue un défi opérationnel et méthodologique. De nombreuses difficultés devront encore être surmontées, avant que l'analyse ne puisse nous fournir ses résultats qui clarifieront certainement les prochaines recommandations internationales sur la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 dans le monde.

Chapitre 7

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

7 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Tout au long des quatre années de réflexion sur l'infection par le VIH-2, j'ai évalué l'efficacité des algorithmes diagnostiques des pays ouest africains et montré qu'ils étaient performants sur le VIH-2 mais pas sur la double infection par VIH-1 et VIH-2, avant de proposer un algorithme qui reste encore à valider par les techniques de biologie moléculaire. J'ai également exploré la réponse clinique et immunologique au traitement ARV, avant d'explorer la pertinence des outils permettant de suivre cette réponse. A la suite de ce travail, j'ai décrit la mortalité, les perdus de vue et la rétention des patients vivant avec le VIH-2 dans les programmes de prise en charge, avant de m'impliquer dans la préparation et la mise en place du premier essai thérapeutique randomisé sur le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Fort de ces résultats, des revues de la littérature et de mes propres expériences dans la prise en charge des patients et la mise en place des études, je me pose encore un certain nombre de question sur l'infection par le VIH-2, que j'aborderai dans cette partie de la thèse.

7.1 L'élimination du VIH-2 est-elle possible ?

Avant de discuter les arguments pour et contre l'élimination de l'infection par le VIH-2, il convient d'abord de lever l'équivoque sur la signification de ce terme. L'OMS définit l'élimination d'une infection comme étant la réduction à zéro, du nombre de nouveaux individus infectés par un germe spécifique, dans une ère géographique bien délimitée, à la suite d'efforts délibérément consentis par le système de santé ; le maintien de ces efforts étant nécessaire à la pérennisation de l'élimination (222). L'élimination est à distinguer de l'éradication qui est une réduction permanente à zéro du nombre de nouvelles infections, sans que le maintien des efforts initialement consentis ne soit nécessaire. Il convient également de différencier l'élimination et l'éradication, de l'extinction qui est la disparition du germe dans la nature (222).

Ce questionnement sur l'élimination de l'infection par le VIH-2 est en adéquation avec le contexte global actuel, où tous les efforts sont déployés pour la mise en œuvre de stratégies visant l'élimination de la transmission du VIH. On observe ainsi depuis 2013 une forte pression internationale pour le passage à l'option B+ (traitement universel au bénéfice de la mère et de l'enfant) de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) en vue d'éliminer le VIH pédiatrique. Dans le même temps, la stratégie du traitement comme moyen de prévention (TasP) chez les personnes infectées et celle de la prophylaxie pré exposition (PreP) chez les personnes non infectés mais susceptibles d'être fortement exposées (travailleuses du sexe et hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes) sont entrées dans les recommandations internationales pour aider à rompre les derniers maillons de la chaîne de transmission chez l'adulte. Dans ce contexte, je me suis posé la question de savoir si l'élimination du VIH-2 pouvait être le premier succès rencontré dans la marche inexorable du système de santé mondial vers l'élimination de l'infection par le VIH.

De prime abord, je suis tenté de répondre par l'affirmative à cette question, puisque l'épidémiologie et l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-2 plaident fortement en faveur d'une telle issue. En effet, la faible transmission hétérosexuelle et materno-fœtale du VIH-2 sont déjà connues, elles seraient à l'origine de la localisation de l'épidémie autour de son épicycle. La faible réplication virale du VIH-2 de même que l'absence de virus dans les sécrétions génitales sont d'autres caractéristiques rapportées chez les patients vivant avec le VIH-2, pouvant expliquer la faible

transmission du virus. Des études observationnelles en Guinée Bissau, en Gambie et au Sénégal ont rapporté une diminution progressive de la prévalence du VIH-2 au sein de la population générale et des groupes à risque (69,70,77,136,137,141,223,224).

Ainsi, en Guinée Bissau, la prévalence de l'infection par le VIH-2 dans la population générale en zone urbaine, a été réduite de moitié entre 1987 et 2006, passant de 8,9% à 4,4% respectivement, alors que celle du VIH-1 a été multipliée par quatre, passant de zéro en 1997 à 4,6% en 2006 (Figure 9) (69). Une tendance similaire a également été observée en zone rurale où la prévalence est passée de 9,3% en 1990 à 6,1% en 2007 (136).

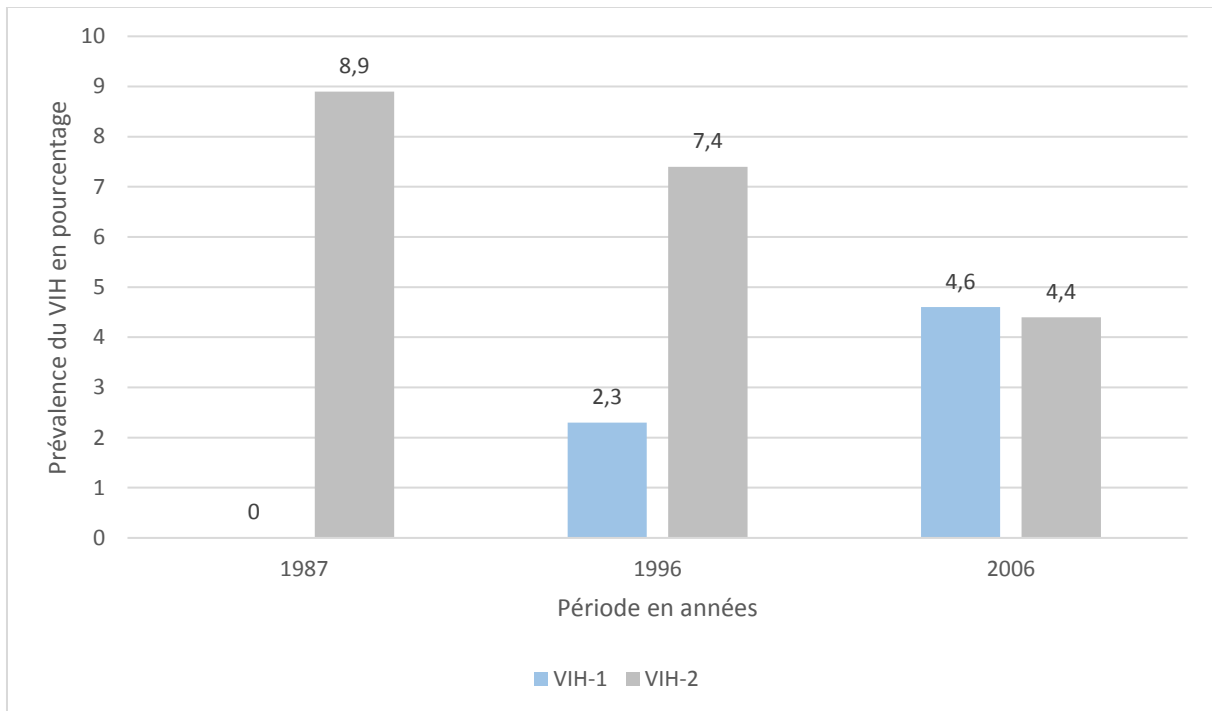


Figure 9: Evolution de la prévalence du VIH-1 et du VIH-2 entre 1987 et 2006 en zone urbaine, en Guinée Bissau

En Gambie, la surveillance sentinelle chez les femmes enceintes a rapporté une diminution de la prévalence du VIH-2 de 1,1% à 0,8% entre les périodes 1993-95 et 2000-01, ce qui a été confirmé par les données de séroprévalence chez les patients fréquentant un centre de prise en charge. Dans ce centre, la prévalence est passée de 7,0% à 4,0% entre les périodes 1988-91 et 2000-03 (77,141).

Toutes ces études de séro surveillance du VIH dans la population datent de 1987 à 2006, c'est-à-dire la période précédant le passage à échelle des ARV. On est donc amené à penser qu'en l'absence de toute intervention (en dehors de la sensibilisation qui est la base de tous les programmes de prévention), l'infection par le VIH-2 va naturellement peu évoluer. Cette idée est renforcée par le fait que durant la même période d'observation, l'infection par le VIH-1 a vu sa prévalence croître rapidement au point d'être multipliée par deux dans les populations les plus jeunes. Cette idée d'une extinction naturelle du VIH-2 est soutenue par des modèles mathématiques qui prédisent une prévalence du VIH-2 <0,1% en Guinée Bissau en 2050 et une extinction du virus en 2068 (78). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, puisque derrière le terme « extinction » se cache une réalité, qui voudrait qu'en plus de constater l'absence de nouvelles infections, on puisse également constater le décès de l'ensemble des patients vivant avec le virus. C'est d'ailleurs l'objet d'un

commentaire éditorial publié par Eholié et Anglaret en 2006, qui se demandaient si le déclin de la prévalence du VIH-2 en Afrique de l'Ouest était une bonne ou une mauvaise nouvelle (225). Dans leur commentaire, les auteurs tout en se réjouissant du déclin de l'épidémie, rappelaient la nécessité de ne pas oublier les patients déjà infectés, qui présentent encore de nombreux défis diagnostiques, thérapeutiques et opérationnels (225).

Le contrôle et l'élimination de l'infection par le VIH-2 semblent toutefois plausibles, si au déclin naturel qui a été constaté et décrit, on ajoute les effets synergiques de l'ensemble des interventions adoptées par les systèmes de santé pour prévenir les nouvelles infections. En effet, l'application du traitement universel aux patients infectés par le VIH-2 et l'adoption de la PrEP dans les groupes à risque aura certainement pour effet d'éliminer la transmission du virus qui, bien que faible, existent encore (104).

Mon expérience de la mise en place de l'essai FIT-2 corrobore également cette hypothèse, puisque après neuf mois de recrutement en Côte d'Ivoire, un seul cas incident a été identifié. Au Togo, avec l'appui du réseau des étudiants en microbiologie et la surveillance réalisée au niveau des laboratoires d'analyse biologique, trois cas incidents ont été identifiés en six mois (un à 45km et les deux autres à 600 km de Lomé). De plus, le centre investigateur de Guinée Conakry n'a pas encore été ouvert, faute de patient. Il est donc de plus en plus difficile de trouver de nouveaux patients infectés par le VIH-2 dans la plupart des pays ouest africains, ce qui renforce l'idée du déclin et de l'élimination progressive de cette infection.

Quelques points doivent tout de même être discutés, pour que l'élimination soit réellement possible. Tout d'abord la nécessité d'identifier et traiter correctement tous les patients vivant avec le VIH-2, afin d'éviter qu'ils ne transmettent le virus. En effet, j'ai traité la question des difficultés diagnostiques que posait l'infection par le VIH-2 et montré qu'il fallait encore travailler à l'identification d'algorithmes plus performants. De plus, la question des résistances au traitement reste une difficulté majeure de l'élimination de la transmission, puisque celle-ci nécessite que les patients traités soient en suppression virologique. La sélection de clones multi résistants et leur dissémination ralentira d'avantage le processus d'élimination de l'infection. A cela s'ajoute le risque d'émergence de formes recombinantes ou d'un nouveau sous-groupe de VIH-2 éventuellement plus transmissible que ceux circulant actuellement.

La clé de l'élimination réside donc dans la compréhension des mécanismes qui rendent moins efficace la transmission du VIH-2 chez l'homme. L'exploration de ces mécanismes de transmission du VH-2, notamment sexuelle, fait partie de mes perspectives de recherche post doctorales. C'est pour cette raison que nous avons initié une étude dénommée « transmission sexuelle VIH-2 et Dual ». Cette étude va concerner 300 patients VIH-2 ou doublement réactifs et leurs partenaires sexuels.

En définitive, le contrôle de l'infection par le VIH-2 est certain, son élimination semble se dessiner dans un avenir proche, mais l'extinction du germe reste peu probable. Dans le contexte actuel, où plusieurs essais thérapeutiques s'attellent à trouver la meilleure stratégie de prise en charge des patients vivant avec le VIH-2, la confirmation du déclin de la prévalence de cette infection constitue une bonne nouvelle pour l'Afrique de l'Ouest.

7.2 3 INTI: une ligne de traitement toujours envisageable ?

Le recours à un régime à base de trois INTI pour le traitement ARV des patients vivant avec le VIH-2 est le principal point de discordance entre les recommandations des pays du Nord et ceux du Sud, alignés sur l'OMS (16–18,21). Du fait de l'impossibilité d'utiliser les INNTI sur le VIH-2, le traitement actuel repose en priorité sur l'initiation de deux INTI associés à un IP. Bien que certaines études aient rapporté une moins bonne réponse immunologique avec les 3 INTI, l'OMS recommande encore l'usage de ce régime, compte tenu du faible niveau de preuve de ces études et de l'absence de réalisation d'un essai thérapeutique (16,116,118,183).

7.2.1 Les avantages des 3 INTI

Les principaux arguments qui sous-tendent le maintien d'un régime à base de trois INTI sont surtout liés au contexte ouest africain.

- Une zone d'endémie tuberculeuse

L'Afrique de l'Ouest est marquée comme toutes les autres régions africaines par une présence endémique de la tuberculose qui est de loin la première cause de décès chez les PVVIH (226). La prise en charge de la tuberculose par le traitement recommandé à base de rifampicine entraîne une interaction médicamenteuse faisant intervenir le cytochrome p450 et obligeant à augmenter les doses de ritonavir, ce qui peut entraîner une cytolysse hépatique (181).

Dans ce contexte, les patients fortement immunodéprimés devraient pouvoir bénéficier d'un régime à base de trois INTI qui présente un meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient en cas de survenue d'une tuberculose. Toutefois, la déplétion immunitaire plus lente, décrite chez les patients vivant avec le VIH-2, laisse penser que la survenue d'une tuberculose deviendrait un événement rare si les patients étaient mis sous traitement de façon précoce.

- Absence de deuxième ligne pour VIH-2

Les inhibiteurs de protéase se sont révélés efficaces sur le VIH-2, surtout les régimes à base de LPV/r, SQV/r, TPV/r ou DRV/r associés à deux INTI (123,227). Pourtant quelques études rapportent l'apparition précoce des mutations V47A et I54M chez des patients traités à base de LPV/r (30,144, 218), tandis que d'autres suggèrent que l'apparition des premières mutations aux IP conduirait très rapidement à des résistances multi classe aux IP (220,229,230). Ainsi, bien que les régimes à base d'IP soient efficaces sur le VIH-2, ils sont eux aussi sujets à l'apparition de résistances, conduisant à l'échec thérapeutique. Cependant, il n'existe pas à ce jour de régime ARV de deuxième ligne recommandé pour les patients vivant avec le VIH-2 en échec du régime à base d'IP.

Ainsi, initier un traitement à base de trois NRTI permettrait d'épargner le régime à base d'IP pour l'utiliser comme deuxième ligne de traitement chez les patients en échec thérapeutique. De plus, les molécules ARV potentiellement efficaces chez des patients en échec virologique restent difficiles d'accès dans la plupart des pays africains où, la réalisation des examens du phénotype viral et l'analyse du tropisme des souches est inexistant (36,160). A l'échelle du praticien, disposer d'un traitement permettant de proposer une alternative même de courte durée à chaque patient vivant avec le VIH-2 est un soulagement considérable, à condition que le traitement proposé soit efficace et bien toléré.

7.2.2 Les limites des 3INTIs

Bien que son utilisation soit réclamée par les praticiens des pays ouest africains réunis au sein du RESAPSI, quelques arguments non moins négligeables plaident pour la non-utilisation de cette ligne thérapeutique.

- Une réponse thérapeutique sous optimale

Toutes les études ayant comparé la réponse thérapeutique chez les patients vivant avec le VIH-2 rapportent une moins bonne réponse thérapeutique au régime à base de trois INTI, comparé à celui à base d'IP (118,160,182,189,219,231). Dans ce contexte, il paraît discutable de proposer aux patients vivant avec le VIH-2 un régime ARV qui donne une réponse immunologique et virologique sous optimale, avec le risque important de voir apparaître des résistances de façon précoce.

- Les résistances multi classe aux INTI

Le risque principal de l'usage d'un régime sous optimal c'est de voir apparaître des résistances qui rendraient toute la ligne inefficace. Dans le cas du régime à base de trois INTI, le risque est de voir apparaître chez le patient des résistances multi classes qui restreindraient l'usage de toutes les formes d'INTI. En effet, de nombreux auteurs ont identifié les mutations K65R, Q151M, M184V, comme pouvant entraîner des résistances à toute la famille des INTI (38,160). Ainsi, en cas de survenue de ces mutations chez des patients initiant trois INTI, il serait difficile surtout si des molécules telles que le TDF ne sont plus actives, de proposer une véritable trithérapie à base d'IP, dans la mesure où ni les INTI, ni les INNTI ne pourraient efficacement accompagner l'IP dans la stratégie thérapeutique (40,160,220,232).

- Des problèmes de tolérance

Quelques études ont rapporté une toxicité digestive récurrente avec le régime à base de trois INTI incluant l'AZT (233). Ainsi, au cours de l'essai Temprano ANRS 12136, le bras à base trois INTI contenant de l'AZT a été prématurément arrêté du fait des nombreux effets indésirables et de l'intolérance digestive qu'il induisait (212). Dans notre expérience de la mise en place de l'essai ANRS 12294 FIT-2, les mêmes effets indésirables digestifs observés dans TEMPRANO ont été rapportés par les patients, entraînant des interruptions temporaires du traitement ARV. Les premières analyses permettront de confirmer la fréquence de ces effets ainsi que la durée éventuelle des interruptions de traitement.

L'abacavir (ABC) est un autre analogue nucléotidique qui pourrait s'avérer utile dans un régime à base de trois INTI, mais il faudrait encore s'assurer de la faible prévalence de l'allèle HLA-B57, à l'origine d'hypersensibilité avec l'ABC (234,235). Ainsi, l'utilisation d'un régime à base de trois INTI pourrait entraîner des problèmes de tolérance et de résistance.

En définitive, le régime à base de trois INTI bien que très discuté ne saurait être totalement banni de l'arsenal thérapeutique déjà très limité des patients vivant avec le VIH-2. Dans notre cohorte WADA-HIV-2, 175 (9.5%) patients bénéficient de ce traitement depuis plus de huit à 12 années. Bien que l'essai FIT-2 soit en cours, des analyses virologiques pourront être réalisées chez ces patients pour décrire les mutations de résistance et estimer le temps durant lequel le régime reste efficace chez les sujets VIH-2 selon le niveau de CD4 initial.

En l'absence de preuve de son inefficacité, le régime à base de trois INTI reste une alternative thérapeutique à manipuler avec prudence, surtout dans des situations particulières. Les récents résultats préliminaires concernant l'efficacité et la tolérance des INI chez les patients VIH-2 sont d'ailleurs là pour nous rappeler que dans cette lutte contre le VIH-2, aucun régime ne doit être écarté.

7.3 La place des inhibiteurs de l'intégrase dans l'arsenal thérapeutique du VIH-2

7.3.1 Intérêt des INI de 1^{ère} Génération : Raltegravir

L'infection par le VIH-2 reste un défi thérapeutique pour la communauté scientifique. En effet, en plus d'être naturellement résistant aux INNTI (19,20), le VIH-2 développe plus ou moins rapidement des mutations de résistance à tous les INTI actuellement disponibles (39,72,220,229). De plus, ce virus s'avère moins sensible à certains IP que le VIH-1 (123,236) et développe des résistances aux régimes à base d'IP après seulement quatre années de traitement (38,39,72,122). Il est donc urgent de trouver de nouvelles molécules actives sur le VIH-2 afin de pouvoir proposer une alternative aux patients traités sous IP s'ils devenaient résistants. C'est dans cette optique que les inhibiteurs de l'intégrase qui se sont avérés très actifs sur le VIH-1 sont également proposés chez les patients VIH-2. En effet le Raltegravir (RAL) et l'Elvitegravir (EVG) constituent la première génération d'INI commercialisée et ont montré une très forte activité inhibitrice sur l'intégrase du VIH-1 in vitro (237,238).

7.3.2 Efficacité et tolérance

Le RAL a montré son efficacité et sa tolérance lors d'essais thérapeutiques contre placebo chez des patients VIH-1 et chez des patients en échec de traitement (239–242). Devant son succès sur le VIH-1, le RAL a également été testé sur le VIH-2, avec des résultats tout aussi prometteurs (243–247). Toutes ces études rapportant l'efficacité des INI et du RAL ont laissé penser que cette molécule constituerait une alternative au régime à base d'IP en cas d'échec à ce traitement. C'est ainsi que les trois essais thérapeutiques actuellement en cours chez les patients vivant avec le VIH-2, proposent un régime ARV à base d'INI, notamment le RAL (ANRS 159 VIH-2 et ANRS 12294 FIT-2), ou l'EVG boosté au COBI (stribild HIV-2).

IL existe encore peu de données sur l'efficacité et la tolérance du Raltegravir chez les patients vivant avec le VIH-2. La plupart des études sont des séries de cas de moins de 10 patients, rapportant l'expérience de l'utilisation du RAL chez des patients en échec de trithérapies à base de trois INTI ou à base d'IP (246,248–254). La plupart de ces études rapportent une réduction transitoire de la charge virale qui devient indétectable pendant cinq à 12 mois sous traitement, avant de redevenir détectable (246,252,253). En dépit de leur manque de puissance, ces études suggèrent l'apparition de résistance au RAL chez les patients vivant avec le VIH-2, en échec d'un premier traitement ARV.

7.3.3 Faible barrière génétique et résistances

Quelques années après la mise sur le marché des premiers INI (RAL et EVG), les premières mutations de résistance au RAL et à l'EVG sont apparues chez les patients vivant avec le VIH-1 (255–258). Le RAL s'est donc avéré avoir une faible barrière génétique lorsqu'il était administré chez des patients quel que soit l'analogue nucléotidique associé. Pour ce qui est du VIH-2, Charpentier et al., a décrit les mutations de résistances chez sept patients en échec virologique après avoir reçu du RAL (254). Elle a ainsi identifié les mutations suivantes Q148R, N155H et Y143C, ce qui laisse penser que les mutations de résistance aux INI empruntent le même mécanisme chez les patients VIH-2 que chez les VIH-1, leur conférant ainsi des résistances au RAL et à l'EVG (251,254,259). Ces mutations aux INI, qui semblent apparaître assez rapidement, amènent une fois de plus à s'interroger sur la bonne séquence d'initiation du régime à base de RAL par rapport au régime à base d'IP.

7.3.4 Dolutégravir ou Raltégravir

Quelques études suggèrent cependant que la seconde génération d'INI dont le chef de file est le DTG, aurait une plus forte barrière génétique que le RAL (151,257,260,261). En France, Descamps et al., ont rapporté une bonne réponse virologique (charge virale plasmatique $<40\text{cp}/\text{mm}^3$), chez plus de 30% de patients ayant expérimenté un échec thérapeutique aux premières génération d'INI (151). En Espagne, Trevino et al., rapportent un résultat similaire chez les deux patients sous DTG après un échec aux premières génération d'INI (262). Il est évident que dans ce contexte d'accès limité aux médicaments, il serait préférable de proposer le DTG plutôt que le RAL dans un régime ARV à base d'INI.

Cependant, la question de l'accessibilité reste encore posée. En Afrique subsaharienne, le RAL n'est pas disponible en première ni en deuxième ligne de traitement ARV. Certains programmes nationaux de prise en charge en disposent, en quantité très réduites, pour les patients VIH-1 en échec de deuxième ligne de traitement ARV. Dans le cadre des essais ANRS 159 VIH-2 et ANRS 12294 FIT-2, le RAL a été fourni par la firme pharmaceutique et non par les programmes de prise en charge.

Le DTG quant à lui semble prometteur, surtout du fait de sa forte barrière génétique. Il faudra encore attendre qu'il soit testé dans des essais thérapeutiques pour avoir une idée plus claire de son efficacité et de sa tolérance chez les patients VIH-2.

D'une manière générale, pour les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, toute alternative thérapeutique même de courte durée reste salutaire si elle est efficace. Le plaidoyer doit maintenant être intensifié pour la mise à disposition du DTG dans les pays du Sud à un coût abordable pour leurs systèmes de santé.

7.4 Prise en charge du VIH-2 dans les recommandations OMS

L'infection par le VIH-2 comme je l'ai mentionné en introduction de ma thèse, tend à devenir une maladie négligée. Cela est principalement dû à son épidémiologie localisée, à sa faible prévalence et à sa morbi-mortalité relativement faibles, comparée au VIH-1. Alors que l'infection par le VIH-2 était au centre des préoccupations des équipes de recherche au début des années 1990, elle est désormais reléguée au second rang, au point où certains auteurs s'accordent à dire que le VIH-2 n'est plus une priorité de recherche.

L'OMS dans ses recommandations thérapeutiques ne prend pas toujours en compte les patients vivant avec le VIH-2. En effet, les recommandations 2006 et 2010 sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, dans une approche de santé publique, ne prennent pas en compte les patients vivant avec le VIH-2 (116,221). Ces derniers n'y sont mentionnés que lorsqu'il s'agit de situations particulières dans lesquelles utiliser les régimes à base de trois INTI ou ne pas utiliser les régimes à base d'INNTI.

Il a fallu attendre les recommandations de 2013 pour voir apparaître, un paragraphe spécifique aux patients vivant avec le VIH-2 parmi les populations particulières, avec une recommandation spécifique (16). Toutefois, il est clairement spécifié que ces recommandations sont faites avec un niveau de preuve très faible en l'absence de réalisation d'un essai thérapeutique et en tenant compte de la taille modeste des échantillons (115).

C'est cette insuffisance de preuves scientifiques qui est la seconde explication à la non prise en compte des patients vivant avec le VIH-2 dans les recommandations de l'OMS. En effet, du fait de leur nombre peu élevé et des difficultés diagnostiques, très peu d'essais thérapeutiques avaient été réalisés chez ces patients. Les résultats disponibles provenaient le plus souvent d'analyses rétrospectives, sur des cohortes observationnelles de taille modeste. Des trois essais thérapeutiques actuellement en cours sur le VIH-2, seul l'essai ANRS 12294 FIT-2 se propose de recruter 210 patients dans trois bras différents (Figure 3, section 2.3). Les deux autres essais évaluent la tolérance et l'efficacité d'une seule ligne de traitement sur une trentaine de patients. De plus, l'essai FIT-2 étant non comparatif, il ne parviendra pas à changer le niveau de preuve des recommandations qui seront formulées à la suite de ses résultats.

La conséquence de cette non-prise en compte formelle des patients vivant avec le VIH-2 dans les recommandations OMS, est le fait que ces patients ne seront pas non plus pris en compte par les programmes nationaux, encore moins par les prescripteurs.

7.5 Pourquoi continuer la collaboration Nord–Sud et pour quelle recherche ?

Depuis la découverte du VIH-1 en 1983, la recherche sur le VIH a toujours été le fruit de la collaboration Nord-Sud, associant les équipes du CDC, de l'institut Pasteur, des Universités des pays du Nord et des centres hospitaliers universitaires des pays du Sud. Ces derniers collectaient les données de suivi clinique et les échantillons biologiques pour les faire analyser dans les laboratoires du Nord. Cette collaboration répondait à une préoccupation commune de toute la communauté scientifique qui était de mutualiser les moyens disponibles pour comprendre le fonctionnement du virus et suivre l'évolution de l'épidémie. Le VIH-2 a ainsi été soupçonné en 1985 sur des échantillons de patients sénégalais dont le résultat sérologique était inhabituel, pour des patients présentant des symptômes du SIDA. Le virus a ensuite été isolé par les chercheurs de l'institut Pasteur de Paris en 1986, avant que son génome ne soit caractérisé en 1987 (55,56,128).

Plus tard, la collaboration Nord-Sud s'est focalisée sur les dynamiques épidémiologiques de l'infection au sein des populations, avec la réalisation d'enquête de séroprévalence du VIH-2 en Guinée Bissau et en Gambie, par les équipes du *Medical Research Council* (MRC) de Grande Bretagne (70,77). Cette dynamique épidémiologique s'accompagnait de recherches en biologie moléculaire pour identifier les différents groupes et sous-groupes de la famille du virus. Le suivi de l'évolution épidémiologique du virus s'accompagnait de la nécessité d'identifier les patients infectés. C'est ainsi que les premières cohortes ont vu le jour dans les centres de dépistage et de prise en charge des IST au Sénégal, en Gambie et en Guinée Bissau. En dépit de l'absence de traitement, ces cohortes gérées par des équipes de recherche Nord-Sud avec des financements du Nord, suivaient les patients pour décrire l'histoire naturelle de l'infection et le devenir des patients infectés.

Avec l'avènement des ARV hautement actifs et le passage à échelle du traitement en Afrique, la collaboration Nord-Sud s'est désormais attelée à documenter la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV. C'est ainsi qu'à travers des analyses de données de cohorte, la moins bonne réponse immunologique et virologique aux ARV chez les patients vivant avec le VIH-2, de même que la moins bonne réponse du régime à base de trois INTI comparé à celui à base d'IP, ont été décrites (110,118,189,231).

Aujourd'hui, l'attention est focalisée sur la description des résistances virales, avec la caractérisation des mutations génétiques à l'origine des résistances virales. Dans ce domaine, la collaboration Nord-Sud reste indispensable dans la mesure où les analyses phénotypiques et le séquençage génétiques ne sont pas encore réalisables en routine dans les laboratoires du Sud.

Ainsi, le faciès de la collaboration Nord-Sud a évolué au fil du temps et a marqué les progrès considérables réalisés par les systèmes de santé et les chercheurs du Sud. En effet, au tout début de l'épidémie, la collaboration consistait pour les équipes du Nord à venir s'installer dans le Sud pour tout construire (laboratoire, centre de recherche, formation des chercheurs) et mettre en place les cohortes. Au fil des années, avec le transfert de technologie et la formation, les chercheurs du Sud arrivent

maintenant à prendre en main les unités et les laboratoires de recherche et à réaliser la plupart des examens.

Toutefois, cela ne laisse pas présager la fin des collaborations Nord-Sud dans la recherche. En effet, pour le cas de l'infection par le VIH-2, et d'une manière générale de l'infection par le VIH, la quasi-totalité des financements de recherche proviennent du Nord et ne peuvent être obtenus que par des équipes bicéphales Nord/Sud. De plus, les nouveaux défis auxquels sont confrontés les chercheurs nécessitent de faire appel des technologies sans cesse plus avancées et qui ne sont pas encore disponibles dans les laboratoires du Sud.

Enfin, en dépit de sa localisation principale en Afrique de l'Ouest, l'infection par le VIH-2 se retrouve quand même dans des proportions plus ou moins considérables dans certains pays du Nord. Sa prise en charge globale nécessitera toujours que les chercheurs du Nord et du Sud se mettent ensemble et associent leurs ressources pour améliorer les connaissances sur la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 à travers le monde.

Ainsi, dans le cadre de la collaboration leDEA, nous avons mis en place avec le groupe de travail de la cohorte WADA-HIV-2, une biothèque de plasma et de cellules collectés chez des patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Certains échantillons de cette biothèque ont été transférés au service de virologie de l'hôpital Necker, pour développer la technique de la PCR en temps réel sur des panels de sérum de patients vivant en Afrique (187) après sa validation sur les échantillons du Nord (37). Puis ces premières analyses ont permis de réaliser des analyses phénotypiques en vue de caractériser les mutations de résistances virales au traitement ARV avec l'équipe du Pr Brun-Vézinet de l'hôpital Bichat à Paris et de faire des dosages pharmacologiques avec l'équipe du Pr Gilles Peytavin. Cela a permis de documenter le profil des résistances génotypiques chez les patients vivant avec le VIH-2 et traités en Afrique de l'Ouest (38).

Une autre partie de ces échantillons a été utilisée dans le cadre de l'étude ANRS 12301 qui met en relation le groupe de quantification Nord et les laboratoires du Sud, pour la recherche d'une technique de diagnostic moléculaire de la double infection par le VIH-1 et le VIH-2. Cette collaboration, nous permettra de valider l'algorithme proposé lors de la mise en place de l'essai FIT-2.

Nous avons à ce jour, dans la biothèque WADA-HIV-2, des échantillons de plasma et de cellules de plus 800 patients vivant avec le VIH-2, prélevés en 2012, 2014 et 2016. L'exploitation de cette banque biologique ne peut se faire que dans le cadre d'une collaboration Nord/Sud impliquant des épidémiologistes, des cliniciens, des virologues, et des immunologistes capables de travailler ensemble pour trouver des réponses biologiques à des questions restées en suspens à la fin des études cliniques et épidémiologiques que nous avons déjà menées.

Des équipes pluridisciplinaires Nord/Sud devraient se mettre ensemble pour la recherche efficace de financements additionnels après d'agences telles que l'ANRS et EDCTP. La mise en commun des données provenant des collaborations ACHIEV₂E et leDEA, reste également une piste pour renforcer les collaborations Nord/Sud, de même que l'exploitation des prélèvements des patients de l'essai FIT-2 pour la réalisation des dosages pharmacologiques.

7.6 Que pourraient apporter les études immunologiques ?

7.6.1 Importance de l'immunologie dans l'infection par le VIH

Les réactions immunologiques sont au cœur de la physiopathologie de l'infection par le VIH et ce sont elles qui guident le processus de progression de la maladie vers le stade SIDA qui est défini comme un syndrome d'immunodéficience acquise.

En effet, quel que soit le type de virus (VIH-1 ou VIH-2), les cellules cibles de l'infection dans l'organisme sont les cellules de l'immunité, principalement les lymphocytes T-CD4 et dans une certaine mesure les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. L'activation immunitaire, induite par la présence du virus entraîne un ensemble de réactions qui désorganisent tout le système immunitaire, conduisant à son essoufflement (263–265). En effet, le VIH utilise les lymphocytes T CD4 dont il détourne la machinerie cellulaire pour assurer sa multiplication à travers le processus de réplication virale.

En réaction à ce processus, l'organisme produit des lymphocytes T-CD8 cytotoxiques, dont le rôle est de détruire les CD4 infectés par le virus, ce qui contribue au contrôle naturel mais temporaire de la réplication virale durant la phase de primo-infection. Toutefois, la persistance du virus dans les réservoirs (macrophages, et CD4) est à l'origine d'une activation chronique du système immunitaire responsable d'une déplétion immunologique caractéristique de l'infection par le VIH. C'est à la suite de ce processus, qui affaiblit considérablement les défenses de l'organisme, que des germes habituellement contrôlés par le système immunitaire deviennent hautement pathogènes et entraînent des infections opportunistes (266).

Les recherches immunologiques sur le VIH ont permis de comprendre la physiopathologie de l'infection et d'identifier les biomarqueurs prédictifs de la progression de la maladie (267,268). On distingue ainsi les biomarqueurs prédictifs de la progression dans l'histoire naturelle, qui permettent de prédire l'évolution des personnes vivant avec le VIH en absence de traitement ARV. Il s'agit principalement du nombre absolu de CD4, du pourcentage de CD4 et du ratio CD4/CD8, dont la décroissance est fortement corrélée à la progression vers le stade SIDA (267). On distingue également les marqueurs prédictifs de l'évolution sous traitement ARV, que sont le nombre initial de CD4 et la charge virale plasmatique, qui évoluent en sens inverse et qui sont des marqueurs prédictifs du décès (269).

L'identification des marqueurs de l'activation immunitaire et de l'inflammation chez les patients vivant avec le VIH a permis de mieux comprendre le rôle de l'activation immunitaire généralisée dans l'évolution de la maladie. On a ainsi identifié les marqueurs suivants qui signent une activation lymphocytaire, associée à la mortalité des patients : HLA-DR (HLA de classe II), CD38, CD25, CD70, et NKp44L, qui sont des marqueurs exprimés sur les membranes cellulaires. On distingue également les marqueurs solubles, dont certains indiquent également une inflammation chronique à l'origine de pathologies cardiovasculaires, de cancers et de maladies neurodégénératives (270–272):

- β 2- microglobuline,
- Néoptérine
- CRP (hs CRP): protéine de la phase aigüe
- Cytokines de l'immunité innée: IL-6, IL-1RA
- D dimères (marqueur d'une activité pro-coagulante)
- CD14s (protéine de la phase aigüe, activation des monocytes)
- CD163s (relargué par les monocytes/macrophages activés)
- ICAM, VCAM (activation/dysfonction endothéliale)
- IP-10 (CXCL10, chimiokine produite en réponse à l'IFN- γ)

7.6.2 Les patients asymptomatiques à long terme ou progresseurs lents

Certains patients infectés par le VIH restent asymptomatiques pendant de longues années en gardant un taux de CD4 très élevé en absence de tout traitement antirétroviral. Ils sont connus sous le nom de progresseurs lents ou patients asymptomatiques à long termes. Certains patients asymptomatiques gardent également une charge virale en dessous du seuil de détectabilité (<50 copies/mL), ils sont appelés « HIV controllers ». Des analyses immunologiques chez les patients vivant avec le VIH-1 et les progresseurs lents suggèrent que l'activation immunitaire est moins importante chez les progresseurs lents que chez les patients qui évoluent vers le stade SIDA (273,274).

La compréhension des mécanismes par lesquels les progresseurs lents parviennent à contrôler durablement la réplication virale, tout en évitant une activation immunitaire prolongée, est un enjeu majeur de la recherche sur le VIH. En effet, bien qu'il existe des médicaments ARV capables d'assurer une suppression virologique durable, réussir à provoquer une rémission spontanée, telle que observée chez les « HIV controllers » pourrait redonner l'avantage aux patients vivant avec le VIH, dans cette lutte contre le VIH, qui devient de plus en plus résistant aux ARV (155,275,276).

7.6.3 Les études immunologiques chez les patients VIH-2

Bien que le VIH-1 et le VIH-2 induisent une infection mettant en jeu les même processus hormonaux et immunitaires, la proportion de progresseurs lents est beaucoup plus importante chez les patients vivant avec le VIH-2 (109,277). De plus, l'infection par le VIH-2 se différencie de l'infection par le VIH-1 par une déplétion en CD4 plus lente et une charge virale plus basse, traduisant une réplication virale mieux contrôlée. L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme un modèle d'infection à virus contrôlé ou une infection atténuée, et l'exploration immunologique des mécanismes de contrôle du VIH-2 par l'organisme humain pourrait donner des pistes de nouveaux médicaments permettant non seulement de contrôler efficacement la réplication virale, mais aussi de réguler l'activation immunitaire.

Une faible activation immunitaire associée à une plus faible déplétion en CD4 a déjà été rapportée chez les patients vivant avec le VIH-2 en comparaison à ceux vivant avec le VIH-1 (276). Cette étude qui dosait la concentration des marqueurs de l'inflammation, rapportait que l'activation immunitaire était plus courte chez les patients vivant avec le VIH-2 (faible concentration en β 2- microglobuline sérique et faible expression cellulaire du HLA-DR sur les lymphocytes) et entraînait une progression

plus lente de la maladie (276). Plus récemment, la protéine Gag du VIH-2 a été identifiée comme étant la plus immunogène de tout le protéome viral VIH-2 (278). Cette protéine Gag induit une réaction immunitaire à médiation cellulaire spécifique CD8+ qui est inversement corrélée à la charge virale plasmatique VIH-2, suggérant un meilleur contrôle de la réplication virale (279). Les premiers résultats de l'étude ANRS Immunovir 2, publiés en 2016, confirment la présence et le rôle important joué par un phénotype particulier de lymphocyte T CD8 spécifique du GAG, dans le maintien d'une suppression virale chez les patients VIH-2 en absence de traitement (155).

Toutefois, le processus par lequel les patients vivant avec le VIH-2 et progressant lentement, parviennent à contrôler la réplication virale, reste encore faiblement exploré et peu compris. Des études immunologiques sur des échantillons de cellules mononuclées (PBMC) de patients VIH-2 à différents moments de leur évolution permettront certainement de mieux comprendre ce phénomène et d'envisager des approches vaccinales plus efficaces.

De plus, les populations de patients vivant avec le VIH-2 se caractérisent par leur âge élevé, ce qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires. Les études immunologiques permettront aussi de doser les marqueurs de l'inflammation et de les corrélés à la survenue de maladies non transmissibles, telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives (270,280).

Enfin, quelques études immunologiques pourront se faire à partir des prélèvements de la bibliothèque WADA-HIV-2 qui compte actuellement des prélèvements stockés en fonction du temps de patients VIH-2.

7.7 La coïnfection VIH-1 et 2

L'Afrique de l'Ouest se caractérise par une double circulation du VIH-1 et du VIH-2, à l'origine de coïnfections de certains individus par les deux virus (23,22,24,25). Ces patients posent également un problème de prise en charge, d'autant plus qu'ils portent deux virus dont l'un est résistant au traitement recommandé en première intention. Il est donc primordial de les prendre en compte dans la stratégie globale de lutte contre l'infection par le VIH-2.

7.7.1 Dilemme du diagnostic

Le diagnostic de la double infection par les deux VIH demeure une préoccupation pour la prise en charge du VIH-2. Comme je l'ai déjà présenté dans la section 2 du présent document, les tests de diagnostic rapide du VIH ne parviennent pas à différencier les patients doublement infectés par les deux virus (30,31,164). Dans notre étude réalisée dans trois pays d'Afrique de l'Ouest, seuls 23% des patients doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2 étaient confirmés doublement infectés par les deux virus, tandis que 40% et 14% étaient reclassés comme VIH-1 et VIH-2 mono-infectés respectivement (175). Ce résultat suggère que plus de 40% de patients doublement réactifs sont des VIH-1 traités à tort avec des IP alors qu'ils auraient pu bénéficier d'un traitement de première ligne classique à base INNTI. Ceci rappelle alors la nécessité de trouver un algorithme plus performant pour le diagnostic et la différenciation de ces patients doublement infectés.

Pour cela, il est indispensable de disposer d'un « gold standard » permettant de dire avec le maximum de certitude quels sont les patients doublement infectés. A ce stade des recherches, seul la biologie moléculaire pourrait y arriver, en identifiant l'ARN VIH-1 plasmatique pour le diagnostic du VIH-1 et l'ADN proviral VIH-2, puisque l'ARN VIH-2 est indétectable sans traitement ARV chez 40% des patients. Plusieurs études ont présenté les données de patients doublement infectés par les VIH-1 et VIH-2, mais à notre connaissance, seul Landman et al. ont utilisé la biologie moléculaire et rapporté les données de 17 patients constituant une vraie cohorte de patients doublement infectés (281). Pour toutes les autres études rapportant des données de patients non confirmés par la biologie moléculaire, l'expression appropriée devrait être « patient doublement réactif » plutôt que doublement infecté.

Le projet ANRS 12301 conduit par le groupe de quantification du Nord et les laboratoires du Sud, a pour ambition de proposer et valider une technique moléculaire permettant d'identifier les patients doublement infectés. Cependant, cette technique de diagnostic moléculaire ne pourra pas être déployée en routine ni décentralisée dans les sites et laboratoire périphériques. Nous nous attellerons donc, une fois que le « gold standard » moléculaire sera disponible, à proposer un algorithme basé sur les tests rapides, afin de permettre une bonne identification des patients doublement infectés sur les sites périphériques. Cela permettra d'épargner le régime à base d'IP et de la rendre disponible comme deuxième ligne de traitement pour plus de 40% des patients. En attendant de disposer d'un tel outil, nous avons fait le choix au sein de la collaboration leDEA de ne plus présenter les données des patients doublement réactifs, dans la mesure où 40% d'entre eux pourraient être des patients VIH-1 (175).

7.7.2 Coïnfection, super infection

La coïnfection se définit comme le fait d'être infecté simultanément par deux virus différents, ou par deux souches différentes du même virus, alors que la surinfection désigne une infection qui survient secondairement chez un individu déjà infecté par une souche différente du même virus. La prévalence de la double infection VIH-1 et VIH-2 est estimée entre 0 et 3,2% en Afrique de l'Ouest (282,283). Toutefois, ce chiffre doit être relativisé, puisque les difficultés diagnostiques subsistent et que des patients vivant avec le VIH-1 ou avec le VIH-2, peuvent à tout moment se surinfecter. Peu d'études ont exploré la fréquence des surinfections, mais les données épidémiologiques actuelles (épidémie généralisée avec VIH-1 et faible transmission du VIH-2) laissent imaginer qu'un plus grand nombre de patients vivant avec le VIH-2 pourrait se surinfecter avec le VIH-1.

7.7.3 Progression de la maladie ou compétition virale

La différence d'évolution clinique, immunologique et virologique des patients infectés par chaque virus a été décrite, montrant qu'en absence de traitement ARV, les patients vivant avec le VIH-2 vivaient plus longtemps, avec une morbidité plus faible que ceux vivant avec le VIH-1 (135,136,138,208). En 1995, Travers et al. suggérait que l'infection par le VIH-2 pourrait freiner l'évolution de l'infection par le VIH-1, après une étude chez les professionnelles du sexe au Sénégal (124). Cette observation n'a toutefois pas été confirmée par d'autres chercheurs et a donné lieu à une polémique

encore d'actualité (126,127,284–286). En 2012, Esbjornsson et al. a comparé le temps médian pour atteindre le stade sida, chez les patients vivant avec le VIH-1 et chez ceux vivant avec les deux virus (287). Il rapportait ainsi que la progression vers le stade sida était significativement plus rapide (68 [60-76] mois en médiane) chez les patients vivant avec le VIH-1 que chez ceux ayant les deux virus (104 [75-133] mois), concluant à un effet protecteur du VIH-2 sur le cours de l'infection par le VIH-1 (287). En 2014, le même auteur arrive à la même conclusion en comparant la survie médiane chez les patients VIH-1 et les patients doublements réactifs, dans une cohorte de patients suivis depuis plus de 20 ans (288). Toutefois, ces deux analyses ne prenaient pas en compte les patients mono infectés par le VIH-2. Une méta analyse a été réalisée en 2014 par Prince et al., concernant la mortalité chez les patients vivant avec le VIH-1, le VIH-2, ou les deux virus. Cet auteur, rapporte un risque de mortalité accru chez les patients VIH-1 comparés aux VIH-2 (1,86 [IC95% 1,44–2,39]), de même que chez les patients VIH-1 et VIH-2 comparés aux VIH-2 (1,81 [IC95% 1,43–2,30]). Il conclut donc qu'en absence de risque accru de la mortalité chez les VIH-1 comparé aux VIH-1 et VIH-2 (1.11 [95% [0.95–1.30]]), il n'y a pas d'effet protecteur du VIH-2 sur l'évolution du VIH-1 chez les patients doublements infectés (138).

Cette polémique autour de l'effet supposé du VIH-2 sur l'évolution du VIH-1 ne va certainement pas s'arrêter avec ces deux dernières publications. La recherche d'un effet protecteur du VIH-2 sur l'infection par le VIH-1 présente un intérêt pour de nombreux chercheurs, qui y voient une piste de réflexion intéressante pour l'élaboration d'un vaccin curatif contre le VIH-1.

Des analyses immunologiques pourraient permettre de mieux comprendre ce phénomène s'il existe, et d'en déduire les implications cliniques, ou alors de clore définitivement le débat. La biothèque de la cohorte WADA-HIV-2 pourrait contribuer à cette réflexion en fournissant des échantillons de plasma et de cellules de patients VIH-2, VIH-1 et doublement infectés. Il faudrait pour cela disposer d'une technique de diagnostic suffisamment robuste pour identifier avec certitude les patients doublement infectés.

7.8 Perspectives de recherche

7.8.1 Prévalence et importance réelle du VIH-2 en Afrique de l'Ouest

Le premier constat que j'ai fait au moment où je préparais mon projet de thèse en 2013, était l'absence de données épidémiologiques récentes concernant l'infection par le VIH-2. En effet, la plupart des données disponibles font référence aux chiffres de prévalence de la Guinée Bissau, obtenus au sein des deux grandes cohortes populationnelles urbaines et rurales mises en place entre 1987 et 1989 (70,136,137,223). Aucune information n'est disponible sur la prévalence nationale du VIH-2 dans les pays d'Afrique de l'Ouest, tandis que les données européennes indiquent le plus souvent la proportion de VIH-2 parmi les nouvelles infections diagnostiquées ou au sein de cohortes (86–89). Alors que certaines études prédisent l'extinction spontanée de l'épidémie de VIH-2, la prise en charge adaptée des patients vivant avec le virus reste un défi. Il faudra en effet recourir à des molécules ARV spécifiques et à des stratégies d'administration différentes de celles du VIH-1. Pour pouvoir envisager tout cela dans une approche de santé globale, il est important d'avoir

une bonne description de la prévalence de l'infection par le VIH-2 dans les différents pays ouest africains.

La difficulté reste de trouver la meilleure approche méthodologique pour estimer la prévalence de l'infection par le VIH-2 dans les différents pays. Le recours aux données de surveillances et de dépistage au niveau des PNLs et des laboratoires nationaux de référence, ou encore la mise en œuvre d'une étude de prévalence globale dans les 15 pays d'Afrique de l'Ouest avec le soutien de l'ONUSIDA sont autant de piste que je compte explorer au cours des prochaines années. Une telle étude ne pourra être réalisée sans le soutien des partenaires locaux, compte tenu du fait que le VIH-2 reste une maladie négligée. En utilisant les meilleurs outils de dépistage, les enquêtes anonymes non corrélées sur le sang du cordon restent une des pistes à explorer. Visseaux et al ., ont souligné dans une récente revue de la littérature l'importance de réaliser de telles études de prévalence, mais la difficulté principale réside dans l'identification des patients porteurs du VIH-2 (62,160).

7.8.2 Diagnostic sérologique de la double infection

L'étude de la prévalence réelle du VIH-2 en Afrique de l'Ouest posera certainement la question du diagnostic et de la différenciation des deux virus. J'ai présenté dans la section 2 de ma thèse, les difficultés diagnostiques et les pistes de solution à explorer. A travers les analyses de la biothèque WADA-HIV-2 et avec le soutien de l'équipe de biologie moléculaire du projet ANRS 12302, j'envisage d'explorer d'avantage la question du meilleur algorithme basé sur des tests sérologiques, pour identifier les patients vivant avec le VIH-2 et ceux doublement infectés par le VIH-1 et le VIH-2. Une ébauche d'algorithme a déjà été proposée lors de la mise en œuvre de FIT-2 et sera testée sur les prélèvements déjà caractérisés par la biologie moléculaire.

7.8.3 Transmission du VIH-2

Depuis le début des années 2000, les résultats issus des grandes cohortes Bissau guinéennes et gambienne indiquent le déclin de l'épidémie de VIH-2 et le rattachent à la faible transmission hétérosexuelle et verticale de ce virus. Des études menées au Sénégal et en Gambie ont relié cette faible transmission sexuelle du VIH-2 à une charge virale faible dans le plasma et dans les sécrétions génitales (6,100,102,103). Toutefois, une étude plus récente suggère que la transmission du VIH-2 suit la même dynamique que celle du VIH-1 au sein des populations de Guinée Bissau et de Gambie. Il me semble donc important d'explorer de nouveau cette question de la transmission sexuelle du VIH-2, afin de comprendre les déterminants qui lui sont rattachés. Nous avons déjà commencé à réfléchir sur cette question. C'est ainsi que nous avons initié en 2016 une étude transversale au sein de la collaboration WADA-HIV-2 incluant les patients VIH-2 ou doublement infectés et leurs partenaires sexuels. Cette étude est actuellement en cours et a pour objectifs de :

- Décrire les connaissances attitudes et comportements des patients infectés par le VIH-2 en ce qui concerne leur maladie et le partage du statut VIH parmi les patients traités et non traités.
- Décrire la prévalence de l'infection par le VIH-2 chez les partenaires de vie des patients infectés par le VIH-2 et suivis dans la cohorte WADA-HIV-2.

- Décrire les comportements sexuels et les facteurs associés à la séronégativité parmi les couples sero-différents dont l'un des partenaires est infectés par le VIH-2 ou doublement réactifs aux VIH-1 et VIH-2.
- Décrire l'origine phylogénique de la transmission du VIH chez les partenaires séropositifs de patients VIH-2 au sein de la cohorte WADA-HIV-2.

7.8.4 Prise en charge

Il est certain que l'essai FIT-2 apportera beaucoup d'information sur l'efficacité des différents régimes ARV disponibles pour les patients vivant avec le VIH-2. Toutefois, des questions restées en suspens méritent d'être abordées sur des données longitudinales. Ainsi, j'envisage à partir des données de la cohorte WADA-HIV-2 et de la biothèque Résist-HIV-2, de

- Documenter la morbidité spécifique liée au VIH-2, notamment l'incidence de la tuberculose, les raisons d'hospitalisation chez les patients VIH-2
- Documenter l'observance chez les patients vivant avec le VIH-2 sous traitement ARV (objectivée par la charge virale et les dosages pharmacologiques), surtout dans le contexte du traitement pour tous
- Décrire les résistances virales aux différentes molécules en fonction des régimes initiés. Cette étude pourra s'envisager comme la suite du travail déjà réalisé par l'équipe de Bichat sur les données de Resist-VIH-2.

Etant donné que de nombreuses études rapportent des résistances aux premières générations d'INI (RAL et EVG), l'exploration du DTG qui est un INI de seconde génération avec une barrière génétique plus forte est une piste intéressante, surtout pour les éventuels patients en échec dans l'essai FIT-2. Une cohorte de patients résistants aux IP et/ou aux INI sera donc mise en place en vue d'explorer le rôle du DTG dans la prise en charge des patients en échec thérapeutique.

Je compte également explorer la question de l'observance au traitement ARV à travers des enquêtes qualitatives auprès des soignants et des patients vivant avec le VIH-2, en vue de proposer et tester un protocole pour l'accompagnement de ces patients qui disposent de moins d'options thérapeutiques que les patients vivant avec le VIH-1.

7.8.5 Etude immunologique

Le rôle des marqueurs de l'inflammation dans l'évolution de l'infection par le VIH-2 reste peu décrit. Quelques résultats provenant de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 et de la cohorte Bissau guinéenne suggèrent que ces marqueurs joueraient un rôle clé dans la progression clinique, immunologique et virologique des patients, de même que dans les mécanismes de résistance. Je compte explorer cette question à travers l'analyse des prélèvements biologiques successifs réalisés depuis 2012. Un des obstacles identifiés, sera la difficulté de nouer une collaboration avec des immunologistes du Nord pour répondre à ces questions dans le contexte Africain. Des premières discussions, il ressort que des difficultés logistiques pourraient être un frein pour la réalisation d'une telle étude (nécessité de faire des analyses sur du sang total, le délai d'acheminement des échantillons au laboratoire).

CONCLUSION

Des progrès considérables ont été réalisés dans la lutte contre l'infection par le VIH au cours des 20 dernières années. Ces progrès concernent aussi bien l'amélioration des performances du système de santé, que le développement de nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des patients vivant avec le VIH. Le plus grand succès reste incontestablement le passage à échelle de la mise sous traitement des personnes vivant avec le VIH, qui laisse maintenant entrevoir une possible élimination de l'épidémie.

En dépit de toutes ces avancées, l'identification précise et la différenciation des patients vivant avec le VIH-2, de même que leur prise en charge holistique, restent encore des défis opérationnels pour les systèmes de santé des pays d'Afrique de l'Ouest. Des algorithmes plus performants pour différencier les patients doublement réactifs des patients mono-infectés par le VIH-1, doivent encore être proposés, pour épargner une seconde ligne de traitement pour plus de 40% de patients traités à tort avec des IP. La meilleure séquence d'initiation des régimes ARV disponibles doit également être identifiée, de même qu'un régime de seconde ligne efficace, pour assurer une suppression virologique durable, aux patients vivant avec le VIH-2 qui initient un traitement ARV. Tout ceci devrait bien entendu être accompagné d'un plaidoyer efficace pour faciliter l'accès aux INI en Afrique, notamment le Dolutegravir.

Bien qu'une tendance à la baisse de l'épidémie semble se confirmer, l'épidémiologie de l'infection par le VIH-2 doit encore être décrite avec plus de précision, dans les différents pays d'Afrique de l'Ouest. Ceci dans le but de mieux planifier la prise en charge des patients vivant avec ce virus, de réduire la mortalité des patients infectés et de proposer les meilleures stratégies de rétention dans les soins.

La recherche sur le VIH-2 a encore de nombreux défis à relever, notamment sur l'utilisation des nouveaux médicaments disponibles et la description du profil des résistances. Il s'agira également de comprendre les mécanismes immunologiques et inflammatoires qui entrent en jeu dans le développement de la maladie ou qui induisent le contrôle de la réplication virale, en vue de prévenir les maladies non transmissibles liées au VIH ou encore d'identifier des approches vaccinales potentielles.

Durant mes travaux de recherche sur le VIH-2, j'ai abordé tour à tour la question du diagnostic, de la prise en charge et du suivi des patients vivant avec ce virus. J'ai pu décrire les difficultés diagnostiques rencontrées avec les tests rapides actuels et j'ai proposé un algorithme qui sera évalué à l'aide des techniques de biologie moléculaire. J'ai exploré les différentes questions relatives à la prise en charge, notamment la réponse au traitement, qui reste sous optimale avec les stratégies thérapeutiques actuelles, et le suivi de cette réponse, qui doit se faire à l'aide de la charge virale et du comptage des CD4. J'ai également exploré le devenir des patients suivis dans les cohortes, avec ou sans traitement et j'ai constaté qu'il y avait chez les patients vivant avec le VIH-2 une mortalité presque aussi précoce et importante que chez les patients vivant avec le VIH-1, avec une influence de l'âge et du sexe. J'ai enfin eu l'opportunité de participer à la mise en place du premier essai thérapeutique randomisé chez les patients vivant avec le VIH-2 dans cinq pays, ce qui m'a permis de me rendre compte des difficultés méthodologiques et opérationnelles qu'il y a à réaliser un essai thérapeutique dans cette population.

Après quatre années de travail et de réflexion sur le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VIH-2 en Afrique de l'Ouest, je suis convaincu qu'il est possible d'améliorer considérablement le diagnostic de l'infection à VIH-2 avec un algorithme performant basé sur l'utilisation des tests rapides. Quant à la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2, elle me semble encore assez complexe, puisqu'en dépit de l'argumentaire très étayé, dans la littérature, je ne suis pas en mesure de dire s'il faut à ce jour abandonner définitivement le régime ARV à base de trois INTI. De plus, il reste difficile d'identifier la meilleure séquence d'initiation des régimes ARV disponibles pour les patients vivant avec le VIH-2 en Afrique de l'Ouest. Il faudra pour cela encore attendre les résultats de l'essai ANRS 12294 FIT-2, qui ne seront pas disponible avant 2018.

Toutefois, cette expérience m'a donné envie de poursuivre la recherche sur le VIH-2, qui est loin d'être une impasse scientifique. L'exploration des marqueurs de la réaction immunitaire et de l'inflammation, ainsi que la description de la morbidité et de la mortalité liés au VIH-2, sont avec l'étude des résistances, autant de chantiers dans lesquels je compte m'investir au cours des prochaines années.

RÉFÉRENCES

1. UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE 2016 [Internet]. 2016 May p. 16. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>
2. Gottlieb GS, Eholié S-P, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa: AIDS. 2008 Oct;22(16):2069–72.
3. Barin F, Cazein F, Lot F, Pillonel J, Brunet S, Thierry D, et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France: 2003-2006. AIDS Lond Engl. 2007 Nov 12;21(17):2351–3.
4. Soriano V, Gomes P, Heneine W, Holguín A, Doruana M, Antunes R, et al. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in Portugal: clinical spectrum, circulating subtypes, virus isolation, and plasma viral load. J Med Virol. 2000 May;61(1):111–6.
5. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 Mar 15;52(6):780–7.
6. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, Hsieh CC, Marlink RG, Gueye-NDiaye A, et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. Lancet. 1994 Apr 16;343(8903):943–6.
7. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA. 1994 Aug 10;272(6):462–6.
8. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Oct 1;51(7):833–43.
9. Ancelle R, Bletry O, Baglin AC, Brun-Vezinet F, Rey MA, Godeau P. Long incubation period for HIV-2 infection. Lancet Lond Engl. 1987 Mar 21;1(8534):688–9.
10. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. Science. 1994 Sep 9;265(5178):1587–90.
11. Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali J, et al. HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. AIDS Lond Engl. 1994 Nov;8(11):1617–20.
12. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. J Infect Dis. 1999 Oct;180(4):1116–21.
13. Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, Biague A, Bamba S, Kwok S, et al. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. Arch Intern Med. 2000 Nov 27;160(21):3286–93.
14. Martinez-Steele E, Awasana AA, Corrah T, Sabally S, van der Sande M, Jaye A, et al. Is HIV-2-induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. AIDS Lond Engl. 2007 Jan 30;21(3):317–24.
15. Matheron S, Pueyo S, Damond F, Simon F, Leprêtre A, Campa P, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. AIDS Lond Engl. 2003 Dec 5;17(18):2593–601.

16. WHO. WHO | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. WHO. 2013 [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>
17. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Recommandations du groupe d'experts RAPPORT 2 0 1 3 [Internet]. France: Ministère des affaires sociales et de la Santé; Conseil national du Sida; Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales; 2013 [cited 2014 Jun 21] p. 478. (La documentation Française). Report No.: 2013. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
18. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, Hawkins D, Smit E, McCrae LX, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med.* 2010 Nov;11(10):611–9.
19. Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 29;99(22):14410–5.
20. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther.* 2004 Feb;9(1):57–65.
21. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. USA: Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2016 Sep 12] p. i-28-32. (AIDS info). Report No.: 2016. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
22. Evans LA, Moreau J, Odehouri K, Seto D, Thomson-Honnebier G, Legg H, et al. Simultaneous isolation of HIV-1 and HIV-2 from an AIDS patient. *Lancet.* 1988 Dec 17;2(8625):1389–91.
23. De Cock KM, Odehouri K, Colebunders RL, Adjorlolo G, Lafontaine MF, Porter A, et al. A comparison of HIV-1 and HIV-2 infections in hospitalized patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl.* 1990 May;4(5):443–8.
24. George JR, Ou C-Y, Parekh B, Brown V, De Cock KM, Brattegaard K, et al. Prevalence of HIV-1 and HIV-2 mixed infections in Côte d'Ivoire. *The Lancet.* 1992 Aug 8;340(8815):337–9.
25. Nkengasong JN, Kestens L, Ghys PD, Koblavi-Dème S, Otten RA, Bilé C, et al. Dual infection with human immunodeficiency virus type 1 and type 2: impact on HIV type 1 viral load and immune activation markers in HIV-seropositive female sex workers in Abidjan, Ivory Coast. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000 Sep 20;16(14):1371–8.
26. Peeters M, Fransen K, Piot P, Groen G v. d, Delaporte E, Gershy-Damet G-M, et al. Virological and polymerase chain reaction studies of HIV-1/HIV-2 dual infection in Côte d'Ivoire. *The Lancet.* 1992 Aug 8;340(8815):339–40.
27. Peeters M, Fransen K, Gershy-Damet G-M, Willems B, Koffi K, Coulibaly M, et al. Effect of methodology on detection of HIV-1/HIV-2 dual infections in Côte d'Ivoire. *J Virol Methods.* 1994 Jun;48(1):23–30.
28. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix M-L, Burgard M, Bequet L, et al. Field Evaluation of a Rapid Human Immunodeficiency Virus (HIV) Serial Serologic Testing Algorithm for Diagnosis and Differentiation of HIV Type 1 (HIV-1), HIV-2, and Dual HIV-1-HIV-2 Infections in West African Pregnant Women. *J Clin Microbiol.* 2004 Sep 13;42(9):4147–53.
29. Chaillet P, Tayler-Smith K, Zachariah R, Duclos N, Moctar D, Beelaert G, et al. Evaluation of four rapid tests for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in Guinea-Conakry, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Sep;104(9):571–6.

30. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix M-L, Burgard M, Bequet L, et al. Field Evaluation of a Rapid Human Immunodeficiency Virus (HIV) Serial Serologic Testing Algorithm for Diagnosis and Differentiation of HIV Type 1 (HIV-1), HIV-2, and Dual HIV-1-HIV-2 Infections in West African Pregnant Women. *J Clin Microbiol.* 2004 Sep 1;42(9):4147–53.
31. Hønge BL, Bjarnason Obinah MP, Jespersen S, Medina C, Té D da S, da Silva ZJ, et al. Performance of 3 rapid tests for discrimination between HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014 Jan 1;65(1):87–90.
32. Parekh BS, Pau CP, Granade TC, Rayfield M, De Cock KM, Gayle H, et al. Oligomeric nature of transmembrane glycoproteins of HIV-2: procedures for their efficient dissociation and preparation of Western blots for diagnosis. *AIDS Lond Engl.* 1991 Aug;5(8):1009–13.
33. De Cock KM, Porter A, Kouadio J, Maran M, Lafontaine MF, Gershby-Damet GM, et al. Cross-reactivity on western blots in HIV-1 and HIV-2 infections. *AIDS Lond Engl.* 1991 Jul;5(7):859–63.
34. De Cock KM, Porter A, Kouadio J, Maran M, Gnaore E, Adjorlolo G, et al. Rapid and specific diagnosis of HIV-1 and HIV-2 infections: an evaluation of testing strategies. *AIDS Lond Engl.* 1990 Sep;4(9):875–8.
35. Damond F, Collin G, Descamps D, Matheron S, Pueyo S, Taieb A, et al. Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):4234–6.
36. Eholié S-P, Aoussi FE, Ouattara IS, Bissagnéné E, Anglaret X. HIV treatment and care in resource-constrained environments: challenges for the next decade. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(2):17334.
37. Avettand-Fenoel V, Damond F, Gueudin M, Matheron S, Mélard A, Collin G, et al. A new sensitive one-step real-time duplex PCR method for groups A and B HIV-2 RNA load. *J Clin Microbiol.* 2014 Jun 11;JCM.00724-14.
38. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoël V, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS Lond Engl.* 2014 May 15;28(8):1161–9.
39. Ntemgwa ML, d'Aquin Toni T, Brenner BG, Camacho RJ, Wainberg MA. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus type 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep;53(9):3611–9.
40. Descamps D, Damond F, Matheron S, Collin G, Campa P, Delarue S, et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol.* 2004 Oct;74(2):197–201.
41. Gottlieb GS, Badiane NMD, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Feb 15;48(4):476–83.
42. Auld AF, Ekra KA, Shiraishi RW, Tuho MZ, Kouakou JS, Mohamed F, et al. Temporal Trends in Treatment Outcomes for HIV-1 and HIV-2-Infected Adults Enrolled in Côte d'Ivoire's National Antiretroviral Therapy Program. *PLoS One.* 2014;9(5):e98183.
43. Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Mal Infect.* 2011 Jan;8(4):1–12.
44. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, Guetard D, Favier V, Nina J, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection Associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med.* 1987 May 7;316(19):1180–5.

45. Fultz PN, McClure HM, Anderson DC, Swenson RB, Anand R, Srinivasan A. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys (*Cercocebus atys*). *Proc Natl Acad Sci*. 1986 Jul 1;83(14):5286–90.
46. Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*. 1989 Jun 1;339(6223):389–92.
47. Apetrei C, Metzger MJ, Richardson D, Ling B, Telfer PT, Reed P, et al. Detection and partial characterization of simian immunodeficiency virus SIVsm strains from bush meat samples from rural Sierra Leone. *J Virol*. 2005 Feb;79(4):2631–6.
48. Chen Z, Telfier P, Gettie A, Reed P, Zhang L, Ho DD, et al. Genetic characterization of new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of household-derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. *J Virol*. 1996 Jun;70(6):3617–27.
49. Ling B, Telfer P, Reed P, Robertson DL, Marx PA. A link between SIVsm in sooty mangabeys (SM) in wild-living monkeys in Sierra Leone and SIVsm in an American-based SM colony. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Dec;20(12):1348–51.
50. Santiago ML, Range F, Keele BF, Li Y, Bailes E, Bibollet-Ruche F, et al. Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Taï Forest, Côte d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2. *J Virol*. 2005 Oct;79(19):12515–27.
51. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000 Jan 28;287(5453):607–14.
52. LeBreton M, Yang O, Tamoufe U, Mpoudi-Ngole E, Torimiro JN, Djoko CF, et al. Exposure to wild primates among HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis*. 2007 Oct;13(10):1579–82.
53. Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1822–7.
54. Barin F, M'Boup S, Denis F, Kanki P, Allan JS, Lee TH, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet Lond Engl*. 1985 Dec 21;2(8469–70):1387–9.
55. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986 Jul 18;233(4761):343–6.
56. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature*. 1987 Apr 16;326(6114):662–9.
57. Damond F, Apetrei C, Robertson DL, Souquière S, Leprêtre A, Matheron S, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 2 (hiv-2) infecting patients living in france. *Virology*. 2001 Feb 1;280(1):19–30.
58. Damond F, Worobey M, Campa P, Farfara I, Colin G, Matheron S, et al. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Jun;20(6):666–72.
59. Brennan CA, Yamaguchi J, Vallari AS, Hickman RK, Devare SG. Genetic variation in human immunodeficiency virus type 2: identification of a unique variant from human plasma. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997 Mar 20;13(5):401–4.

60. Chen Z, Luckay A, Sodora DL, Telfer P, Reed P, Gettie A, et al. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) seroprevalence and characterization of a distinct HIV-2 genetic subtype from the natural range of simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys. *J Virol*. 1997 May;71(5):3953–60.
61. Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J, Hanson AP, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature*. 1992 Aug 6;358(6386):495–9.
62. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2016 Aug 12;
63. Smith SM, Christian D, de Lame V, Shah U, Austin L, Gautam R, et al. Isolation of a new HIV-2 group in the US. *Retrovirology*. 2008;5:103.
64. Ayouba A, Akoua-Koffi C, Calvignac-Spencer S, Esteban A, Locatelli S, Li H, et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl*. 2013 Sep 24;27(15):2488–91.
65. Peeters M, Jung M, Ayouba A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Sep;11(9):885–96.
66. Yamaguchi J, Devare SG, Brennan CA. Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Jun 10;16(9):925–30.
67. Pieniazek D, Ellenberger D, Janini LM, Ramos AC, Nkengasong J, Sassan-Morokro M, et al. Predominance of human immunodeficiency virus type 2 subtype B in Abidjan, Ivory Coast. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999 Apr 10;15(6):603–8.
68. Takehisa J, Osei-Kwasi M, Ayisi NK, Hishida O, Miura T, Igarashi T, et al. Phylogenetic analysis of HIV type 2 in Ghana and intrasubtype recombination in HIV type 2. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997 May 1;13(7):621–3.
69. da Silva ZJ, Oliveira I, Andersen A, Dias F, Rodrigues A, Holmgren B, et al. Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing? *Aids*. 2008;22(10):1195–1202.
70. Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, Mølbak K, Frederiksen K, Dias F, et al. Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa. *Lancet Lond Engl*. 1989 Apr 15;1(8642):827–31.
71. Faria NR, Hodges-Mameletzis I, Silva JC, Rodés B, Erasmus S, Paolucci S, et al. Phylogeographical footprint of colonial history in the global dispersal of human immunodeficiency virus type 2 group A. *J Gen Virol*. 2012 Apr;93(Pt 4):889–99.
72. Menéndez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Res*. 2014 Feb;102:70–86.
73. Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M, Tossou O, Diallo MO, Ekpini E, et al. The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Côte d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1995 Nov 1;10(3):358–65.
74. Esu-Williams E, Mulanga-Kabeya C, Takena H, Zwandor A, Aminu K, Adamu I, et al. Seroprevalence of HIV-1, HIV-2, and HIV-1 group O in Nigeria: evidence for a growing increase of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1997 Nov 1;16(3):204–10.

75. Mabey DC, Tedder RS, Hughes AS, Corrah PT, Goodison SJ, O'Connor T, et al. Human retroviral infections in The Gambia: prevalence and clinical features. *Br Med J Clin Res Ed.* 1988 Jan 9;296(6615):83–6.
76. Gottlieb GS, Eholié S-P, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS Lond Engl.* 2008 Oct 18;22(16):2069-2072-2074.
77. van der Loeff MFS, Awasana AA, Sarge-Njie R, van der Sande M, Jaye A, Sabally S, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol.* 2006 Oct;35(5):1322–8.
78. Fryer HR, Van Tienen C, Van Der Loeff MS, Aaby P, Da Silva ZJ, Whittle H, et al. Predicting the extinction of HIV-2 in rural Guinea-Bissau. *AIDS Lond Engl.* 2015 Nov 28;29(18):2479–86.
79. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme A-M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 27;100(11):6588–92.
80. O'Brien TR, George JR, Holmberg SD. Human immunodeficiency virus type 2 infection in the United States. Epidemiology, diagnosis, and public health implications. *JAMA.* 1992 May 27;267(20):2775–9.
81. Pina-Araujo IIM de, Guimarães ML, Bello G, Vicente ACP, Morgado MG. Profile of the HIV Epidemic in Cape Verde: Molecular Epidemiology and Drug Resistance Mutations among HIV-1 and HIV-2 Infected Patients from Distinct Islands of the Archipelago. *PLOS ONE.* 2014 Apr 24;9(4):e96201.
82. Nebenzahl HG, Lopes Â, Castro R, Pereira F. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus and syphilis among individuals attending anonymous testing for HIV in Luanda, Angola. *S Afr Med J.* 2013 Jan 24;103(3):186–8.
83. Maueia C, Costa D, Meggi B, Ismael N, Walle C, Curvo R, et al. Frequency of human immunodeficiency virus type-2 in hiv infected patients in Maputo City, Mozambique. *Virol J.* 2011;8:408.
84. Smallman-Raynor M, Cliff A. The spread of human immunodeficiency virus type 2 into Europe: a geographical analysis. *Int J Epidemiol.* 1991 Jun;20(2):480–9.
85. Bock PJ, Markovitz DM. Infection with HIV-2. *AIDS Lond Engl.* 2001;15 Suppl 5:S35-45.
86. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S. DÉCOUVERTES DE SÉROPOSITIVITÉ VIH ET DE SIDA, FRANCE, 2003-2013. *Bull Épidémiol Hebd.* 2015 Décembre;9–10:769–71.
87. Carvalho AC, Valadas E, França L, Carvalho C, Aleixo MJ, Mendez J, et al. Population mobility and the changing epidemics of HIV-2 in Portugal. *HIV Med.* 2012 Apr;13(4):219–25.
88. Treviño A, Soriano V, Poveda E, Parra P, Cabezas T, Caballero E, et al. HIV-2 viral tropism influences CD4+ T cell count regardless of viral load. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Aug;69(8):2191–4.
89. Costarelli S, Torti C, Rodella A, Baldanti F, Paolucci S, Lapadula G, et al. Screening and Management of HIV-2-Infected Individuals in Northern Italy. *AIDS Patient Care STDs.* 2008 Jun;22(6):489–94.
90. Kvinesdal BB, Worm AM, Lindhardt BO, Jensen BL, Nielsen CM, Poulsen AG. HIV-2 infection in Denmark. *Scand J Infect Dis.* 1992;24(4):419–21.

91. Agrawal S, Sawant S, Shastri J. Prevalence of HIV-2 infection in Mumbai. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 Dec;76(6):709–10.
92. Gurjar RS, Ravi V, Desai A. Molecular epidemiology of HIV type 2 infections in South India. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009 Mar;25(3):363–72.
93. Makroo RN, Chowdhry M, Bhatia A, Arora B, Rosamma NL. Prevalence of HIV among blood donors in a tertiary care centre of north India. *Indian J Med Res.* 2011 Dec;134(6):950–3.
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV-2 Infection Surveillance--United States, 1987-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jul 29;60(29):985–8.
95. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 1;118(3):211–8.
96. Donnelly C, Leisenring W, Kanki P, Awerbuch T, Sandberg S. Comparison of transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in a cohort of prostitutes in Senegal. *Bull Math Biol.* 1993;55(4):731–43.
97. Andreasson PA, Dias F, Nauc ler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. *AIDS Lond Engl.* 1993 Jul;7(7):989–93.
98. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. *AIDS Lond Engl.* 2000 Mar 10;14(4):441–8.
99. P dua E, Almeida C, Nunes B, Cortes Martins H, Castela J, Neves C, et al. Assessment of mother-to-child HIV-1 and HIV-2 transmission: an AIDS reference laboratory collaborative study. *HIV Med.* 2009 Mar;10(3):182–90.
100. Loeff MF van der, Larke N, Kaye S, Berry N, Ariyoshi K, Alabi A, et al. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. *Retrovirology.* 2010 May 19;7(1):46.
101. Sankalé JL, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Genetic characterization of viral quasispecies in blood and cervical secretions of HIV-1- and HIV-2-infected women. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998 Nov 1;14(16):1473–81.
102. Hawes SE, Sow PS, Stern JE, Critchlow CW, Gottlieb GS, Kiviat NB. Lower levels of HIV-2 than HIV-1 in the female genital tract: correlates and longitudinal assessment of viral shedding. *AIDS Lond Engl.* 2008 Nov 30;22(18):2517–25.
103. Gottlieb GS, Hawes SE, Agne HD, Stern JE, Critchlow CW, Kiviat NB, et al. Lower levels of HIV RNA in semen in HIV-2 compared with HIV-1 infection: implications for differences in transmission. *AIDS Lond Engl.* 2006 Apr 4;20(6):895–900.
104. de Silva TI, van Tienen C, Onyango C, Jabang A, Vincent T, Loeff MFS van der, et al. Population dynamics of HIV-2 in rural West Africa: comparison with HIV-1 and ongoing transmission at the heart of the epidemic. *AIDS Lond Engl.* 2013 Jan 2;27(1):125–34.
105. MacNeil A, Sarr AD, Sankalé J-L, Meloni ST, Mboup S, Kanki P. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol.* 2007 May;81(10):5325–30.
106. Berry N, Jaffar S, Schim van der Loeff M, Ariyoshi K, Harding E, N'Gom PT, et al. Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002 Nov 1;18(16):1167–73.

107. Popper SJ, Sarr AD, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production in vivo. *J Virol*. 2000 Feb;74(3):1554–7.
108. Shanmugam V, Switzer WM, Nkengasong JN, García-Lerma G, Green TA, Ekpini E, et al. Lower HIV-2 plasma viral loads may explain differences between the natural histories of HIV-1 and HIV-2 infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2000 Jul 1;24(3):257–63.
109. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, Brun-Vezinet F, Chêne G, Autran B, et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS Lond Engl*. 2011 Mar 27;25(6):865–7.
110. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS Lond Engl*. 2008 Feb;22(4):457–68.
111. Simon F, Matheron S, Tamalet C, Loussert-Ajaka I, Bartczak S, Pépin JM, et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS Lond Engl*. 1993 Nov;7(11):1411–7.
112. Brun-Vezinet F, Rey MA, Katlama C, Girard PM, Roulot D, Yeni P, et al. Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-related complex. Clinical and virological features in four patients. *Lancet Lond Engl*. 1987 Jan 17;1(8525):128–32.
113. Le Guenno BM, Barabe P, Griffet PA, Guiraud M, Morcillo RJ, Peghini ME, et al. HIV-2 and HIV-1 AIDS cases in Senegal: clinical patterns and immunological perturbations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(4):421–7.
114. Marlink RG, Ricard D, M'Boup S, Kanki PJ, Romet-Lemonne JL, N'Doye I, et al. Clinical, hematologic, and immunologic cross-sectional evaluation of individuals exposed to human immunodeficiency virus type-2 (HIV-2). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1988 Apr;4(2):137–48.
115. WHO. What ARV regimen to start with in adults, adolescents and pregnant women living with HIV-2? [Internet]. World Health Organization 2013; 2013 [cited 2016 Nov 30]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90772/1/WHO_HIV_2013.36_eng.pdf?ua=1
116. WHO. WHO | Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents [Internet]. WHO; 2010 [cited 2013 Aug 10]. Report No.: WC 503.2. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf
117. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [Internet]. Genève: World Health Organization; 2015 Sep [cited 2015 Oct 21] p. 78. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>
118. Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 May;52(10):1257–66.
119. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the leDEA West Africa collaboration. *AIDS Lond Engl*. 2010 Apr 24;24(7):1043–50.
120. Matheron S, Damond F, Benard A, Taieb A, Campa P, Peytavin G, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS Lond Engl*. 2006 Feb 14;20(3):459–62.
121. Salgado M, Toro C, Simón A, Garrido C, Blanco F, Soriano V, et al. Mutation N155H in HIV-2 integrase confers high phenotypic resistance to raltegravir and impairs replication capacity. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2009 Oct;46(2):173–5.

122. Rodés B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4):709–13.
123. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Bénard A, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Apr;52(4):1545–8.
124. Travers K, Mboup S, Marlink R, Guèye-Nidaye A, Siby T, Thior I, et al. Natural protection against HIV-1 infection provided by HIV-2. *Science.* 1995 Jun 16;268(5217):1612–5.
125. Cohen J. Can one type of HIV protect against another type? *Science.* 1995 Jun 16;268(5217):1566.
126. Aaby P, Poulsen AG, Larsen O, Christiansen CB, Jensen H, Melbye M, et al. Does HIV-2 protect against HIV-1 infection? *AIDS Lond Engl.* 1997 Jun;11(7):939–40.
127. Schim van der Loeff MF, Aaby P, Ariyoshi K, Vincent T, Awasana AA, Da Costa C, et al. HIV-2 does not protect against HIV-1 infection in a rural community in Guinea-Bissau. *AIDS Lond Engl.* 2001 Nov 23;15(17):2303–10.
128. Kanki PJ, Hopper JR, Essex M. The origins of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;511:370–5.
129. De Cock KM, Brun-Vézinet F. Epidemiology of HIV-2 infection. *AIDS Lond Engl.* 1989;3 Suppl 1:S89-95.
130. Jespersen S, Hønge BL, Oliveira I, Medina C, da Silva Té D, Correia FG, et al. Cohort Profile: The Bissau HIV Cohort—a cohort of HIV-1, HIV-2 and co-infected patients. *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):756–63.
131. Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, Paulo Da Silva A. The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea-Bissau. *AIDS Lond Engl.* 1993 Aug;7(8):1119–22.
132. Ariyoshi K, Berry N, Wilkins A, Ricard D, Aaby P, Naucér A, et al. A community-based study of human immunodeficiency virus type 2 provirus load in rural village in West Africa. *J Infect Dis.* 1996 Jan;173(1):245–8.
133. van Tienen C, Schim van der Loeff M, Peterson I, Cotten M, Andersson S, Holmgren B, et al. HTLV-1 and HIV-2 infection are associated with increased mortality in a rural West African community. *PloS One.* 2011;6(12):e29026.
134. Gourlay AJ, van Tienen C, Dave SS, Vincent T, Rowland-Jones SL, Glynn JR, et al. Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2012 May;16(5):e337-343.
135. Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, Jensen H, Naucér A, Lisse IM, et al. 9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, west Africa. *Lancet Lond Engl.* 1997 Mar 29;349(9056):911–4.
136. Tienen C van, van der Loeff MS, Zaman SMA, Vincent T, Sarge-Njie R, Peterson I, et al. Two distinct epidemics: the rise of HIV-1 and decline of HIV-2 infection between 1990 and 2007 in rural Guinea-Bissau. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2010 Apr;53(5):640–7.
137. Larsen O, da Silva Z, Sandström A, Andersen PK, Andersson S, Poulsen AG, et al. Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau. *AIDS Lond Engl.* 1998 Sep 10;12(13):1707–14.

138. Prince PD, Matser A, van Tienen C, Whittle HC, Schim van der Loeff MF. Mortality rates in people dually infected with HIV-1/2 and those infected with either HIV-1 or HIV-2: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl.* 2014 Feb 20;28(4):549–58.
139. Pepin J, Dunn D, Gaye I, Alonso P, Egboga A, Tedder R, et al. HIV-2 infection among prostitutes working in The Gambia: association with serological evidence of genital ulcer diseases and with generalized lymphadenopathy. *AIDS Lond Engl.* 1991 Jan;5(1):69–75.
140. Pepin J, Morgan G, Dunn D, Gevao S, Mendy M, Gaye I, et al. HIV-2-induced immunosuppression among asymptomatic West African prostitutes: evidence that HIV-2 is pathogenic, but less so than HIV-1. *AIDS Lond Engl.* 1991 Oct;5(10):1165–72.
141. Schim van der Loeff MF, Sarge-Njie R, Ceesay S, Awasana AA, Jaye P, Sam O, et al. Regional differences in HIV trends in The Gambia: results from sentinel surveillance among pregnant women. *AIDS Lond Engl.* 2003 Aug 15;17(12):1841–6.
142. Hansmann A, Schim van der Loeff MF, Kaye S, Awasana AA, Sarge-Njie R, O'Donovan D, et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in The Gambia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Mar 1;38(3):335–41.
143. Schim van der Loeff MF, Hansmann A, Awasana AA, Ota MO, O'Donovan D, Sarge-Njie R, et al. Survival of HIV-1 and HIV-2 perinatally infected children in The Gambia. *AIDS Lond Engl.* 2003 Nov 7;17(16):2389–94.
144. Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, Sabally S, Corrah T, Tedder R, et al. Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection. *J Hum Virol.* 1998 Dec;1(7):457–68.
145. Ariyoshi K, Schim van der Loeff M, Cook P, Whitby D, Corrah T, Jaffar S, et al. Kaposi's sarcoma in the Gambia, West Africa is less frequent in human immunodeficiency virus type 2 than in human immunodeficiency virus type 1 infection despite a high prevalence of human herpesvirus 8. *J Hum Virol.* 1998 Apr;1(3):193–9.
146. Ota MO, O'Donovan D, Alabi AS, Milligan P, Yamuah LK, N'Gom PT, et al. Maternal HIV-1 and HIV-2 infection and child survival in The Gambia. *AIDS Lond Engl.* 2000 Mar 10;14(4):435–9.
147. Togun T, Peterson I, Jaffar S, Oko F, Okomo U, Peterson K, et al. Pre-treatment mortality and loss-to-follow-up in HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients eligible for antiretroviral therapy in The Gambia, West Africa. *AIDS Res Ther.* 2011 Jul 20;8:24.
148. Bénard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2009 Jun 1;23(9):1171–3.
149. Larrouy L, Vivot A, Charpentier C, Bénard A, Visseaux B, Damond F, et al. Impact of gag genetic determinants on virological outcome to boosted lopinavir-containing regimen in HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2013 Jan 2;27(1):69–80.
150. Charpentier C, Visseaux B, Bénard A, Peytavin G, Damond F, Roy C, et al. Transmitted drug resistance in French HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2013 Jun 19;27(10):1671–4.
151. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 May 15;60(10):1521–7.

152. Visseaux B, Charpentier C, Ozanne A, Nizard A, Drumard S, Fagard C, et al. Tropism distribution among antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2015 Oct 23;29(16):2209–12.
153. Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M, Storto A, Antoine R, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan;56(1):137–9.
154. Thiébaud R, Charpentier C, Damond F, Taieb A, Antoine R, Capeau J, et al. Association of soluble CD14 and inflammatory biomarkers with HIV-2 disease progression. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Nov 15;55(10):1417–25.
155. Angin M, Wong G, Papagno L, Versmisse P, David A, Bayard C, et al. Preservation of Lymphopoietic Potential and Virus Suppressive Capacity by CD8+ T Cells in HIV-2-Infected Controllers. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2016 Oct 1;197(7):2787–95.
156. IeDEA Pediatric Working Group. A survey of paediatric HIV programmatic and clinical management practices in Asia and sub-Saharan Africa--the International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). *J Int AIDS Soc*. 2013;16:17998.
157. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, Lyamuya RE, Mukumbi H, Braitstein P, et al. Cohort Profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2012 Oct;41(5):1256–64.
158. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 Dually Seropositive Adults in West Africa Presenting for Care and Antiretroviral Therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66135.
159. ONUSIDA. 90-90-90: Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida | [Internet]. Genève: UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014 [cited 2016 Sep 7]. Report No.: ONUSIDA / JC2684F. Available from: <http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90>
160. Peterson K, Jallow S, Rowland-Jones SL, de Silva TI. Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection: Recommendations for Management in Low-Resource Settings. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:463704.
161. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)-WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Relevé Épidémiologique Hebd Sect Hygiène Secrétariat Société Nations Wkly Epidemiol Rec Health Sect Secr Leag Nations*. 1997 Mar 21;72(12):81–7.
162. Constantine NT. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS Lond Engl*. 1993 Jan;7(1):1–13.
163. Charles T, Erhabor O. Human Immunodeficiency Virus Testing Algorithm in Resource Limiting Settings. In: Saxena SK, editor. *Current Perspectives in HIV Infection* [Internet]. InTech; 2013 [cited 2014 Jan 11]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/current-perspectives-in-hiv-infection/human-immunodeficiency-virus-testing-algorithm-in-resource-limiting-settings>
164. Gautheret-Dejean A, Bocobza J, Brunet S, Damond F, Plantier J-C, Barin F. Performance of rapid tests for discrimination between HIV-1 and/or HIV-2 infections. *J Med Virol*. 2015 Dec;87(12):2061–6.
165. FEDERAL MINISTRY OF HEALTH. NATIONAL GUIDELINES FOR HIV AND AIDS TREATMENT AND CARE IN ADOLESCENTS AND ADULTS [Internet]. ABUJA – NIGERIA: Ministry of health; 2010 [cited 2016 Mar 10] p. 67. Report No.: 2010. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/nigeria_art.pdf

166. Dagnra AY, Dossim S, Salou M, Nyasenu T, Ali-Edje K, Ouro-Médéli A, et al. Evaluation of 9 rapid diagnostic tests for screening HIV infection, in Lomé, Togo. *Médecine Mal Infect.* 2014 Dec;44(11–12):525–9.
167. WHO/UNAIDS/UNICEF. Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. World Health Organization;
168. Madec Y, Leroy S, Rey-Cuille M-A, Huber F, Calmy A. Persistent Difficulties in Switching to Second-Line ART in Sub-Saharan Africa - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2013;8(12):e82724.
169. Renaud-Théry F, Avila-Figueroa C, Stover J, Thierry S, Vitoria M, Habiyambere V, et al. Utilization patterns and projected demand of antiretroviral drugs in low- and middle-income countries. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:749041.
170. hiv/aids Programme. Transaction Prices for antiretroviral Medicines from 2009 To 2012 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 2014 Jan 11]. (WHO AIDS Medicines And Diagnostic Services Global price reporting mechanism). Report No.: february 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80271/1/9789241505062_eng.pdf
171. Andersson S, da Silva Z, Norrgren H, Dias F, Biberfeld G. Field evaluation of alternative testing strategies for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in an HIV-1 and HIV-2-prevalent area. *AIDS Lond Engl.* 1997 Dec;11(15):1815–22.
172. Barin F, Lahbabi Y, Buzelay L, Lejeune B, Baillou-Beaufils A, Denis F, et al. Diversity of antibody binding to V3 peptides representing consensus sequences of HIV type 1 genotypes A to E: an approach for HIV type 1 serological subtyping. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996 Sep 1;12(13):1279–89.
173. World Health Organisation. WHO | HIV test kit evaluations [Internet]. WHO. 2013 [cited 2014 Jun 21]. Available from: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hiv/en/
174. Simon F, Souquière S, Damond F, Kfutwah A, Makuwa M, Leroy E, et al. Synthetic peptide strategy for the detection of and discrimination among highly divergent primate lentiviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001 Jul 1;17(10):937–52.
175. Tchounga BK, Inwoley A, Coffie PA, Minta D, Messou E, Bado G, et al. Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19064.
176. Hønge BL, Jespersen S, Olesen JS, Erikstrup C, Wejse C. Rapid tests for HIV type discrimination in West Africa may perform differently. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):19460.
177. WHO. Notice of concern: Update information on the SD Bioline HIV-1/2 v3.0 [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2016 Sep 23]. Available from: http://www.who.int/gate2.inist.fr/diagnostics_laboratory/procurement/120106_final_update_info_sd_bioline_hiv_rtd.pdf
178. WHO. Notice of concern: Fourth information update on SD Bioline HIV-1/2 3.0 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 2016 Sep 23]. Available from: http://www.who.int/gate2.inist.fr/diagnostics_laboratory/procurement/130520_4th_update_on_SD_Bioline_HIV_1_2_3.0.pdf
179. Tchounga BK, Ekouevi DK, Eholie SP. Response to “Rapid tests for HIV type discrimination in West Africa may perform differently.” *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):19380.
180. Hønge BL, Jespersen S, Bjarnason Obinah MP, Medina C, da Silva Té D, da Silva ZJ, et al. Interobserver variation of the rapid test SD bioline HIV-1/2 3.0 for HIV type discrimination: experiences from Guinea-Bissau. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Feb 1;68(2):e23-25.

181. la Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553–60.
182. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, Tegbe J, Anderson AM, Gottlieb GS, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:461.
183. Balestre E, Ekouevi DK, Tchounga B, Eholie SP, Messou E, Sawadogo A, et al. Immunologic response in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20044.
184. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA, Cherne SL, Kenney DL, Hawes SE, et al. Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2012 Oct;55(2):128–33.
185. Smith NA, Shaw T, Berry N, Vella C, Okorafor L, Taylor D, et al. Antiretroviral therapy for HIV-2 infected patients. *J Infect*. 2001 Feb;42(2):126–33.
186. Damond F, Benard A, Balotta C, Böni J, Cotten M, Duque V, et al. An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: results from the 2009 ACHI(E)V(2E) quality control study. *J Clin Microbiol*. 2011 Oct;49(10):3491–7.
187. Ekouévi DK, Avettand-Fènoël V, Tchounga BK, Coffie PA, Sawadogo A, Minta D, et al. Plasma HIV-2 RNA According to CD4 Count Strata among HIV-2-Infected Adults in the leDEA West Africa Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129886.
188. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2007 Oct 16;4(10):e298.
189. Drylewicz J, Eholie S, Maiga M, Zannou DM, Sow PS, Ekouevi DK, et al. First-year lymphocyte T CD4+ response to antiretroviral therapy according to the HIV type in the leDEA West Africa collaboration. *AIDS Lond Engl*. 2010 Apr 24;24(7):1043–50.
190. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17383.
191. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS Lond Engl*. 2008 Oct 1;22(15):1897–908.
192. Boulle A, Schomaker M, May MT, Hogg RS, Shepherd BE, Monge S, et al. Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med*. 2014 Sep;11(9):e1001718.
193. Brinkhof MWG, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of Patients Lost to Follow-Up in Antiretroviral Treatment Programmes in Resource-Limited Settings: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2009 Jun 4;4(6):e5790.
194. Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C, et al. Universal Definition of Loss to Follow-Up in HIV Treatment Programs: A Statistical Analysis of 111 Facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS Med*. 2011 Oct;9(10):e1001111.
195. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, et al. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001304.

196. Tweya H, Feldacker C, Estill J, Jahn A, Ng'ambi W, Ben-Smith A, et al. Are they really lost? "true" status and reasons for treatment discontinuation among HIV infected patients on antiretroviral therapy considered lost to follow up in Urban Malawi. *PLoS One*. 2013;8(9):e75761.
197. Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May 31;
198. Jespersen S, Hønge BL, Esbjörnsson J, Medina C, da Silva Té D, Correia FG, et al. Differential effects of sex in a West African cohort of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dually infected patients: men are worse off. *Trop Med Int Health TM IH*. 2016 Feb;21(2):253–62.
199. Druyts E, Dybul M, Kanters S, Nachega J, Birungi J, Ford N, et al. Male sex and the risk of mortality among individuals enrolled in antiretroviral therapy programs in Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2013 Jan 28;27(3):417–25.
200. Tran DA, Ngo AD, Shakeshaft A, Wilson DP, Doran C, Zhang L. Trends in and determinants of loss to follow up and early mortality in a rapid expansion of the antiretroviral treatment program in Vietnam: findings from 13 outpatient clinics. *PLoS One*. 2013;8(9):e73181.
201. Hawkins C, Chalamilla G, Okuma J, Spiegelman D, Hertzmark E, Aris E, et al. Sex differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in an urban Tanzanian setting. *AIDS Lond Engl*. 2011 Jun 1;25(9):1189–97.
202. Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle JE, Holdsworth M, Wools-Kaloustian K, Siika AM, et al. Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ*. 2010 Sep 1;88(9):681–8.
203. Nglazi MD, Lawn SD, Kaplan R, Kranzer K, Orrell C, Wood R, 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* 1999. 2011 Jan 1;56(1):e1-8.
204. Hønge BL, Jespersen S, Nordentoft PB, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, et al. Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003499.
205. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001 Nov 28;286(20):2568–77.
206. Braitstein P, Boule A, Nash D, Brinkhof MWG, Dabis F, Laurent C, et al. Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multicenter collaboration. *J Womens Health* 2002. 2008 Feb;17(1):47–55.
207. Tchounga BK, Hønge BL, Eholie SP, Coffie PA, Jespersen S, Wejse C, et al. Effect of sex and age on outcomes among HIV-2 infected patients starting antiretroviral therapy in west africa: a multicentre cohort study. *AIDS Lond Engl*. 2016 Aug 17;
208. Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, Sabally S, Corrah T, Harding E, et al. Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in The Gambia. *AIDS Lond Engl*. 2002 Sep 6;16(13):1775–83.
209. Tchounga BK, Coffie Ahuatchi P, Balestre E, Eholie SP, Dabis F, Ekouevi D. Effect of gender and age on mortality and retention among HIV-2-infected individuals starting antiretroviral therapy in West Africa: a multicentre cohort study. In: *th IAS Conference on HIV Pathogenesis [Internet]*. Vancouver Canada; 2015 [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://www.abstract-archive.org/Abstract/Share/70007>

210. Peterson I, Togun O, de Silva T, Oko F, Rowland-Jones S, Jaye A, et al. Mortality and immunovirological outcomes on antiretroviral therapy in HIV-1 and HIV-2-infected individuals in the Gambia. *AIDS Lond Engl*. 2011 Nov 13;25(17):2167–75.
211. Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, et al. Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Feb;104(2):154–61.
212. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Jul 20;
213. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493–505.
214. Group TISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
215. Charlotte GAUTIER. CONNAISSANCES, ATTITUDES ET COMPORTEMENTS DES PATIENTS MONO-INFECTES PAR LE VIH-2 SUIVIS EN COTE D'IVOIRE [Mémoire de fin d'étude]. [Bordeaux /france]: Université de Bordeaux; 2016.
216. Matheron S. HIV-2 infection: a call for controlled trials: *AIDS*. 2008 Oct;22(16):2073–4.
217. Adjé-Touré CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, Eholié S, Borget M-Y, Bouchez J-M, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl*. 2003 Jul;17 Suppl 3:S49-54.
218. Ndour CT, Batista G, Manga NM, Guèye NFN, Badiane NMD, Fortez L, et al. [Efficacy and tolerance of antiretroviral therapy in HIV-2 infected patients in Dakar: preliminary study]. *Médecine Mal Infect*. 2006 Feb;36(2):111–4.
219. Jallow S, Alabi A, Sarge-Njie R, Peterson K, Whittle H, Corrah T, et al. Virological response to highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and in patients dually infected with HIV-1 and HIV-2 in the Gambia and emergence of drug-resistant variants. *J Clin Microbiol*. 2009 Jul;47(7):2200–8.
220. Gottlieb GS, Badiane NMD, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Feb 15;48(4):476–83.
221. WHO. ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION IN ADULTS AND ADOLESCENTS: Recommendations for a public health approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [cited 2016 Sep 26] p. 134. (HIV/AIDS Programme Strengthening health services to fight HIV/AIDS). Report No.: 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf?ua=1>
222. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ*. 1998;76 Suppl 2:22–5.
223. Poulsen AG, Aaby P, Gottschau A, Kvinesdal BB, Dias F, Mølbak K, et al. HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: incidence, prevalences, and routes of transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Aug;6(8):941–8.
224. Heitzinger K, Sow PS, Dia Badiane NM, Gottlieb GS, N'Doye I, Toure M, et al. Trends of HIV-1, HIV-2 and dual infection in women attending outpatient clinics in Senegal, 1990-2009. *Int J STD AIDS*. 2012 Oct;23(10):710–6.

225. Eholié S, Anglaret X. Commentary: decline of HIV-2 prevalence in West Africa: good news or bad news? *Int J Epidemiol*. 2006 Oct;35(5):1329–30.
226. WHO. GLOBAL HEALTH RISKS Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. Genève: World Health Organization; 2009 [cited 2015 Jan 11] p. 70. (World Health Organization 2009). Report No.: WA 105. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
227. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008 Apr;71(4):298–305.
228. Masse S, Lu X, Dekhtyar T, Lu L, Koev G, Gao F, et al. In Vitro Selection and Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 2 with Decreased Susceptibility to Lopinavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep 1;51(9):3075–80.
229. Ntemgwa M, Brenner BG, Oliveira M, Moisi D, Wainberg MA. Natural Polymorphisms in the Human Immunodeficiency Virus Type 2 Protease Can Accelerate Time to Development of Resistance to Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Feb 1;51(2):604–10.
230. Colson P, Henry M, Tourres C, Lozachmeur D, Gallais H, Gastaut JA, et al. Polymorphism and Drug-Selected Mutations in the Protease Gene of Human Immunodeficiency Virus Type 2 from Patients Living in Southern France. *J Clin Microbiol*. 2004 Feb 1;42(2):570–7.
231. Bénard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jun 1;23(9):1171–3.
232. Ruelle J, Roman F, Vandenbroucke A-T, Lambert C, Franssen K, Echahidi F, et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: Analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infect Dis*. 2008;8:21.
233. Ouattara E, Danel C, Moh R, Gabillard D, Peytavin G, Konan R, et al. Early upper digestive tract side effects of zidovudine with tenofovir plus emtricitabine in West African adults with high CD4 counts. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18059.
234. Yindom L-M, Leligdowicz A, Martin MP, Gao X, Qi Y, Zaman SMA, et al. Influence of HLA class I and HLA-KIR compound genotypes on HIV-2 infection and markers of disease progression in a Manjako community in West Africa. *J Virol*. 2010 Aug;84(16):8202–8.
235. Orkin C, Sadiq S, Rice L, Jackson F, on behalf of the UK EPI team. Prospective epidemiological study of the prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B*5701 in HIV-1-infected UK subjects. *HIV Med*. 2010 Mar 1;11(3):187–92.
236. Raugi DN, Smith RA, Ba S, Toure M, Traore F, Sall F, et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2751–60.
237. Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, Crescenzi B, Donghi M, Ferrara M, et al. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J Med Chem*. 2008 Sep 25;51(18):5843–55.
238. Low A, Prada N, Topper M, Vaida F, Castor D, Mohri H, et al. Natural polymorphisms of human immunodeficiency virus type 1 integrase and inherent susceptibilities to a panel of integrase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4275–82.
239. Grinsztejn B, Nguyen B-Y, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Apr 14;369(9569):1261–9.

240. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):355–65.
241. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Sep 5;374(9692):796–806.
242. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jan 30;375(9712):396–407.
243. Xu L, Anderson J, Ferns B, Cook P, Wildfire A, Workman J, et al. Genetic diversity of integrase (IN) sequences in antiretroviral treatment-naive and treatment-experienced HIV type 2 patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Jul;24(7):1003–7.
244. Smith RA, Raugi DN, Kiviat NB, Hawes SE, Mullins JI, Sow PS, et al. Phenotypic susceptibility of HIV-2 to raltegravir: integrase mutations Q148R and N155H confer raltegravir resistance. *AIDS Lond Engl*. 2011 Nov 28;25(18):2235–41.
245. Roquebert B, Damond F, Collin G, Matheron S, Peytavin G, Bénard A, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):914–20.
246. Damond F, Lariven S, Roquebert B, Males S, Peytavin G, Morau G, et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 2008 Mar 12;22(5):665–6.
247. Charpentier C, Larrouy L, Collin G, Damond F, Matheron S, Chêne G, et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS Lond Engl*. 2010 Nov 13;24(17):2753–5.
248. Peterson K, Ruelle J, Vekemans M, Siegal FP, Deayton JR, Colebunders R. The role of raltegravir in the treatment of HIV-2 infections: evidence from a case series. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1097–100.
249. Póvoas D, Lino S, Manata MJ, Machado J, Maltez F. Raltegravir in the Treatment of HIV-2 Infection: A Report of Eight Cases. *Int J Med Pharm Case Rep*. 2015;2(2):36–43.
250. Francisci D, Martinelli L, Weimer LE, Zazzi M, Florida M, Masini G, et al. HIV-2 infection, end-stage renal disease and protease inhibitor intolerance: which salvage regimen? *Clin Drug Investig*. 2011;31(5):345–9.
251. Roquebert B, Blum L, Collin G, Damond F, Peytavin G, Leleu J, et al. Selection of the Q148R integrase inhibitor resistance mutation in a failing raltegravir containing regimen. *AIDS Lond Engl*. 2008 Oct 1;22(15):2045–6.
252. Armstrong-James D, Stebbing J, Scourfield A, Smit E, Ferns B, Pillay D, et al. Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc. *Antiviral Res*. 2010 May;86(2):224–6.
253. Garrett N, Xu L, Smit E, Ferns B, El-Gadi S, Anderson J. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient: a case report. *AIDS Lond Engl*. 2008 May 31;22(9):1091–2.
254. Charpentier C, Roquebert B, Delelis O, Larrouy L, Matheron S, Tubiana R, et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar;55(3):1293–5.

255. Blanco J-L, Varghese V, Rhee S-Y, Gatell JM, Shafer RW. HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. *J Infect Dis*. 2011 May 1;203(9):1204–14.
256. Goethals O, Clayton R, Van Ginderen M, Vereycken I, Wagemans E, Geluykens P, et al. Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase Selected with Elvitegravir Confer Reduced Susceptibility to a Wide Range of Integrase Inhibitors. *J Virol*. 2008 Nov;82(21):10366–74.
257. Kobayashi M, Nakahara K, Seki T, Miki S, Kawauchi S, Suyama A, et al. Selection of diverse and clinically relevant integrase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1 mutants. *Antiviral Res*. 2008 Nov;80(2):213–22.
258. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. Broad Antiretroviral Activity and Resistance Profile of the Novel Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor Elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol*. 2008 Jan;82(2):764–74.
259. Xu L, Anderson J, Garrett N, Ferns B, Wildfire A, Cook P, et al. Dynamics of raltegravir resistance profile in an HIV type 2-infected patient. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Aug;25(8):843–7.
260. DeAnda F, Hightower KE, Nolte RT, Hattori K, Yoshinaga T, Kawasuji T, et al. Dolutegravir Interactions with HIV-1 Integrase-DNA: Structural Rationale for Drug Resistance and Dissociation Kinetics. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Oct 16 [cited 2016 Oct 12];8(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797783/>
261. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013 Mar 1;207(5):740–8.
262. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM, et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015 Mar;64:12–5.
263. Giorgi JV, Nishanian PG, Schmid I, Hultin LE, Cheng HL, Detels R. Selective alterations in immunoregulatory lymphocyte subsets in early HIV (human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus) infection. *J Clin Immunol*. 1987 Mar;7(2):140–50.
264. Salazar-Gonzalez JF, Moody DJ, Giorgi JV, Martinez-Maza O, Mitsuyasu RT, Fahey JL. Reduced ecto-5'-nucleotidase activity and enhanced OKT10 and HLA-DR expression on CD8 (T suppressor/cytotoxic) lymphocytes in the acquired immune deficiency syndrome: evidence of CD8 cell immaturity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1985 Sep;135(3):1778–85.
265. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature*. 2001 Apr 19;410(6831):980–7.
266. Sudharshan S, Biswas J. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008 Oct;56(5):357.
267. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):166–72.
268. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Dunbar PR, Nowak MA, Monard S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science*. 1998 Mar 27;279(5359):2103–6.
269. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 13;360(9327):119–29.

270. Floris-Moore M, Fayad ZA, Berman JW, Mani V, Schoenbaum EE, Klein RS, et al. Association of HIV viral load with monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis burden measured by magnetic resonance imaging. *AIDS Lond Engl*. 2009 May 15;23(8):941–9.
271. Justice AC, Freiberg MS, Tracy R, Kuller L, Tate JP, Goetz MB, et al. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Apr;54(7):984–94.
272. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011 Mar 15;203(6):780–90.
273. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 14;97(6):2709–14.
274. Goulder PJ, Bunce M, Krausa P, McIntyre K, Crowley S, Morgan B, et al. Novel, cross-restricted, conserved, and immunodominant cytotoxic T lymphocyte epitopes in slow progressors in HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996 Dec 10;12(18):1691–8.
275. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoye I, Redman M, Coll-Seck AM, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis*. 2002 Apr 1;185(7):905–14.
276. Michel P, Balde AT, Roussillon C, Aribot G, Sarthou JL, Gougeon ML. Reduced immune activation and T cell apoptosis in human immunodeficiency virus type 2 compared with type 1: correlation of T cell apoptosis with beta2 microglobulin concentration and disease evolution. *J Infect Dis*. 2000 Jan;181(1):64–75.
277. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jun 1;23(9):1163–9.
278. Leligidowicz A, Yindom L-M, Onyango C, Sarge-Njie R, Alabi A, Cotten M, et al. Robust Gag-specific T cell responses characterize viremia control in HIV-2 infection. *J Clin Invest*. 2007 Oct 1;117(10):3067–74.
279. Silva TI de, Peng Y, Leligidowicz A, Zaidi I, Li L, Griffin H, et al. Correlates of T-cell-mediated viral control and phenotype of CD8+ T cells in HIV-2, a naturally contained human retroviral infection. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4330–9.
280. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):379–86.
281. Landman R, Damond F, Gerbe J, Brun-Vezinet F, Yeni P, Matheron S. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2-dually seropositive patients. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jan 28;23(3):426–8.
282. Hamel DJ, Sankalé J-L, Eisen G, Meloni ST, Mullins C, Gueye-Ndiaye A, et al. Twenty years of prospective molecular epidemiology in Senegal: changes in HIV diversity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Oct;23(10):1189–96.
283. Månsson F, Biague A, da Silva ZJ, Dias F, Nilsson LAF, Andersson S, et al. Prevalence and incidence of HIV-1 and HIV-2 before, during and after a civil war in an occupational cohort in Guinea-Bissau, West Africa. *AIDS Lond Engl*. 2009 Jul 31;23(12):1575–82.

284. Wiktor SZ, Nkengasong JN, Ekpini ER, Adjorlolo-Johnson GT, Ghys PD, Brattegaard K, et al. Lack of protection against HIV-1 infection among women with HIV-2 infection. *AIDS Lond Engl*. 1999 Apr 16;13(6):695–9.
285. Greenberg AE. Possible protective effect of HIV-2 against incident HIV-1 infection: review of available epidemiological and in vitro data. *AIDS Lond Engl*. 2001 Nov 23;15(17):2319–21.
286. Norrgren H, Andersson S, Biague AJ, da Silva ZJ, Dias F, Naclér A, et al. Trends and interaction of HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, west Africa: no protection of HIV-2 against HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 1999 Apr 16;13(6):701–7.
287. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, Isberg P-E, Nowroozalizadeh S, Biague AJ, et al. Inhibition of HIV-1 Disease Progression by Contemporaneous HIV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):224–32.
288. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, Isberg P-E, Biague AJ, da Silva ZJ, et al. Increased survival among HIV-1 and HIV-2 dual-infected individuals compared to HIV-1 single-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2014 Apr 24;28(7):949–57.

ANNEXES

Annexe 1 : Extrait de la notice du fabricant du test Immunocombi® HIV-1/2 bispot portant sur les recommandations de lecture des résultats

Lecture des résultats

Lorsqu'une dent affiche uniquement le spot **supérieur** de contrôle interne, l'échantillon correspondant n'est pas réactif pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 (Figure 6a).

Un spot **médian**, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-2 (Figure 6b).

Un spot **inférieur**, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-1 (Figure 6c).

Certains échantillons contenant des concentrations élevées en anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 peuvent occasionner des réactions croisées en affichant un spot secondaire faible associé à un spot principal plus intense correspondant à l'antigène homologue (voir Figure 6d pour une concentration élevée en anticorps anti-VIH-1).

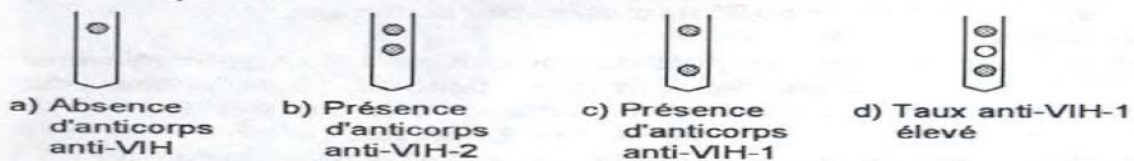


Figure 6. Résultats des tests

Important:

- Tout résultat indiquant la présence d'anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 doit être obligatoirement confirmé à l'aide d'un test de confirmation.

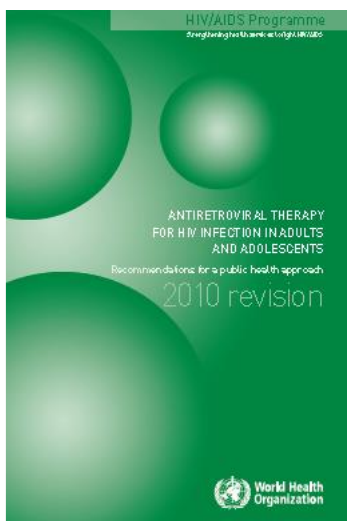
Attention: toute trace sur le peigne doit être considérée comme une réaction positive et doit faire l'objet d'investigations complémentaires.

Documentation des résultats

Les spots colorés développés sur les peignes sont stables et permettent de conserver les peignes pour archivage.

Annexe 2: Extrait des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des patients infectés par le VIH-2 dans le monde.

Annexe 2-a : Extrait des recommandations 2010 de l'Organisation Mondiale de la Santé



14.11. Triple NRTI option

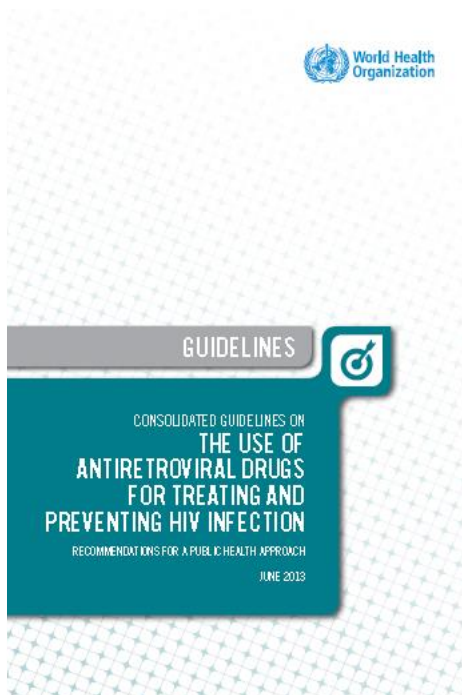
It is recommended that the triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC or AZT + 3TC + TDF should be used for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI-based regimens, particularly in the following situations:

- HIV/TB coinfection;
- pregnant women;
- chronic viral hepatitis B;
- HIV-2 infection.

(Conditional recommendation, low quality of evidence)

These two triple NRTI regimens may be considered as alternative first-line treatments in situations such as intolerance to both NNRTIs, or where an NVP-containing regimen is contraindicated and EFV is not available, in coinfection with TB or chronic hepatitis B, or in HIV-2 infection. Recent data from the DART trial, where the large majority of patients are taking AZT + 3TC + TDF, showed good clinical response and survival rates of around 90% over 5 years of follow-up.⁽⁶³⁾ However, some specific triple NRTI combinations, such as ABC + 3TC + TDF and TDF + ddI + 3TC, showed high rates of virological failure and should not be used. In HIV-2 infection, some studies suggest a higher risk of virological failure with the triple nucleoside regimen of AZT + 3TC + ABC when compared with boosted PI regimens.

Annexe 2-b : Extrait des recommandations 2013 de l'Organisation Mondiale de la Santé



HIV-2 infection

A systematic review of treatment options for individuals with HIV-2 (Web Annex www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes) rated the evidence in all observational studies as being of very low quality, with serious risk of bias, inconsistency and imprecision. Since HIV-2 is naturally resistant to NNRTIs, treatment-naïve people coinfecting with HIV-1 and HIV-2 should be treated with a regimen containing three NRTIs (TDF + 3TC (or FTC) + AZT or AZT + 3TC + ABC) or a ritonavir-boosted PI plus two NRTIs. If a PI-based regimen is used, the preferred option for first-line therapy should be LPV/r, since this will be procured in low-income settings for both second-line treatment for adults and for first-line treatment for children. SQV/r and DRV/r are alternative boosted-PI options, but they are not available as heat-stable fixed-dose combinations.

Annexe 2-c : Extrait des recommandations françaises de 2013



Traitement antiviral

Traitement de première ligne

Réponse au traitement

Les données disponibles chez les patients traités par trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + 1 IP) montrent que, si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moindre que celle observée chez les patients traités pour une infection par le VIH-1. La réponse au traitement incluant des molécules récentes semble être plus favorable d'après les résultats de deux analyses rétrospectives :

celle de la réponse à une combinaison incluant LPV/r chez les patients naïfs de la cohorte française a permis d'observer une augmentation du nombre de CD4/mm³ > 50 et une charge virale indétectable à M6 dans 59 % des cas, prolongée jusqu'à S96 [16]. Une étude rétrospective conduite par le réseau européen ACHieve2, mis en place en 2005, comparant l'efficacité des combinaisons 3 INTI et 2 INTI + 1 IP a montré une meilleure réponse immunovirologique des associations incluant 1 IP, et ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 initial [17]. Les combinaisons 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

Choix du traitement initial

Il doit associer, en l'état actuel des connaissances, 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine/abacavir) et un IP/r (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir).

Les inhibiteurs d'intégrase, du fait de leur puissante activité *in vitro* et de l'absence d'efficacité des INNTI, devraient avoir une place de choix dans le traitement initial de l'infection par VIH-2. Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de première ligne par raltégravir-ténofovir/FTC, et un essai multinational est prévu en Afrique de l'Ouest comparant le raltégravir à un IP boosté en association à 2 INTI chez des patients naïfs d'ARV.