



HAL
open science

**Facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients
avant et après initiation des antirétroviraux en Afrique
Sub-Saharienne, expérience de l'Essai Temprano ANRS
12 136**

Calixte Haba Hebane Guehi

► **To cite this version:**

Calixte Haba Hebane Guehi. Facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients avant et après initiation des antirétroviraux en Afrique Sub-Saharienne, expérience de l'Essai Temprano ANRS 12 136. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0324 . tel-01498452

HAL Id: tel-01498452

<https://theses.hal.science/tel-01498452>

Submitted on 30 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

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
SPÉCIALITÉ ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Calixte Haba Hebane GUEHI

**FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ
LES PATIENTS AVANT ET APRES INITIATION DES
ANTIRETROVIRAUX EN AFRIQUE SUB SAHARIENNE,**

expérience de l'Essai Temprano ANRS 12 136

Sous la direction de : Christine DANIEL

Soutenue le 22 décembre 2016

Membres du jury :

M. Fabrice BONNET, PU-PH, CHU Bordeaux
Mme Valériane LEROY, DR2, Université Toulouse
M. Vincent LE MOING, PU-PH, CHU Montpellier
M. Serge EHOLIE, PU PH, Université de Cocody
M. Jean Baptiste ANZOUAN, PUPH, Université de Cocody

Président
rapporteur
rapporteur
Examineur
Examineur

Remerciements

A mon Seigneur et mon Dieu

Merci, au maître des temps et des circonstances

Aux membres du jury

Merci, d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET, votre appartenance et vos activités au niveau du Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA) montre l'intérêt que vous portez à cette affection. Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

Madame le Docteur Valériane LEROY, merci de juger ce travail pour lequel vous avez été membre du comité régulièrement réuni sur l'état d'avancement de mes travaux. Merci pour les conseils et les encouragements à l'occasion desdits comités.

Monsieur le Professeur Vincent LE MOING, merci de juger ce travail pour lequel vous avez également été membre du comité thèse sur l'état d'avancement. Merci pour les conseils et les encouragements à l'occasion desdits comités.

Monsieur le Professeur Serge Paul EHLIE, le clinicien et le chercheur. J'ai pu constater votre rigueur et votre clarté dans l'exercice de la médecine à l'occasion de ma thèse de doctorat en médecine et de mon DESS au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville.

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste ANZOUAN-KACOU, vous êtes l'une des perles de la pratique et de l'enseignement de la médecine en Côte d'Ivoire. Merci d'avoir accepté de juger ce travail

Madame le Docteur Christine DANIEL, ma Directrice de Mémoire de Master en épidémiologie et de Thèse. Paul Claudel disait: "Ce n'est pas le cierge qui fait la flamme, c'est la flamme qui a fait le cierge." Merci d'avoir accepté de m'encadrer, d'allumer la flamme et de voir luire sa lumière. Merci...

Monsieur le Docteur Xavier ANGLARET, Coordinateur Nord du programme PAC-CI, sans vous toute cette aventure n'aurait pu voir le jour. Infinies reconnaissances et Merci pour tant de torches que vous avez allumé en Côte d'Ivoire.

Madame le Professeur Thérèse N'DRI-YOMAN, Coordinatrice Sud du programme PAC-CI, merci de m'avoir accepté dans votre équipe et d'agir en ma faveur pour decanter certaines situations

Au programme PAC-CI et ses dévoués animateurs:

Dr Didier EKOUEVI, Directeur du programme PAC-CI

Merci de m'avoir permis de faire mon premier Diplôme Universitaire

Dr Raoul MOH, Directeur Adjoint du programme PAC-CI

Merci pour ton soutien et ton aide

Dr Eric OUATTARA, Merci pour ton soutien et ton aide

Drs Patrick COFFIE, Anani BADJE, Jean Baptiste N'TAKPE, Gérard MENAN, Benjamin SERI, Marcellin NOUAMAN, Merci pour vos encouragements

Au personnel administratif du programme PAC-CI, Adrienne, Rosemonde, Sylvie, Bertine, Jean Claude, Antoine, Gérard, Romuald, Merci pour tout

A Delphine GABILLARD de l'Université de Bordeaux, merci pour ta sollicitude et pour la formation continue en analyse de données, en dépit de ta charge de travail,

Au Service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville

C'est le service de mes premiers pas en infectiologie et de la pratique de la médecine en milieu tropical. Je m'y sens toujours en famille et toujours encadré. Merci aux différents experts et chefs de service qui l'ont dirigé (**Pr Auguste Kadio, Pr Emmanuel Bissagnéné et Pr Aka Kacou**) et aux éminents professeurs dudit service. Merci d'avoir accepté de faire de moi un des vôtres.

A mes collègues et collaborateurs de l'Unité de Soins Ambulatoires et de conseils (USAC)

Merci pour vos encouragements.

Table des matières

Introduction	6
1. Facteurs de risque cardiovasculaire	8
1.1. Les facteurs de risque non modifiables.....	10
1.1.1. Hérité et âge.....	10
1.1.2. Sexe	11
1.1.3. Les facteurs psychosociaux et environnementaux	11
1.2. Les facteurs de risque modifiables.....	12
1.2.1. Tabac	12
1.2.2. Hypertension artérielle	12
1.2.3. Dyslipidémies	13
1.2.4. Diabète	13
1.2.5. La sédentarité.....	14
1.2.6. Le Surpoids/ Obésité et le régime alimentaire	15
1.2.7. Autres facteurs biochimiques	16
1.3. Les agents infectieux.....	16
1.3.1. Hépatite virale C.....	16
1.3.2. Cytomégalovirus.....	17
1.3.3. Chlamydia pneumoniae	18
1.3.4. Hépatite B.....	18
1.4. Evolution de ces facteurs dans le temps.....	18
2. Evolution des facteurs de risque cardiovasculaires en Afrique Sub-Saharienne	20
2.1. Méthodes d'études	20
2.1.1. L'approche STEPwise de l'OMS	20
2.1.2. Méthode de projection du Global Burden of Disease (GBD)	21
2.2. Les facteurs de risque	21
2.2.1. Hypertension artérielle	22
2.2.2. Surpoids- Obésité	23
2.2.3. Diabète	26
2.2.4. Dyslipidémies	27
2.2.5. Tabagisme	28
2.2.6. Facteurs ethniques.....	30
2.3. Evolution dans le temps.....	31
2.4. Facteurs qui influencent l'accroissement des facteurs de risques	32
2.4.1. Une augmentation de l'urbanisation	32
2.4.2. Les apports hydrocarbonés.....	33
2.4.3. Accès au traitement et compliance.....	33
3. Epidémie du VIH/SIDA.....	34
3.1. Période d'expansion du VIH.....	34
3.2. Phase de l'espoir et de l'expansion des traitements	35

3.3.	Les spécificités de la maladie VIH au Sud.....	36
3.4.	Traitement précoce et prévention.....	38
3.5.	Effet préventif du traitement antirétroviral.....	38
3.6.	Temprano.....	40
3.6.1.	Justification de l'étude.....	40
3.6.2.	Les résultats principaux.....	42
4.	Facteurs de risque cardiovasculaire et infection VIH.....	59
4.1.	Rôle de l'infection VIH.....	59
4.2.	Rôle des antirétroviraux.....	60
4.2.1.	Les Inhibiteurs de protéase.....	60
4.2.2.	Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase.....	61
4.2.3.	Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase et autres ARV.....	61
4.3.	Facteurs de risque traditionnels chez les PVVIH.....	62
4.3.1.	Tabac.....	62
4.3.2.	Age plus élevé.....	63
4.4.	Obésité et surpoids dans Temprano.....	63
5.	Score prédictifs.....	78
5.1.	Histoire des scores.....	78
5.2.	Intérêt des scores.....	79
5.3.	Score chez les patients VIH.....	80
5.4.	Score au Sud.....	84
5.5.	Score chez les patients infectés par le VIH dans Temprano.....	86
6.	Conséquences de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients VIH.....	121
6.1.	Au Nord.....	121
6.2.	Au Sud.....	122
6.3.	En Afrique, chez les patients infectés par le VIH, dans Temprano.....	124
	Conclusion - Perspectives.....	150
	Abbreviations.....	154
	Références.....	155

Introduction

Les deux grandes causes de morbi-mortalité dans le monde sont les maladies cardiovasculaires (MCV) et les maladies infectieuses, en particulier l'épidémie du VIH/SIDA. (1)

Les pathologies cardiovasculaires sont un vaste groupe de pathologies dont les étiologies sont multiples et de nombreuses études ont été faites pour en connaître toujours mieux les déterminants. Elles ont eu un impact fort dans les causes de morbi-mortalité dans les pays du Nord et étaient jusqu'à récemment la 1^{ère} cause de mortalité dans les pays riches. Les études de cohorte faites dans les pays occidentaux et particulièrement l'étude de Framingham a permis d'identifier dès les années 1950 les plus importants facteurs de risques cardio vasculaire, mais depuis cette époque de nombreux autres facteurs de risques ont été identifiés, en particulier les agents infectieux ou des marqueurs biochimiques. En effet, les déterminants infectieux des maladies cardiovasculaires sont de mieux en mieux connus, que ce soit l'hépatite C, B, le Cytomégalo virus (CMV), et bien sûr le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Depuis quelques années, une transition épidémiologique se vit dans les pays du Sud, et les facteurs de risque cardiovasculaire, autrefois l'apanage des pays riches deviennent de plus en plus fréquents dans les pays en développement augmentant le risque de mortalité dans ces pays, où l'espérance de vie est déjà bien compromise par les maladies infectieuses et les conditions d'accès aux soins limitées.

De façon parallèle, l'épidémie du VIH sévit dans les pays Africains depuis les années 1980. L'épidémie a connu beaucoup d'étapes. Tout d'abord celle de l'expansion rapide de l'épidémie et d'absence de traitement. Puis la phase des années 2000 avec la découverte des traitements ARV et leur accès au pays du Sud qui leur a redonné de l'espoir. Puis une troisième phase dans laquelle nous sommes, où l'on ose espérer et évoquer la fin de l'épidémie. En effet, les récentes avancées en matière de traitement, et de prévention, ont des impacts importants sur l'épidémie.

Notre travail a eu lieu dans le cadre de l'essai Temprano, ANRS12136, conduit à Abidjan évaluait les traitements antirétroviraux précoces et une prévention par 6 mois d'INH de la Tuberculose (2) L'essai Temprano est un deux essais phares qui a conduit à la recommandation du traitement ARV précoce quel que soit le niveau de lymphocytes CD4 par l'OMS en 2015.

La présence concomitante des maladies cardiovasculaires et du VIH en Afrique sub-saharienne engendre de nombreuses questions de recherche à l'exemple de: (i) Comment l'épidémie du VIH interagit elle avec les risques cardiovasculaires et ce particulièrement dans les pays en développement ? D'une part, les traitements antirétroviraux ont révolutionné le pronostic des personnes infectées par le VIH, avec une espérance de vie qui rejoint progressivement celle des personnes non infectées. D'autre part, ce changement d'espérance de vie dans de nombreux pays amène à se poser différemment la question de l'importance des pathologies

cardiovasculaires et de leurs facteurs de risque dans les causes de morbi-mortalité ; (ii) Comment prédire le risque cardiovasculaire chez personnes infectées VIH avant ou après la mise sous traitement? De nombreux scores ont été calculés pour permettre d'évaluer le risque cardiovasculaire dans la population générale afin d'identifier les personnes chez lesquels le risque étant élevé, il fallait particulièrement proposer une prévention. Ces scores ont été validés dans des études de cohortes au Nord ou même en Asie ou calculés pour des populations spécifiques comme des patients diabétiques ou insuffisants rénaux, et chez les personnes infectées par le VIH. Par contre, aucun d'entre eux n'a été validé en Afrique subsaharienne du fait de l'absence de larges cohortes ; (iii) Quelle est la surmortalité liées aux maladies cardiovasculaires chez les personnes infectées VIH en Afrique sub-saharienne ?

Pour répondre à toutes ces questions nous avons dans un premier temps fait une synthèse des connaissances sur l'éventail des facteurs de risque, modifiables ou non modifiables, et leur part dans le risque de survenue de maladies cardiovasculaires dans le monde. Dans une seconde partie nous nous sommes focalisés sur le risque cardiovasculaire dans le contexte subsaharien. Dans la troisième partie de notre travail nous avons abordé les facteurs de risque cardiovasculaire chez les personnes infectées VIH en Afrique sub-saharienne avec une attention particulière au risque de surpoids et d'obésité (Guehi et al *AIDS research and therapy*. 2016(3)) et aux scores de prédiction du risque cardiovasculaire dans l'essai Temprano (Guehi et al, *Cardiovascular risk factors in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136: using Framingham equations to estimate risks at baseline and Month 30, on and off ART in Côte d'Ivoire, soumis Plos One*). Dans la dernière partie de notre travail nous nous sommes intéressés à l'impact des maladies cardiovasculaires sur la morbi-mortalité des personnes infectées par le VIH. En effet, comment évaluer concrètement la part des facteurs de risques cardiovasculaire et le poids respectifs des différentes épidémies si ce n'est en regardant les causes de mortalité au Nord et au Sud ? Nous détaillerons les connaissances actuelles et l'évolution des causes de mortalité chez les personnes infectées par le VIH au Nord et au Sud. Nous verrons la différence des causes de mortalité entre le Nord et l'Afrique Sub-Saharienne, et le rôle prééminent de la tuberculose encore aujourd'hui dans les causes de mortalité chez l'adulte infecté par le VIH au Sud. Nous exposerons ensuite les résultats de la prophylaxie de l'INH sur la mortalité dans Temprano suivi prolongé, résultats encourageants que nous avons soumis au Lancet. (Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, et al *Efficacy of 6-month isoniazid preventive therapy in HIV-infected adults, soumis au Lancet*).

Enfin, nous concluons en proposant des perspectives de recherches ultérieures, notamment en termes d'analyses complémentaires sur l'étude Temprano.

1. Facteurs de risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires (MCV), comprennent les pathologies liées à l'athérosclérose, incluant les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les pathologies vasculaires périphériques et l'insuffisance cardiaque. Les complications de l'athérosclérose représentaient la première cause de mortalité et de morbidité dans la plupart des pays occidentaux jusqu'à un passé récent.

En effet, dans les pays développés, après la seconde guerre mondiale, le contrôle des épidémies et l'amélioration des conditions sanitaires ont permis une augmentation considérable de l'espérance de vie. Les maladies cardiovasculaires étaient alors devenues la première cause de mortalité. Un investissement pour la recherche en santé et la mise en place de grandes études épidémiologiques ont été réalisés pour identifier et comprendre les facteurs de risque de ces maladies dans les années 1940 aux Etats-Unis. Ainsi, le CDC (Center for Diseases control) a mis en place de grandes études de cohortes nationales (National Health And Nutrition Examination Surveys (NHANES)). Ces études ont permis de l'identification des principaux facteurs de risque cardiovasculaires et le lien causal entre ces facteurs et la survenue des maladies cardiovasculaires.

Cohorte de Framingham (4)

Au milieu du 20^{ème} siècle, un décès sur deux était dû aux maladies cardiovasculaires en Amérique. Le plus illustre des américains d'alors, le président Roosevelt n'a pu échapper à cette épidémie et est mort des suites d'une insuffisance cardiaque en 1945 dans un contexte où les moyens diagnostiques et thérapeutiques étaient limités. Ces événements ont certainement favorisé la mise en place de l'étude Framingham. Framingham est une ville située dans le Massachusetts, aux Etats-Unis d'Amérique. Il s'agissait d'une ville composée en majorité de personnes d'origine européenne ; elle a été choisie en raison de l'enthousiasme des médecins de la région, de la proximité géographique de nombreux cardiologues de Harvard Medical School et de la participation antérieure de la population à l'étude Framingham tuberculose. L'étude Framingham, s'y est déroulée depuis 1948, et a inclus 5209 personnes sur les 28000 habitants que comptait cette ville. Les institutions participant à cette étude étaient principalement Harvard Medical School, le National Institute of Health (NIH). L'objectif principal de cette étude était de mieux comprendre le développement des maladies cardiovasculaires et d'identifier les facteurs susceptibles de jouer un rôle dans leur étiologie. Les investigateurs ont effectué une étude longitudinale pour mieux comprendre les maladies cardiovasculaires. Le recrutement actif d'un échantillon aléatoire de bénévoles d'adultes dans la ville s'est fait en prenant en compte tous les membres de la famille âgés de 30-60ans.

Les 3 cohortes de l'étude

Dès 1948, la cohorte originale a recruté 5209 résidents âgés de 28 à 62 ans. La 2^{ème} cohorte à partir de 1971 a inclus (Offspring cohort) les enfants de la cohorte originale et leur conjoint avec 5124 participants pour mieux comprendre la composante familiale de la maladie. Un recrutement additionnel a eu lieu en 1994 pour prendre en compte les minorités ethniques dans la ville de Framingham. Cette nouvelle cohorte nommée Omni1 comprenait 506 résidents des minorités ethniques de la ville de Framingham (afro-américains, hispaniques, asiatiques, indiens, des îles du Pacifique, et autochtones). Une 3^{ème} génération à partir de 2002 : 4095 les enfants de la cohorte Offspring ont été recrutés pour comprendre les facteurs génétiques et environnementaux des maladies cardiovasculaires. En 2003, un autre recrutement additionnel de 410 participants issus de minorités ethniques eu lieu (Omni 2 cohort).

Les grandes découvertes de l'étude Framingham

L'étude Framingham a posé les bases de la définition de certains concepts basés sur les risques observés. Par exemple la définition de l'hypertension artérielle (HTA) comme une pression artérielle égale ou supérieure à 160/95 mmHg ou encore la définition de l'insuffisance cardiaque fait de 10 critères majeurs et 7 critères mineurs. On doit à l'étude Framingham la notion de facteur de risque publié dans un article en 1961 par le Dr William Kannel et ses collègues, qui a permis de montrer que les facteurs de risque (pression artérielle, le cholestérol, anomalies de l'ECG) précèdent le développement des manifestations de la maladie coronarienne et sont associés à une augmentation du risque de son développement (5). Elle a aussi permis d'identifier la fibrillation auriculaire comme facteur de risque d'accidents vasculaires cérébraux. Cette étude s'est également étendue sur les aspects thérapeutiques et préventifs des maladies cardiovasculaires avec la mise en place d'outils de prédiction du risque cardiovasculaire (l'équation de Framingham) permettant d'identifier les personnes les plus susceptibles d'avoir un événement cardiovasculaire futur, afin de mieux cibler des interventions préventives. Nous en reparlerons plus en détail par la suite.

Définition des facteurs de risque

Un facteur de risque est défini comme une condition associée à une augmentation de l'incidence de la maladie avec un lien supposé causal, contrairement au marqueur de risque qui est une condition associée à la maladie mais sans nécessairement de lien causal. La recherche de facteurs de risque est fondamentale. Elle permet (i) d'identifier les sujets à risque d'événement cardiovasculaire et (ii) de définir les stratégies d'intervention en fonction des facteurs de risque présents.

Plusieurs facteurs de risque, responsables de l'augmentation d'incidence de l'athérosclérose, ont été identifiés grâce aux études de cohorte. Il existe deux types de facteurs de risque :

- (i) Les facteurs de risque constitutionnels ou non modifiables : l'âge, le sexe, ou les facteurs génétiques
- (ii) Les facteurs de risque dits modifiables car accessibles à une intervention.

1.1. Les facteurs de risque non modifiables

1.1.1. Hérité et âge

Les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires qui ont touché un ou plusieurs parents du premier degré sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (père <55 ans et mère < 65 ans)(6).

Des composantes génétiques ont en effet été découvertes et retrouvées expliquant les risques liés à l'hérité. Par exemple, l'étude Framingham a révélé une association entre le génotype DD du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec l'hypertension et la pression artérielle chez les hommes, mais pas chez les femmes (7). Des gènes susceptibles d'être responsables de maladies cardiovasculaires ont été identifiés; ainsi la phosphodiesterase 4D pour l'AVC ischémique, galectine-2 pour l'infarctus du myocarde, lymphotoxine α pour l'infarctus du myocarde, 5-lipoxygénase activant la protéine associée à la synthèse des leucotriènes pro-inflammatoires pour l'infarctus du myocarde et l'AVC (8, 9). Des défauts dans un seul gène peuvent conduire à certaines pathologies telles que les myocardiopathies hypertrophiques familiales, l'hypercholestérolémie familiale (10).

L'âge est un facteur de risque qui reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque. Il est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires. Les lésions d'athérosclérose apparaissent précocement et s'aggravent avec l'âge. Cet effet de l'âge devrait être compris en termes de vieillissement structurel du cœur et des vaisseaux entraînant leur remodelage. Cet effet a été estimé à 11.9 % chez les hommes et 40.3 % chez les femmes sans pouvoir expliquer cette différence liée au sexe (11, 12).

L'âge devait être considéré dans une certaine mesure comme le reflet de la durée d'exposition aux facteurs de risque. La probabilité prédite de survie jusqu'à l'âge de 85 ans a chuté de façon marquée en présence d'accumulation de facteurs de risque : 37 % pour les hommes sans facteurs de risque à 2 % avec cinq facteurs de risque ; 65 % pour les femmes sans facteurs de risque à 14 % avec l'ensemble des cinq facteurs de risque (pression artérielle systolique \geq 140mmHg, cholestérol total \geq 40mg/dl, le tabagisme, l'intolérance au glucose et un niveau d'étude élevé)(13). Une analyse des données de l'étude Framingham a permis de constater que les personnes qui ont atteint l'âge de 50 ans dans l'étude Framingham sans les facteurs de risque optimal (cholestérol < 180 mg/dl , la pression artérielle < 120/80 mm Hg , non - fumeur, non diabétique) avaient un risque à vie de développer une maladie cardiovasculaire de 5-8 % (avec une médiane de survie après 50 ans de 39 ans) alors qu'il était de 50 à 68 % chez ceux ayant au moins deux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires(14).

1.1.2. Sexe

L'homme a un risque d'athérosclérose plus élevé que la femme. L'influence bénéfique des œstrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle explique cette protection liée au sexe féminin. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause. Contrairement au risque cardiaque qui est faible chez la femme, le risque d'AVC est identique dans les deux sexes. L'homme a un risque d'athérosclérose plus élevé que la femme. En effet, Terry et al observait dans leur étude que la survie sans comorbidités majeures (infarctus du myocarde, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque congestive, AVC, cancer, et démence) était plus importante chez la femme que chez l'homme (Odds Ratio (OR) : 2.08 [1.66–2.61], $p < 0.001$) (13).

1.1.3. Les facteurs psychosociaux et environnementaux

Les facteurs psychosociaux et environnementaux sont difficiles à modifier. Ils sont représentés par un niveau socio-économique bas, l'absence de soutien social, le stress, la dépression, l'anxiété. Les sources de stress peuvent être externes par exemple un deuil, des sources de stress professionnel par le travail avec un manque de reconnaissance, ou en raison de conditions de travail pénibles ou angoissantes. Le stress professionnel est un facteur de risque d'augmentation de maladies cardiovasculaires chez les hommes (OR=1.5) (15, 16). Les conflits et le stress familial augmentent le risque de coronaropathies, particulièrement chez les femmes avec un RR entre 2.9 et 4.0 (17, 18). Les types de personnalité comme l'« hostilité cognitive » qui rumine ou ressasse ou l'alexithymie, c'est-à-dire l'impossibilité à exprimer ses émotions, sont des facteurs de risque qui favorise eux même les addictions. L'humeur dépressive augmente également par 2 à 4 le risque de coronaropathie.

Les mécanismes d'action sont par le biais de l'augmentation des autres facteurs de risques, l'HTA, la sédentarité, le tabac, mais également par l'augmentation de cortisol et un déséquilibre entre le système nerveux sympathique et parasympathique qui augmente la constriction des vaisseaux. Des facteurs sociologiques comme l'isolement social est également un facteur de risque. Il s'agit de l'impossibilité de partager les sources de stress ce qui revient à l'alexithymie.

Par ailleurs, des études prospectives ont montré qu'un faible statut socio-économique, définie par un faible niveau d'instruction, faible revenu, occupant un emploi à faible revenu, ou résider dans une zone défavorable, augmentait le risque de mortalité globale et également la mortalité par maladie cardiovasculaire (19-23). Ces facteurs influent en particulier sur l'adhérence aux traitements et conseils d'hygiène de vie. L'étude Interheart rapportait une association significative entre les facteurs psychosociaux et le risque d'infarctus du myocarde (OR : 2.67 [2.21–3.22]), avec un risque attribuable de 32.5 % (24). Le stress psychosocial prenait en compte le stress à domicile (OR ajusté 2,12 [1,68 à 2,65]), le stress au travail (OR 2,14 [1,73 à 2,64], les problèmes financiers (OR 1,33 [99% CI 1,19 à 1,48]), les événements

stressants de la vie dans l'année écoulée (tels le divorce, la perte de l'emploi, le décès du partenaire ou d'un membre de la famille...) étaient associés à l'infarctus du myocarde (OR 1,48 [1,33 à 1,64]) et un éventuel syndrome dépressif (OR 1,55 [1,42 à 1,69]) (25).

1.2. Les facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque modifiables majeurs sont représentés par le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et la diminution du HDL-cholestérol. On peut également y ajouter les facteurs liés au mode de vie comme la sédentarité et le régime alimentaire, qui ont comme corollaire l'obésité, et le syndrome métabolique.

1.2.1. Tabac

Le tabac est une des causes majeures de décès, avec 12% des décès attribuables dans le monde, responsable de plus de 5 millions de morts (26).

C'est un facteur de risque majeur, que le tabagisme soit actif ou passif. Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité de tabac consommée par jour (27), à l'âge de début et à la durée d'exposition. Le risque lié au tabac augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de paquets/années. Et ce risque reste élevé même pour de faible consommation de tabac (1 à 5 cigarettes par jour) (28). Historiquement, le tabagisme était principalement observé chez les hommes, mais au cours des dernières décennies, les femmes ont rattrapé ou même dépassé le niveau de tabagisme des hommes dans de nombreuses régions du monde. Plusieurs études ont montré que le risque d'infarctus du myocarde lié au tabagisme est proportionnellement plus élevé chez les femmes OR 2.24 (1.85-2.71) que chez les hommes OR 1.43 (1.26-1.62) (29). Une méta-analyse réalisée en 2006 en sur la morbidité et la mortalité liée au tabac montrait également un risque plus élevé chez les femmes (30). Plus généralement, quel que soit le sexe, le tabac augmente le risque individuel de mourir d'une maladie cardiovasculaire d'un facteur 2 à 3. Dans le monde, environ 10 à 30% des décès cardiovasculaires sont attribuables au tabac (31).

1.2.2. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) se définit par une pression artérielle systolique (PAS) habituellement ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, le poids et le sexe masculin pour atteindre un plateau après 60 ans. Son impact cardiovasculaire peut-être cérébral (AVC), cardiaque (coronaropathie, fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque) ou rénal (32, 33). L'HTA est la première cause mondiale de décès prématuré.

Une méta-analyse portant sur plus d'un million de personnes a montré que les décès par coronaropathie et d'AVC augmentaient progressivement et linéairement en fonction de la pression artérielle même à des niveaux aussi bas de pression que 115/75 mmHg (34). Le risque d'événement coronaire fatal double pour chaque augmentation de 20 mmHg de la pression artérielle. L'effet de l'HTA est plus marqué sur l'apparition des AVC. L'étude Interheart en 2004 montrait que l'HTA était significativement associée à l'infarctus du myocarde avec un odds ratio ajusté de 1.91 [1.74–2.10], et un risque attribuable était de 17.9 % (24).

1.2.3. Dyslipidémies

Des études génétiques et pathologiques, ainsi que des études d'observation et d'intervention, ont établi le rôle crucial de la dyslipidémie, en particulier l'hypercholestérolémie, dans le développement des maladies cardiovasculaires.

Dans le plasma sanguin, des lipides tels que le cholestérol et les triglycérides sont liés à diverses protéines (apoprotéines) pour former des lipoprotéines.

L'association forte entre le cholestérol total, LDL-cholestérol et le risque de maladies cardiovasculaires a été démontré depuis longtemps avec une relation dose-dépendante (35). La preuve de l'imputabilité du LDL est également démontrée par la réduction du risque en cas de la baisse du LDL cholestérol. En effet, la réduction d'1 mmol/l du LDL-cholestérol est associée à une réduction de 20 à 25% du taux de mortalité par maladies cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde (36-38). L'apolipoprotéine (ApoB) est un marqueur de risque similaire au cholestérol LDL et un meilleur indicateur de la baisse du LDL au cours d'un traitement hypolipémiant (39). De la même façon, de fortes concentrations de Lipoprotéine a (Lp (a)) pourrait-être associées à un risque accru de maladie coronarienne et d'AVC ischémique (40). Par contre, l'HDL-cholestérol a au contraire des propriétés anti-athérogènes. L'apolipoprotéine A1 (apoA1) est la principale apoprotéine de l'HDL et le rapport ApoB/ApoA1 est l'un des marqueurs les plus forts du risque cardiovasculaire. Le rapport ApoB/ApoA1 était associé à un risque d'infarctus du myocarde (4.73 [IC_{95%}3.93–5.69]) pour les déciles supérieurs comparés aux déciles inférieurs du rapport (24, 41).

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire, mais l'association n'est pas aussi forte que pour l'hypercholestérolémie (42). La dyslipidémie athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie et un faible taux plasmatique de HDL-cholestérol, avec ApoB élevée est fréquemment observée chez les patients atteints de diabète de type 2, le syndrome métabolique, ou de maladie cardiovasculaire (43-45).

1.2.4. Diabète

Le diabète est actuellement défini par une glycémie à jeun \geq à 7 mmol/l (1,26g/l) à 2 reprises. Les diabètes de types I et II sont associés à une augmentation importante du risque cardiovasculaire. Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30

ans et est d'autant plus important que le contrôle glycémique est mauvais et qu'il y a une néphropathie diabétique associée (micro ou macro-albuminurie et/ou insuffisance rénale). Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur. Le diabète de type II est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, obésité androïde) (46, 47). Sur un suivi de 20 années dans la cohorte Framingham, le risque d'évènements cardiovasculaires ultérieurs était 2 à 3 fois plus élevé chez les diabétiques (48). L'association entre le diabète et l'infarctus du myocarde était forte et significative de 2.37 [2.07–2.71] après ajustement sur les autres facteurs, avec un risque attribuable de 9.9 % (24).

Les diabétiques ont un risque 4 fois plus élevé d'avoir un événement cardiovasculaire que les non diabétiques après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels (l'âge, l'obésité, le tabagisme, la dyslipidémie et l'hypertension) (49, 50). Les diabétiques ont aussi 5 fois plus de risque d'avoir un infarctus du myocarde (51). Le diabète est un facteur de risque indépendant pour les AVC, à tout âge (52) et le risque est de 2 à 4 fois plus élevé (53-55). L'étude DECODE réalisée en Europe a montré que la mortalité cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2 était doublée par rapport à une population non diabétique. Le risque de décès par coronaropathie était de 1.94 (1.51-2.50) et par AVC de 1.72 (1.11-2.66)(56).

Au Royaume Uni, l'étude UKPDS a montré qu'une augmentation de 1 % de l'HbA1c augmentait de 14 % le risque d'infarctus du myocarde fatal ou non, de 12 % le risque d'accident vasculaire cérébral fatal ou non (57). Cette même étude a également montré que chez les diabétiques en surpoids, l'utilisation de la metformine réduisait significativement les complications du diabète (risque d'infarctus du myocarde, de mortalité toutes causes et de mortalité liée au diabète) (58). Les effets du contrôle strict de la tension artérielle avec des antihypertenseurs (144/82 mmHg vs 154/87 mmHg) ont été significatifs, avec une réduction de 32 % (6-51) de décès liés au diabète et de 44% (11-65) d'AVC. (59). Notons enfin que le diabète est également un facteur de risque de mort subite (60).

1.2.5. La sédentarité

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques (61). L'activité physique régulière est définie par une activité physique modérée < 5 fois 30 minutes par semaine ou 3 fois 20 minutes en cas d'activité intense. Chez les sujets sains, les niveaux croissants de l'activité physique et la condition cardiorespiratoire sont associés à une réduction significative du risque de toutes causes et de mortalité cardiovasculaire (62-67). L'activité physique modifie certains facteurs de risque (maintien un poids normal, diminution de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire). Par ailleurs, l'activité physique peut diminuer le cholestérol total (-5%), triglycérides (-15%), LDL (-2%), LDL-C/HDL-C (-5%) et augmenter le cholestérol HDL (+6%). Elle peut également réduire le syndrome métabolique (-37%) et

l'inflammation (CRPus -40%) (68). En outre, chez les patients hypertendus, l'exercice physique peut diminuer la pression artérielle de 5 à 7 mmHG (69).

1.2.6. Le Surpoids/ Obésité et le régime alimentaire

L'indice de masse corporelle (IMC) est le rapport du poids sur le carré de la taille. Il est exprimé en kg/m². On parle de surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25-29.9 et d'obésité s'il est supérieur ou égal à 30 kg/m². L'obésité est dite morbide pour des valeurs de l'IMC >40 kg/m². Le surpoids et l'obésité sont associés à un risque élevé de décès par maladies cardiovasculaires (70-72). Cette obésité peut être de type gynoïde ou androïde. C'est la répartition androïde des graisses, avec l'augmentation de la masse grasse intra-abdominale, qui augmente le plus le risque cardiovasculaire, et qui participe à la définition du syndrome métabolique. Elle est estimée par la mesure de la circonférence abdominale au niveau de l'ombilic (<102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme). L'obésité abdominale et l'obésité générale sont liées à un risque élevé de mortalité (73). L'obésité est très liée à l'HTA, au diabète, aux dyslipidémies. L'obésité est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (coronaropathie, insuffisance cardiaque et décès par coronaropathie) (74).

Le syndrome métabolique, est défini par l'association d'au moins trois facteurs de risque : tour de taille >102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme, triglycérides ≥ 150 mg/dl ; HDL-cholestérol < 40 mg/dl chez l'homme et <50 mg/dl chez la femme ; TA ≥ 130/ ≥ 85 mmHg ; glycémie à jeûn ≥100 mg/dl (75, 76).

Le régime alimentaire est un facteur de risque comportemental qui influe en particulier au niveau coronaire. L'effet athérogène du régime alimentaire repose sur la modification de plusieurs facteurs de risque tels que les lipides, la glycémie, l'HTA, et le poids (77, 78). La consommation d'acide gras saturé est athérogène entraîne une augmentation du taux de LDL-cholestérol. Le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturé et riche en acides gras insaturé) est associé au risque cardiovasculaire le plus bas et à l'espérance de vie la plus longue (79). La consommation de fruits et légumes, réduit le risque de maladies cardiovasculaires (coronaropathies et AVC) (80, 81, 82). On peut rattacher à ce risque l'excès de consommation de sel, source d'HTA, de manifestations cardiovasculaires (83, 84). La consommation recommandée est < 5g/j (85). Dans l'étude Interheart, la consommation régulière de fruits et légumes, l'exercice physique et l'usage modéré d'alcool était protecteurs avec des odds ratios et le risque attribuable suivant: 0.70 [0.62–0.79] PAR 13.7 %, 0.86 [0.76–0.97] PAR 12.2 % et 0.91 [0.82–1.02] PAR 6.7 % (24). La mortalité cardiovasculaire est réduite chez les consommateurs modérés d'alcool, indépendamment du type d'alcool (10 à 30 g/j d'éthanol chez l'homme et 10 à 20 g/j chez la femme). Le lien entre la consommation d'alcool et la mortalité globale suit une courbe en U. Elle suggère que les non-consommateurs d'alcool ont une mortalité supérieure à celle des consommateurs modérés. Les consommations

importantes sont classiquement associées à une mortalité importante. Par contre l'alcool augmenterait le HDL -cholestérol protecteur et serait antiagrégant. Certains alcools comme le vin contiendraient des tanins antioxydants et des polyphénols. En revanche la consommation excessive d'alcool est susceptible d'augmenter la pression artérielle, le poids et les triglycérides et de risques de cancer des voies aérodigestives (86, 87).

1.2.7. Autres facteurs biochimiques

Les marqueurs de l'inflammation (CRPus, fibrinogène) et les marqueurs thrombotiques (homocystéine, phospholipase associée aux lipoprotéines(LpPLA2) peuvent influencer sur le risque cardiovasculaire. L'hyperhomocystéinémie est associée à un risque d'évènements cardiovasculaire accru quel que soit le territoire. L'acide folique permet de diminuer l'homocystéine plasmatique. Néanmoins, les études de prévention n'ont pas montré à ce jour l'efficacité de l'acide folique à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire même chez les patients ayant une atteinte vasculaire préexistante (88). L'élévation du fibrinogène est un facteur de risque coronaire indépendant (89). L'augmentation de la protéine C-réactive (CRP) mesurée par méthode ultrasensible (CRPus) est associée à un risque accru d'évènements cardiovasculaires (en particulier insuffisance coronaire, AVC ischémique et mortalité vasculaire). Elle serait aussi associée au risque de décès par cancer pulmonaire (90, 91). D'autres facteurs ont été montrés comme associés au développement du syndrome métabolique comme l'Aldostérone, et la CRP et la B-type natriurétique peptide (BNP) (92, 93).

Les D-dimères issues de la dégradation de la fibrine et leur concentration plasmatique augmentent lors de la lyse du caillot. Plusieurs études ont montré que cette augmentation plasmatique des D-dimères était associée à des évènements cardiovasculaires (93-97) au risque d'AVC (98) au risque d'Infarctus du myocarde chez des patients atteints de maladie artérielle périphérique symptomatique (RR= 2,31 [IC_{95%}:1,12-4,76]) (99).

Pour certains, les D-dimères > 0.25mg/l augmenteraient de 4 fois le risque de décès par maladies cardiovasculaires dans une population âgée avec des symptômes associés à l'insuffisance cardiaque (100).

1.3. Les agents infectieux

Les agents infectieux ont été soupçonnés d'être liés aux pathologies cardiovasculaires et c'est seulement dans les années 2000 que la preuve de leur association a été faite.

1.3.1. Hépatite virale C

Les maladies cardiovasculaires sont observées parmi les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C (VHC). Des études récentes ont montré un risque accru d'évènements

cardiovasculaires chez les patients infectés par le VHC indépendamment de la gravité de l'atteinte hépatique ou des facteurs de risque cardiovasculaire commun. Des études en Asie montraient une association entre l'infection par le VHC et un risque accru de plaques de l'artère carotide et la carotide intima épaissement des médias, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire classiques (101). D'autres études montraient même que cette augmentation de risque de plaques d'athérosclérose carotidienne par rapport aux témoins du VHC négatif était plus élevée chez les patients qui avaient une répllication virale active (102). Butt et al ont montré une augmentation de risque de maladie coronarienne chez des personnes infectées VHC, après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (103). Cette étude a ensuite montrée, une augmentation de la mortalité par maladies cardiovasculaires plus élevée chez les patients VHC positifs comparé aux témoins VHC négatif [Hazard Ratio (HR) de 1,50; IC_{95%} 1,10 2,03] (104). Les mécanismes suggérés comprennent la production de cytokines pro-athérogènes (105). L'effet du traitement antiviral et la réduction de risque cardio vasculaire après traitement est un argument supplémentaire pour incriminer le VHC. Des études ont plutôt montré une réduction de la mortalité, d'autres une réduction des AVC ou maladies coronariennes et d'autres encore une réduction des marqueurs de risques (taille de l'intima media) après le traitement du VHC. Une étude rétrospective du Programme d'assurance-maladie de Taïwan a montré que l'utilisation de traitement à base d'Interféron (TBI) réduisait significativement le risque d'AVC chez les personnes infectées VHC (HR ajusté = 0,39, IC_{95%}: 0,16 à 0,95, P = 0,039) après ajustement pour les facteurs pronostiques connus (106). deux autres autre études taïwanaise ont montré que le TBI était associé à une amélioration des résultats cardiovasculaires chez les patients diabétiques infectés par le VHC (107), et que l'utilisation de TBI dans l'hépatite C chronique réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral (105).

1.3.2. Cytomégalovirus

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte prospective en Chine rapportait que l'infection à CMV augmenterait le risque d'accident vasculaire cérébral (OR 1.464; IC_{95%}, 1.003-2.137, P=0.048) après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cette association était significativement observée avec les AVC hémorragiques (OR 1.718 IC_{95%}1.042-2.832) et pas avec les AVC ischémiques (108). Firth et al, ont quant à eux observé une augmentation significative de la pression artérielle systolique chez les personnes âgées infectées par le CMV HR=3.14; P= 0.011; IC_{95%}: 0.73–5.54) (109). Cette augmentation de la pression artérielle chez les personnes infectées par le CMV pourrait expliquer en partie cette incidence des AVC hémorragiques chez les personnes infectées par le CMV. Cheng et al, ont expliqué cette augmentation de la pression artérielle par le fait que l'infection à CMV stimulait l'excrétion de la rénine chez la souris et les cellules humaines (110).

1.3.3. Chlamydia pneumoniae

Fagerberg et al avaient noté dans une étude prospective, que des patients ayant des titres élevés IgA ou IgG à *chlamydia pneumonia* avaient 8 fois plus de risque de faire un accident vasculaire cérébral (RR: 8,58; IC_{95%}, de 1,07 à 68,82) et 2.7 fois plus de risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire (RR: 2,69; IC_{95%}, 1,04 à 6,97)(111). Saikku et al, dans la cohorte Helsinki Heart Study, ont observé la présence d'IgA et les complexes immuns de *chlamydia pneumoniae*, étaient significativement associé au risque de coronaropathies (OR : 2.6 IC_{95%} 1.3 to 5.2) après ajustement sur des facteurs de risque traditionnels (âge, hypertension, et tabac) (112). Chen et al dans une méta-analyse portant sur 52 études publiées, ont noté une association significative entre l'infection à *chlamydia pneumoniae* et les maladies cardiovasculaires, avec un OR allant de 1.61 à 2.33 selon la technique de mise en évidence de l'infection (IgG, IgA, PCR); cette étude suggère le rôle de *chlamydia pneumonia* dans les AVC d'origine athérogène (2.25 (IC_{95%}: 1.12 to 4.51; p = 0.02) (113).

1.3.4. Hépatite B

Le rôle de l'hépatite B chronique est plus controversé. Certains auteurs dans une étude transversale faite au Japon, sur 4686 patients ont retrouvé une association entre le VHB et les risque cardiovasculaire. Ils ont montré que le portage de l'AgHBS était associé à un risque significativement élevé de la présence de plaques carotidiennes avec un odds ratio ajusté 1.57 (IC_{95%} 1.10-2.24, P<0.05) sur tabac, âge, sexe, hypertension, hypercholestérolémie, hypertryglycémie, HDL bas (114) . Cependant deux études taiwanaises ne retrouvaient pas d'association, d'une part entre l'AgHBS et la présence de plaques carotidiennes (étude transversale ayant inclus 508 patients) (115) et d'autre part entre l'AgHBS et la mortalité coronarienne (étude prospective ayant suivi 22472 personnes de 30–65 ans sur 17 années) (116). Nous reviendrons plus loin sur le rôle propre du VIH, qui nous intéresse particulièrement.

1.4. Evolution de ces facteurs dans le temps

La mobilisation dans les pays du Nord pour lutter contre ces facteurs de risque a permis d'agir sur les facteurs de risque modifiables et a permis contribué à une diminution de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires notifiée dès les années 1980 (117, 118). Une analyse utilisant le modèle IMPACT a été faite aux Etats Unis pour estimer le rôle des différents facteurs en vue expliquer la diminution de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires entre 1980 et 2000 (119). Cette analyse a montré que la mortalité a diminué d'un facteur deux durant ces 2 décennies avec un nombre de décès attribuables aux maladies cardiovasculaires diminuant de 542.9 à 266.8 décès pour 100,000 habitants chez les hommes et de 263.3 à 134.4

décès pour 100,000 habitants chez les femmes. Cette diminution est due à la réduction de 50% des principaux facteurs de risques, réduction du cholestérol total (24%), de l'HTA (20%), du tabac (12%) mais également au traitement médicamenteux des pathologies cardiovasculaires, en particulier les médicaments contre l'angine de poitrine, les insuffisances cardiaques et les techniques de revascularisation. Cependant si certaines mesures de Santé Publique ont permis de faire baisser un grand nombre de facteurs de risque d'autres restent en augmentation aux Etats Unis comme la prévalence de l'obésité(120) et du diabète(121).

Cette tendance globale de baisse de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires a aussi été montrée dans d'autres pays tels la Finlande (122), l'Ecosse (123), les Pays Bas (124), la Nouvelle Zélande (123), ou l'Angleterre (125). En effet, dans les pays industrialisés, les politiques de dépistage par les campagnes de masse ont permis de sensibiliser les populations sur les méfaits de la sédentarité, du cholestérol, du tabagisme et de l'HTA, la nécessité de varier son alimentation, de faire du sport. Même si changer des habitudes alimentaires, ou de style de vie sont toujours très difficile, la connaissance des facteurs de risque cardiovasculaire et la fréquentation du système de santé permet de modifier certains comportements. Ainsi, on note une augmentation du dépistage de l'HTA permettant de traiter suffisamment tôt les personnes à risque. Par ailleurs, certains pays ont mis en œuvre des campagnes de média au plus haut niveau pour réduire les apports sodés (126) contribuant ainsi à une réduction de la prévalence de l'HTA et des AVC dans plusieurs pays dont le Japon et la Finlande. Plusieurs études randomisées ont montré l'efficacité de la réduction des apports sodés pour réduire l'HTA (84, 127, 128). Pour les dyslipidémies, le dépistage a permis de proposer un régime alimentaire et une mise sous traitement médicamenteux aux patients ayant des hypercholestérolémies. La productivité des firmes pharmaceutiques a été particulièrement prolifique en produits hypolipémiants, puisqu'un marché immense de sociétés solvables était en jeu. Il en est de même pour le diabète.

Concernant le tabagisme, nous prendrons l'exemple de la France mais les autres pays européens et les Etats Unis ont connus des évolutions semblables. En France donc, des lois ont été promues depuis 1976 avec la loi Veil, la loi Evin en 1991 pour limiter et diminuer le tabagisme dans les lieux publics, gare, trains, aéroports, puis en 2005 dans les cafés, limitant quelque peu au moins le tabagisme passif, ce qui a conduit à une réduction des infarctus du myocarde dans le pays (129). Mais les enjeux financiers et les lobbies sont très forts, puisque le gain par l'Etat grâce aux taxes est de 10 milliards d'euros (130). Pendant cette période, la prévalence des fumeurs a diminué de façon substantielle aux Etats Unis et en Europe mais le déclin s'est arrêté dans la dernière décennie, cependant on estime encore à 19% la proportion d'adultes fumeurs aux Etats Unis (21,6% des hommes et 16,5% des femmes) (131, 132). Cette prévalence reste souvent plus élevée en Europe (26). La lutte contre le stress est difficile à mesurer, mais on peut constater dans les sociétés occidentales, un grand nombre de mouvements, de techniques éprouvés, pour tenter de diminuer le stress, que ce soit dans les techniques de mindfulness, de yoga, de Tai chi, de relaxation...

Qu'en est-il de ces différents facteurs de risque dans les pays en développement et en particulier en Afrique Sub-Saharienne, et comment ces facteurs évoluent ils dans le temps dans ces différents contextes au Sud ? C'est l'objet du prochain chapitre.

2. Evolution des facteurs de risque cardiovasculaires en Afrique Sub-Saharienne

En Afrique Sub-Saharienne, il existe peu de les données sur le risque cardiovasculaire et il est plus difficile de se faire une idée exacte de l'évolution des questions liées à ces risques dans un contexte aussi hétérogène. Nous nous sommes donc basés sur les données utilisées dans les grandes études de surveillance de l'OMS, qui comparent les données de différentes régions du monde. Nous avons également recherché des données plus précises en Afrique Sub-Saharienne tenant compte des aspects spécifiques du risque cardiovasculaire dans cette région comparée au Nord. En effet, l'OMS a mis au point des méthodes pour permettre de faire une surveillance des maladies chroniques et leurs facteurs de risque. Dans ce chapitre, nous présenteront quelques éléments de ces méthodes OMS puis les résultats de quelque études utilisant ces méthodes. Enfin, nous discuterons de l'évolution des facteurs de risque et de leurs causes dans les 3 décennies en Afrique Sub-Saharienne.

2.1. Méthodes d'études

2.1.1. L'approche STEPwise de l'OMS

L'OMS recommande l'approche "STEPwise" pour la surveillance des facteurs de risque des maladies chroniques et la morbi-mortalité liée à ces maladies chroniques. Cette approche permet aux pays à revenus faibles ou moyens de mener à bien les activités de surveillance des maladies chroniques. Dans cette approche 8 facteurs de risque de maladies chronique sont recherchés. Il s'agit de la consommation de tabac, de la consommation nocive d'alcool, d'un régime alimentaire déséquilibré (consommation insuffisante de fruits et légumes), de l'inactivité physique, du surpoids et l'obésité, d'une tension artérielle élevée, d'une glycémie élevée, des lipides sanguins anormaux. L'instrument STEPS est l'outil utilisé pour collecter les données et mesurer les facteurs de risque des maladies chroniques. Il couvre trois niveaux : (i) rassembler des informations clés sur les facteurs de risque grâce à un questionnaire, puis (ii) récolter des mesures physiques simples et enfin (iii) collecter des prélèvements sanguins pour une analyse biochimique. STEPS est une enquête en population générale sur un échantillon représentatif en vue de généraliser les résultats à l'ensemble de la population. L'inconvénient de cette méthode est que les études ne sont pas forcément de la même année et rendent la comparaison plus délicate(133).

2.1.2. Méthode de projection du Global Burden of Disease (GBD)

A travers cette surveillance l'objectif est de faire des projections pour l'avenir en termes de mortalité liées à ces pathologies chroniques. Différentes étapes d'analyse ou de calcul séparés ont permis de construire un scénario de référence et les scénarii optimistes et pessimistes. Des modèles de projection séparés pour les deux sexes et sept groupes d'âge ont été développés pour produire des équations pour neuf groupes de causes de décès. La mortalité totale a été calculée dans chacun des neuf groupes d'âge-sexe. Des équations de régression ont été ensuite développées à partir d'un ensemble de données sur la base de registres d'état civil dans 47 pays entre 1950 et 1990. Quatre variables indépendantes sont utilisées dans cette analyse : le revenu par personne (PIB), le nombre moyen d'années de scolarisation par adulte, l'intensité du tabagisme et le temps. Le temps a été utilisé pour couvrir l'impact des changements technologiques sur l'état de santé. Un logiciel DisMod a été développé et utilisé à l'occasion du GBD de 1990 ; une version récente DisMod II est disponible. Ce logiciel permet de vérifier la cohérence des estimations de l'incidence, de la prévalence, la durée et le taux de létalité des maladies. Au fil des études, les sources de données se sont diversifiées et prennent désormais en compte les données des revues de la littérature, des données d'enquêtes de ménages, des notifications rapportées à l'OMS et des données hospitalières (134). Mensah et al, en s'appuyant sur des études (telles STEPS et le Global Burden of Disease) ont observé une hétérogénéité dans la répartition des facteurs de risque en Afrique Sub-Saharienne. Une des limites de STEPS est l'absence de coordination en vue de son déroulement en une période donnée dans l'ensemble des pays de l'Afrique ou d'une sous-région donnée, ce qui ne permet pas la comparaison entre les pays (135). Avec le Global Burden of Disease, cette limite est levée (136). Dans la réalisation de ces études, on observait une faible représentativité de données sources provenant de l'Afrique Sub-Saharienne, allant de 10 % en Djibouti à 49% au Kenya ; cette représentativité variait de 65% à 92% dans les pays développés (137).

Des groupes d'études thématique se sont intéressés à différents facteurs de risque tels que : Cholestérol total, IMC, HTA, et au diabète. D'autres études locales ont été menées, qui ne figurent pas forcément dans ces méta-analyses. Nous nous intéresserons ici essentiellement à l'épidémiologie des facteurs de risques en Afrique Sub-saharienne.

2.2. Les facteurs de risque

En dehors de ces études faites avec l'approche STEPS ou GBD, il existe aussi des études qui permettent d'analyser et de comparer la prévalence de certains facteurs de risques selon les continents. En effet, une autre grosse étude cas témoins mondiale a été faite sur les facteurs de risques d'infarctus du myocarde permet de comparer le poids des risques attribuables dans les différentes régions. Ainsi, les auteurs notaient que ces facteurs de risques ont presque la

même importance dans le risque attribuable par population quelle que soit l'ethnie (Africains : 92 %, Européens : 86 %, Chinois : 90 %, populations d'Asie du Sud : 92 %, Arabes : 93 %, Sud-Américains : 90 %). Les lipides, le tabagisme élevé, et les facteurs psychosociaux étaient les facteurs de risque les plus importants dans toutes les régions du monde. Cette étude cas-témoins Interheart, (24) s'est déroulée dans 52 pays (d'Afrique, d'Asie, d'Amérique, d'Europe et de l'Australie), et avait pour but de connaître l'importance respective de 9 facteurs de risque (tabac, rapport ApoB/ApoA1, HTA, diabète, obésité, régime alimentaire, activité physique, consommation d'alcool et facteurs psychosociaux) selon les régions géographiques par l'estimation de l'association entre ces facteurs de risque et l'infarctus du myocarde et l'évaluation du risque attribuable par population (RAP). Les facteurs psychosociaux étaient recherchés à travers un questionnaire sur le stress au travail et à la maison, le stress financier, et les principaux événements de la vie dans l'année écoulée et la présence de la dépression. De 1999 à 2003, 12 461 infarctus du myocarde et 14 637 témoins ont été enrôlés dont 1400 africains (Afrique du Sud, Zimbabwe, Mozambique, Seychelles, Nigéria, Kenya, Bénin, Botswana et Cameroun).

Il est à noter que l'obésité abdominale a été associée à un RAP supérieur à celui associée au tabagisme en Europe occidentale, Amérique du Nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande (représentant les pays à revenu élevé) et Asie du Sud (principalement les pays à revenu intermédiaire. Cette tendance observée aussi pour l'Afrique, s'explique par le fait que la plupart des données de cette région sont issues pour environ 80% de l'Afrique du Sud, qui est un pays à revenu intermédiaire (24). Concernant l'âge de survenue de l'infarctus du myocarde, un peu plus de 10 % des hommes d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud qui ont présenté un infarctus du myocarde, avaient un âge inférieur à 40 ans.

Enfin, cette étude a mis en évidence l'effet cumulatif des facteurs de risque, soulignant ainsi la nécessité de réfléchir en termes de risque cardiovasculaire absolu (ou global) et non par simple addition des facteurs de risque (138). Cependant par souci de lisibilité, nous allons considérer les facteurs de risque les uns après les autres.

2.2.1. Hypertension artérielle

Plus des $\frac{3}{4}$ des personnes qui souffrent d'hypertension artérielle sont dans les pays en développement. L'HTA n'est pas une maladie nouvelle en Afrique mais c'est son augmentation qui fait parler d'épidémie. Différentes enquêtes nationales montrent des prévalences entre 24% en milieu rural et 32% en milieu urbain en Afrique de l'Ouest et un peu moins en Afrique du Sud 10% en milieu rural et 25% milieu urbain et encore moins en Ethiopie (10%)(139). Aux Etats Unis, dans un milieu multiculturel, la prévalence de l'HTA a souvent été notée comme plus importante chez les sujets de race noire, (140, 141) conduisant à rechercher des facteurs génétiques. De fait, il semble que les sujets de race noire aient plus de difficultés à excréter la charge sodée (142), en raison d'une activité rénine plasmatique basse et l'intervention du génome sur l'activité de l'angiotensine (143). De même, cette hypertension peut aussi être la

conséquence d'une dysfonction rénale comme la hyalinose segmentaire et focale plus fréquente chez les sujets de race noire (144). Cependant, une fois ajustées sur le niveau d'éducation et la classe sociale dans les sociétés multiethniques, ces différences de fréquence disparaissaient (145). Contrairement aux pays industrialisés, c'est plutôt les milieux aisés qui sont le plus exposés à l'HTA mais la pauvreté et les conditions socio-économiques défavorables favorisent aussi l'HTA et cela dans tous les contextes. Elle touche souvent des sujets jeunes en Afrique. Première cause d'AVC ischémique, elle est également la principale cause d'hospitalisation en cardiologie en urgence (146). L'étude de Danaei et al a noté une baisse de la pression artérielle systolique entre 1980 et 2008 dans le monde. Par contre, en Afrique, l'on a observé une augmentation de la pression artérielle systolique dans la même période; cette augmentation était observée dans les deux sexes en Afrique de l'Est et seulement chez les femmes en Afrique de l'Ouest. Comparer aux autres pays, et hormis les Baltiques, la pression artérielle systolique était en moyenne plus élevée en chez les hommes en Afrique de l'Est et de l'Ouest en 2008. Ces niveaux tensionnels étaient rapportés en Finlande en 1980. Chez les femmes, la pression artérielle systolique étaient plus élevée dans certains pays de l'Afrique de l'Est et de l'Ouest (147).

L'obésité est elle aussi associée de façon indépendante à l'apparition de l'HTA. L'IMC est le meilleur prédicteur de l'HTA dans l'étude Nurses' Health Study II (148). Par ailleurs, l'alimentation riche en sel peut expliquer l'augmentation de l'HTA depuis les années 1970. Nous y reviendrons un peu plus loin.

2.2.2. Surpoids- Obésité

Une revue de la littérature (1769 publications) publiée en 2014 par Marie Ng (149) a étudié la prévalence de du surpoids et de l'obésité chez les enfants et adultes entre 1980 et 2013. Une augmentation de la prévalence et du surpoids dans le monde est constatée, autant dans les pays développés que les pays en développement. Chez les hommes la prévalence du surpoids/obésité défini comme $IMC > 25 \text{Kg/m}^2$ est passée chez les adultes de 28% (IC_{95%} 28.4-29.3) à 36% (IC_{95%} 36.3-37.4) et chez les femmes de 29% (IC_{95%} 29.3-30.0) à 38% (IC_{95%} 37.5-38.5). Cette augmentation est aussi manifeste chez les adolescents et les enfants autant du monde développés que du monde en développement. Cependant si les chiffres sont moins importants en valeur absolue dans les PVD, environ de moitié, leur augmentation et la population globale plus importante dans les pays en développement fait que les deux tiers des obèses seront dans le PVD dans les années à venir. Des niveaux de prévalence inquiétants de surpoids sont dans les Iles Caraïbes et du Pacifique, les pays du Moyen Orient et celle d'Amérique Centrale. Par ailleurs les courbes ont tendance à se stabiliser dans les pays riches alors qu'elles continuent d'augmenter dans les pays en développement.

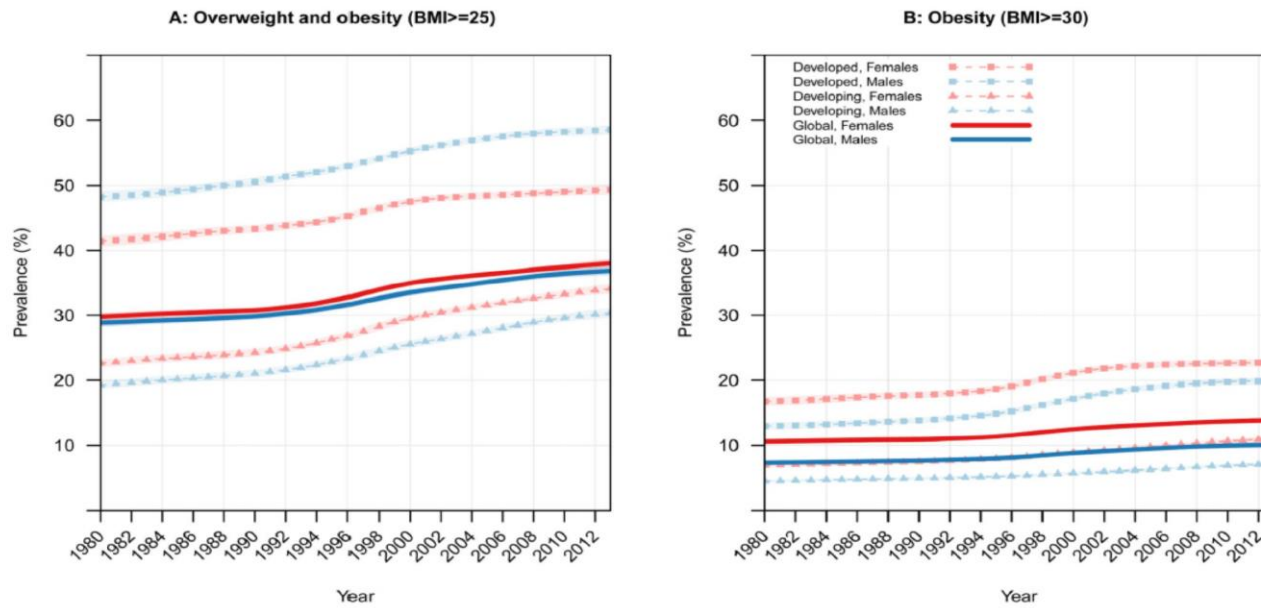


Figure 1. Age-standardized prevalence of overweight and obesity (BMI>=25) and obesity (BMI>=30), ages 20+ years, by sex, 1980–2013

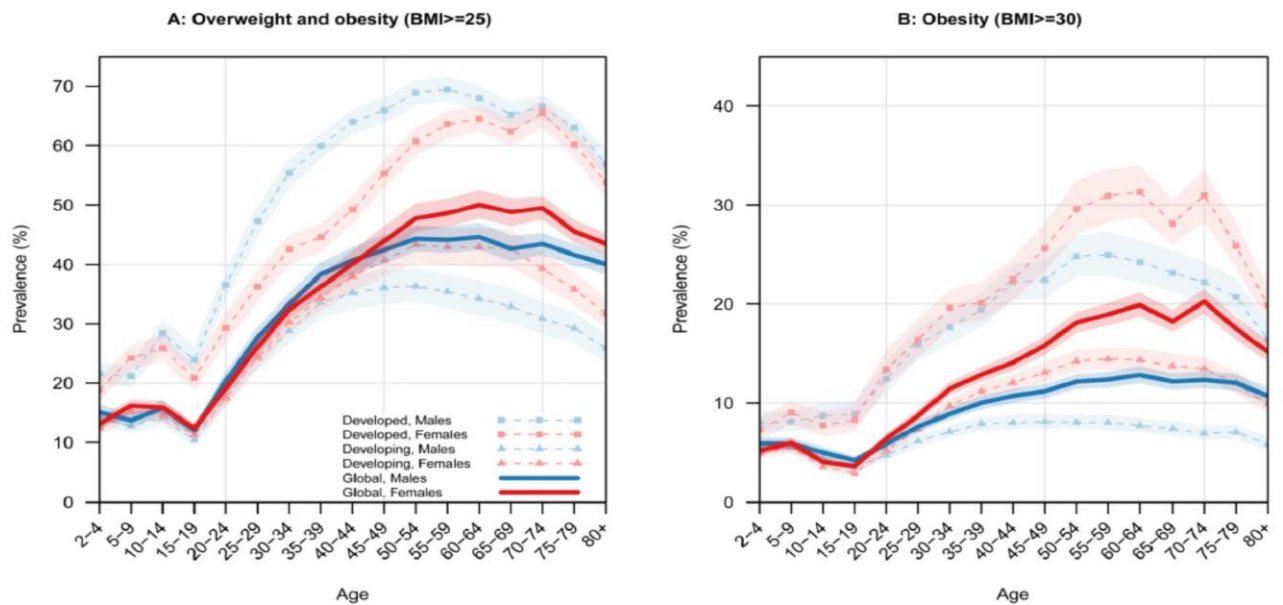


Figure 3. Prevalence of overweight and obesity (BMI>=25) and obesity (BMI>=30), by age and sex, 2013

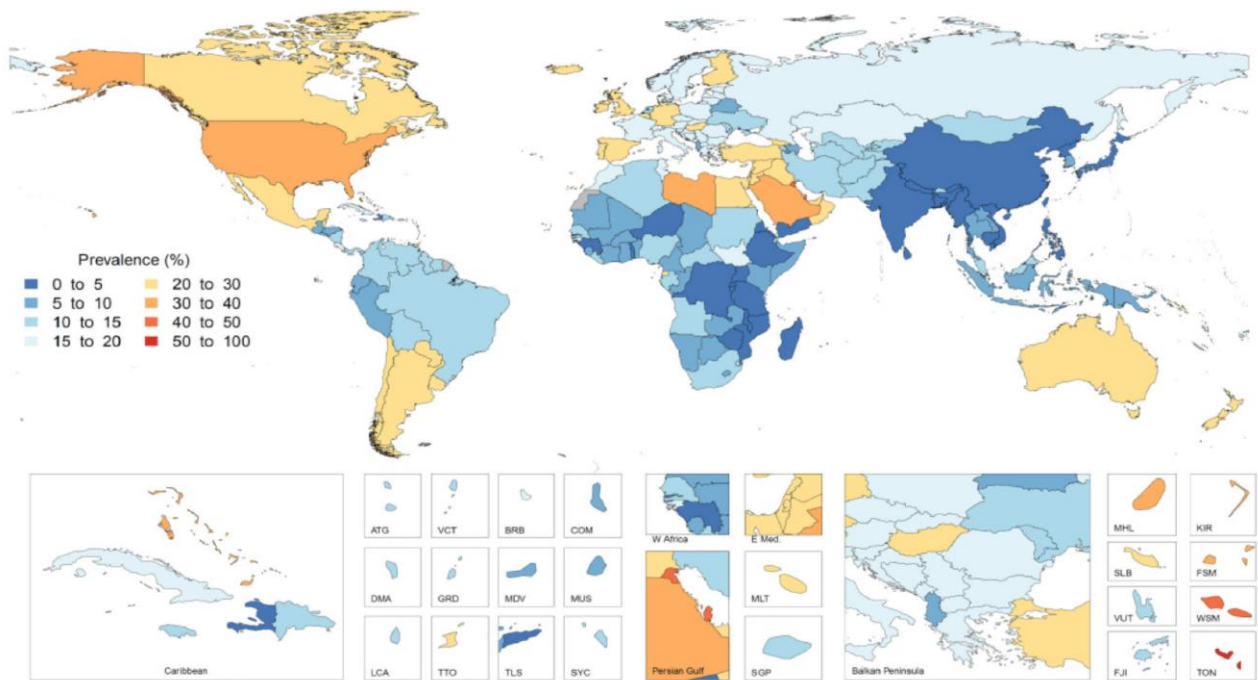


Figure 5A.
Age-standardized prevalence of obesity (BMI \geq 30), ages 20+ years, males, 2013

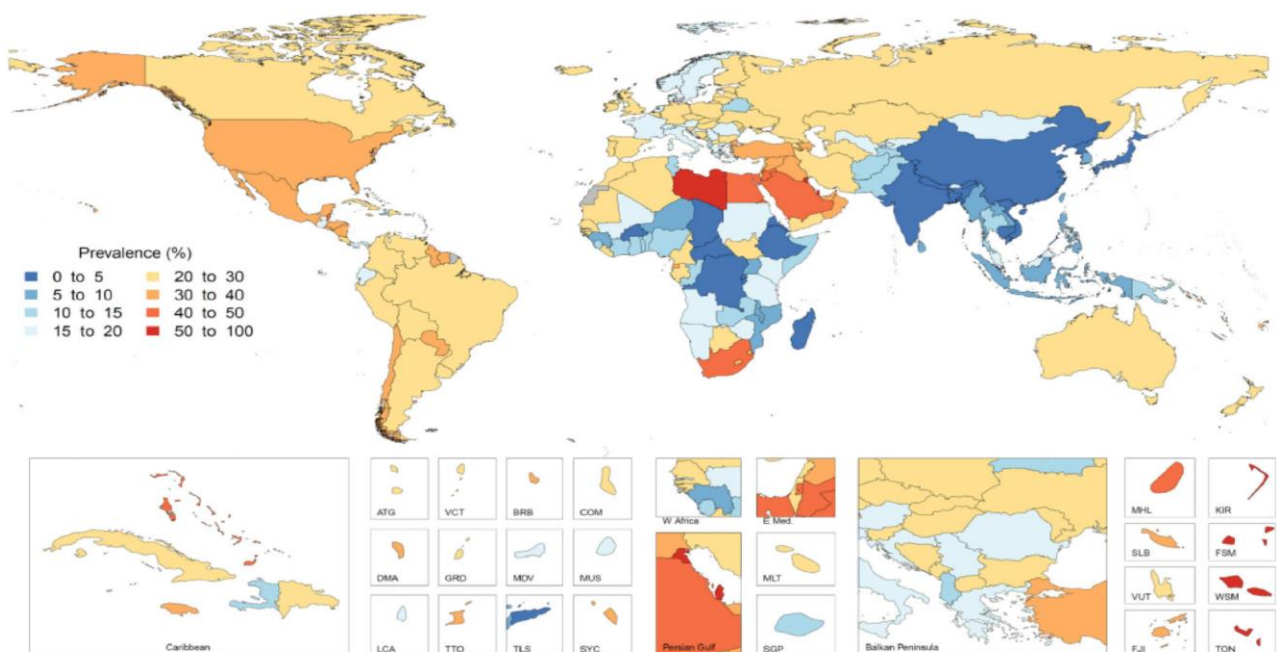


Figure 5B.
Age-standardized prevalence of obesity (BMI \geq 30), ages 20+ years, females, 2013

En Afrique, la prévalence standardisée selon l'âge de l'obésité a doublée de 1980 à 2008 dans les deux sexes ; passant ainsi de 4.8% [4.0-5.7] en 1980 à 9.8% [9.2-10.4] chez les hommes et de 7.9% [6.8-9.3] à 13.8% [13.1-14.7] chez les femmes. En Afrique, la prévalence de l'obésité la plus élevée étaient chez les femmes du Sud de l'Afrique 36.4% (32.8, 39.9) en 2008, allant jusqu'à 42.0% [40.6-43.3] en 2013. Cette prévalence était faible chez les femmes en Afrique de l'Est et chez les hommes de l'Afrique de l'Est et de l'Afrique Centrale. Une des limites de ces grandes méta-analyses est de mélanger des données très diverses, de qualités variées et de sources différentes. L'autre limite est le faible nombre de données en Afrique de l'Ouest (150). Les déterminants de cette épidémie de surpoids obésité sont liés à des facteurs que nous développerons plus largement. L'urbanisation croissante avec son corollaire de changements alimentaires, et d'une augmentation de la ration alimentaire, une augmentation de la consommation des sucres et des lipides, et la sédentarité. Des hypothèses ont été émises sur des changements de microbiomes intestinaux qui auraient un rôle dans le métabolisme des lipides. Le phénotype obèse est associé à un changement de l'équilibre entre deux types de divisions bactériennes (*Bacteroidetes*, et *Firmicutes*) qui entraîneraient par la suite un changement dans l'équilibre microbien et ce microbiome seraient plus à même de transformer l'énergie de l'alimentation (151). Cependant ces hypothèses ont été vérifiées chez la souris mais pas encore chez l'être humain (152). Les effets sur la santé sont importants. Les comorbidités liées à l'obésité sont l'HTA et les dyslipidémies. Mais le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque indépendants des maladies cardiovasculaires, des cancers, du diabète, des maladies ostéo-articulaires et des insuffisances rénales chroniques (153). Pour les maladies cardiovasculaires, une revue systématique suggère que seuls 31% de la mortalité liée à l'insuffisance coronarienne et 8 % de la mortalité liée aux AVC est médiée par l'association HTA et diabète en lien avec l'obésité (154). Ainsi les médicaments peuvent diminuer le risque attribuable à l'HTA et au diabète mais il persistera si l'obésité et le surpoids ne diminuent pas (149).

2.2.3. Diabète

Selon l'étude de Goodarz Danaei et al, la prévalence du diabète dans le monde était de 9.8% (8.6–11.2) chez les hommes et 9.2 (8.0-10.5) chez les femmes en 2008 contre 8.3% (6.5–10.4) et 7.5% (5.8–9.6) respectivement en 1980 (155). La glycémie moyenne et la prévalence du diabète étaient particulièrement élevées en Afrique du Nord. En Afrique Sub-Saharienne en 2008, la moyenne de la glycémie chez les hommes était la plus basse 5.27 mmol/L [4.96–5.58], et aucun changement dans le taux de glycémie n'a été observé par rapport à 1980 ; par contre les femmes ont eu une augmentation de 0.13 mmol/L par décennie (155). Les prévisions de la fédération internationale du Diabète vont aussi dans ce sens ; en effet selon les études faites par cette fédération, l'Afrique du Nord et le Moyen Orient avaient la prévalence standardisée sur l'âge la plus élevée en 2011 (12.5%) et l'Afrique Sub-Saharienne avait la prévalence standardisée sur l'âge la plus faible (5%) mais avait la prévision de croissance la plus élevée pour 2030 (5.9%). Notons que cette étude était basée pour les données sources sur une revue de la littérature pour chaque pays de 1980 à 2011, et que pour les pays sans données une

estimation était faite en se basant sur des pays de la région. A titre d'exemple l'absence de données en Côte d'Ivoire a été comblée par les sources de données de l'Angola et du Cameroun(156). Une méta-analyse faite en 2012 par Kengne et al montre les données de plusieurs études de prévalence en Afrique sub-Saharienne.

Table 1 Selected population-based prevalence studies on diabetes in Africa, 2002–2012

Study	Country	Sample	Sampling	Setting	Age (years)	Diagnosis	Prevalence of diabetes (%)			
							Overall	Men	Women	Undiagnosed
Evaristo-Neto ¹¹	Angola	421	Random	Rural	30–69	OGTT	2.8	3.2	2.7	–
Echouffo-Tcheugui ¹⁵	Cameroon	1591	Self-selected	Urban	43.7	FBG	15.3	13.7	17.0	6.3
Katchunga ¹⁷	DRC	424	Random	Urban	53.3	RBG	4.7	–	–	1.0
Katchunga ¹⁷	DRC	245	Random	Rural	58.5	RBG	2.9	–	–	1.6
Ploubidis ¹⁸	Kenya	2959	Random	Rural	64.7	RBG	5.1	–	–	–
Ploubidis ¹⁸	Kenya	1437	Random	Urban	60.8	RBG	10.1	–	–	–
Ejim ¹³	Nigeria	858	Random	Rural	59.8	FBG	4.4	7.3	3.3	–
Duboz ¹²	Senegal	600	Random	Urban	>20	FBG	17.9	14.0	21.8	16.2
Peer ¹⁰	South Africa	1099	Random	Urban	43.3	OGTT	12.1 (13.1)	10.2 (11.3)	13.8 (14.7)	4.9
Erasmus ⁹	South Africa	642	Random	Urban	50.9	OGTT	28.2 (26.3)			18.1
Baragou ¹⁶	Togo	2000	Random	Urban	39	2 FBG	7.3	6.9	7.3	–
Nsakashalo-Senkwe ⁵⁴	Zambia	1928	Random	Urban	≥25	FBG	2.7	–	–	–
Hammami ¹⁴	Tunisia	598	Random	Urban and rural	72.3	RBG	27.4	29.2	26.5	–
Chamie ²⁰	Uganda	2283	Self-selected	Urban	35	RBG	3.5	–	–	0.8

Figures within parenthesis are age-adjusted.

FBG, fasting blood glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; RBG, random blood glucose.

(157)

Ces études ont été faites dans des populations d'âges variables en milieu rural ou urbain, mais le plus souvent en milieu urbain. Les prévalences variaient entre 2,8% en Angola (milieu rural) et 28% en Afrique du Sud (milieu urbain). L'augmentation de la prévalence du diabète est probablement liée elle-même à l'épidémie de l'obésité et surpoids en lien avec les changements dus à la modernité, l'urbanisation, la sédentarité et l'augmentation de l'espérance de vie. Si les facteurs environnementaux expliquant l'insulinorésistance sont probablement majeurs, les facteurs génétiques sont très peu explorés et le rôle de la dysfonction des cellules bêta n'a pas été déterminé.

2.2.4. Dyslipidémies

La dyslipidémie est définie selon les lignes directives de la National Cholesterol Education Program (NCEP) comme un taux de Cholestérol total ≥ 5.2 mmol/l, ou HDL-C < 1 mmol/l chez les

hommes et <1.3 mmol/l chez les femmes, $TG \geq 1.7$ mmol/l, et $LDL-C \geq 3.4$ mmol/l (158). En 2008, le taux de cholestérol total était de 4.64 mmol/l (4.51-4.76) pour les hommes et 4.76 mmol/l (4.62-4.91) pour les femmes dans le monde (159). Globalement, le taux de cholestérol total moyen a peu changé entre 1980 et 2008, une baisse de moins de 0.1 mmol/l par décennie chez les hommes et les femmes. Le cholestérol total était le plus bas en Afrique subsaharienne à 4.08 mmol/l (3.82-4.34) pour les hommes et 4.27 mmol/l (3.99-4.56) pour les femmes (159). Cependant quelques études ont été menées en Afrique Sub-Saharienne laissent à penser que la prévalence des dyslipidémies n'est pas si basse. Cependant, il s'agit le plus souvent d'enquêtes cas-témoins et peu d'études en population générale avec les biais que cela peut représenter. En 2013, une étude transversale cas-témoins comparant 115 nigériens nouvellement dépistés pour HTA, appariés sur l'âge et le sexe, aux normotendus, a noté une prévalence de dyslipidémie de 64% et 39% respectivement chez les hypertendus et les normotendus. Le faible taux de HDL était le trouble lipidique le plus fréquent dans les deux populations (44.3% chez les hypertendus et 20.9% chez les normotendus) (160). Oguejiofor, dans une revue de la littérature publiée en 2012, a observé que la dyslipidémie était très répandue dans toutes les zones géopolitiques du Nigeria avec des taux de cholestérol HDL bas et de Cholestérol LDL élevés. Dans l'ensemble, la prévalence de la dyslipidémie variait de 60% chez les Nigériens apparemment en bonne santé à 89% chez les diabétiques nigériens (161). En Ouganda, l'enquête Stepwise faite en milieu rural dans le sud-ouest du pays, chez 7741 participants en 2011, a montré une prévalence du taux de HDL bas de l'ordre de 71.3% ($IC_{95\%}$: 70.2–72.3), celle de l'hypercholestérolémie de 6% ($IC_{95\%}$: 5.5–6.6), taux élevé de Cholestérol LDL 5.2% ($IC_{95\%}$: 4.7–5.7) et une hypertriglycéridémie à 5.0% ($IC_{95\%}$: 4.6–5.5) (162). Dans l'hôpital universitaire de Kinshasa en République Démocratique du Congo, la dyslipidémie était observé chez 33% de témoins et 40% de cas (hypertendus), dans une étude cas-témoins appariée sur l'âge et le sexe (163). En 2012, une enquête conduite selon l'approche STEPS dans la ville de Saint-Louis du Sénégal montrait une prévalence élevée de certains facteurs de risque telles l'obésité (25% vs 23% en 2010), obésité abdominale (34,8% vs 33,2%), cholestérol LDL (22,5% vs 20,6%) et l'inactivité physique (39,5% vs 64,7% en 2010), tabagisme (4% vs 5,8% en 2010). Cette enquête a aussi mis en évidence une prévalence significativement plus élevée des différents facteurs de risque cardiovasculaire en milieu urbain comparé au milieu rural (164, 165).

2.2.5. Tabagisme

Le tabagisme est un des facteurs majeurs qui explique l'augmentation du risque cardiovasculaire en Afrique. En effet, certains rapports récents montrent que les industries de tabac sont très actives dans les pays en développement en grande partie pour compenser leurs pertes dans l'hémisphère Nord puisque les demandes y décroissent suites à de nombreuses limitations de la consommation et l'apparition de taxes élevées (166). Dans ce but, les industries utilisent toutes sortes de stratégies pour vendre leurs produits et n'ont quasiment

aucune restriction ni limites dans les pays concernées puisque beaucoup de pays en développement et spécialement en d'Afrique de l'Ouest n'ont le plus souvent aucune politique pour restreindre l'usage du tabac (167, 168).

La CCLAT Convention cadre pour la Lutte Anti-Tabac a été adoptée en mai 2003 par les pays membres de l'OMS et ratifiée en octobre 2004 par la France, constitue le premier traité international destiné à endiguer le fléau du tabagisme. Elle réunit l'ensemble des mesures dont l'efficacité a été avérée pour réduire la consommation. Aujourd'hui, le traité de la CCLAT a été ratifié par 171 pays à travers le monde et constitue de loin le traité international ratifié par le plus grand nombre et adopté et mis en œuvre dans les délais les plus rapides soulignant combien il répond à un besoin urgent des pays. Ce traité se caractérise par la nécessité pour les pays de se préserver de l'ingérence de l'industrie du tabac dans la définition et la mise en œuvre des politiques de lutte contre le tabagisme. La Convention-cadre est organisée avec des dispositions concernant la réduction de la demande de tabac dans les Articles 6 à 14. Ceci concerne des mesures financières et fiscales visant à réduire la demande de tabac, et les mesures autres que financières, à savoir la protection contre l'exposition à la fumée du tabac, la réglementation de la composition des produits du tabac, la réglementation des informations sur les produits du tabac à communiquer, le conditionnement et étiquetage des produits du tabac, l'éducation, la communication, la formation et la sensibilisation du public, la publicité en faveur du tabac, la promotion et parrainage ; et les mesures visant à réduire la demande en rapport avec la dépendance à l'égard du tabac et le sevrage tabagique. Il existe aussi les dispositions visant à réduire l'offre de tabac dans les Articles 15 à 17 : ceci concerne le commerce illicite des produits du tabac, la vente aux mineurs et par les mineurs, et la fourniture d'un appui à des activités de remplacement économiquement viables.

Une revue de la littérature sur le tabagisme en population générale, représentant les données de 13 pays d'Afrique Sub-Saharienne de 2007 à 2014. La prévalence du tabagisme actif variait de 1,8% en Zambie à 25,8% en Sierra Leone. La prévalence du tabagisme était toujours plus faible chez les femmes par rapport aux hommes avec la différence la plus large du genre observé au Malawi (hommes 25,9%, femmes 2,9%). Le Rwanda avait la plus forte prévalence des femmes qui fumaient (12,6%) et le Ghana, la plus faible (0,2%). Cette revue a par ailleurs observé que la plupart des pays ont mis en œuvre des mesures de réduction de la demande, y compris l'interdiction de la publicité, et les taux d'imposition, mais à des degrés différents. (169). Sreeramareddy et al avaient fait les mêmes observations sur la prévalence selon le sexe. Les pays à forte prévalence de tabagisme étaient la Sierra Leone (37.7%), Lesotho (34.1%), et Madagascar (28.5%); les pays dont la prévalence était <10% Ethiopia, Benin, Ghana, Nigeria, et Sao Tome & Principe (170).

En Côte d'Ivoire cependant, une politique semble se dessiner avec la création du PNLTA (Programme National de Lutte contre le Tabac), la proposition d'une augmentation des taxes qui augmenterait le prix à la vente, et depuis 2012, la prise du décret n°2012-980 d'interdiction de fumer dans les lieux publics et les transports en commun (171). Cependant ces mesures ne sont que peu appliquées. La campagne de sensibilisation de masse sur les méfaits du

tabagisme a été lancée officiellement, le 30 avril 2012, dans le but de sensibiliser la population à prendre conscience des dangers du tabagisme, en impliquant tous les acteurs de la lutte anti-tabac. L'atlas du tabac montre des prévalences extrêmement variées de fumeurs selon les pays, l'âge et le sexe. En Afrique Sub-Saharienne les prévalences peuvent varier d'un facteur 1 à 10. On estime à 48% les hommes de plus de 15 ans qui fument contre 10% de femmes.. Ce sex ratio a déjà tendance à diminuer et le sera probablement encore plus à l'avenir (172). Par exemple, les prévalences dans des études dans des écoles au Bénin, Côte d'Ivoire and Mali montraient une prévalence plus élevée chez les garçons que chez les filles, 11.2% (IC_{95%} 7.4–16.5), 19.3% (IC_{95%} 16.1–23.0) et 41.8% (IC_{95%} 34.0–50.0) chez les garçons comparés à 1.8% (IC_{95%} 0.9–3.6), 7.1% (IC_{95%} 5.1– 9.9) et 4.6% (IC_{95%} 2.7–7.7) respectivement chez les filles (173). En Côte d'Ivoire, les estimations de fumeurs en 2013 étaient à 18.7% chez les hommes et à 1.8% chez les femmes. Chez les adolescents, cette consommation serait de 20,9% chez les garçons et de 5,7% chez les filles (174-176). Selon le PNLTA, la prévalence du tabagisme était de 14.6% chez les 15 à 49 ans en Côte d'Ivoire en 2014. En Côte d'Ivoire, la consommation du tabac serait responsable de 5 000 décès par an.

2.2.6. Facteurs ethniques

On peut s'interroger sur l'importance de facteurs ethniques, et de facteurs génétiques dans les facteurs attribuables à la survenue de certains facteurs de risque cardiovasculaire, étant donné l'incidence plus élevée dans les populations noires américaines, comparées aux autres groupes ethniques (177). L'analyse d'une cohorte multi-ethnique (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) de 6814 personnes d'origine caucasienne, afro-américaine, asiatique, hispanique montre effectivement un risque de cardiopathies ischémiques plus élevé mais celui-ci est finalement lié à une incidence plus importante de l'HTA et du diabète ainsi qu'à des conditions socio-économiques plus basses expliquant à elles seules cette différence (178). D'autres auteurs se sont interrogés en ce sens sur l'intérêt de faire un score adaptés aux populations noires comme cela a été fait dans le cadre de l'estimation de la fonction rénale avec un CKD Epi où un facteur d'ajustement est proposé pour calculer la fonction rénale chez les personnes de race noire. Cependant, une étude dans le Mississippi, aux Etats Unis (179) où 5301 personnes noires ont été suivies en médiane pendant 9 ans, a conclu que l'algorithme du risque de maladies cardiovasculaires de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) et l'équation de Framingham sont finalement valides pour évaluer le risque cardiovasculaire dans les populations noires américaines. Nous y reviendrons dans le chapitre Scores Prédicatifs.

Qu'en est-il de tous ces facteurs de risques dans le temps au cours de ces dernières décennies ?

2.3. Evolution dans le temps

Autant les facteurs de risques ont diminué dans les pays du Nord et suivent une évolution favorables, autant, c'est le mouvement inverse que l'on voit apparaître dans les pays du Sud. (180). La prise de conscience de l'importance des maladies non transmissibles dans les pays du Sud, et le début d'une mobilisation des instances internationales pour élaborer des plans de lutte a été longue. En effet, les objectifs du millénaire étaient centrés sur la mortalité maternelle et infantile ainsi que sur les maladies transmissibles, premières causes de mortalité. De ce fait, les pathologies chroniques n'étaient pas à l'agenda des Nations Unies (181). La fin des années 2000, plusieurs études ont été menées avec notamment des projections de la mortalité dans les années futures (horizon 2020). En 1990, les pathologies cardiovasculaires représentaient 28% de la morbidité et 35% de la mortalité et en 2020, ces chiffres pourraient atteindre 60 et 65% respectivement (182). L'importance de ces chiffres a conduit 194 pays des Nations Unies à proposer un plan d'action 2013-2020 pour agir et réduire ces facteurs de risque dans les pays concernés (183). Un processus de consultations régionales et globales a été mené auprès des états de Nations Unies, des programmes, des institutions financières internationales, des banques de développement, des professionnels de santé, des universités, de la société civile, et du secteur privé à Genève. Les objectifs étaient d'augmenter la priorité accordée à la prévention et au contrôle des maladies non transmissibles, en renforçant les capacités nationales, la gouvernance, et les partenariats internationaux pour accélérer la réponse à la prévention et au contrôle de ces maladies, pour réduire les facteurs de risque modifiables, et favoriser les soins primaires, promouvoir la recherche et le développement pour la prévention et le contrôle des maladies. Des données doivent être produites en 2016, 2021 et 2026 à l'OMS afin d'en apprécier l'évolution. L'OMS pourvoie un soutien technique mais aucune source de financement pour aider les états n'est prévue dans cette déclaration (184). Ainsi plus de 153 pays ont signé une charte de 25x25 qui a pour objectif de réduire la mortalité précoce (30 à 70 ans) des 4 principales causes de maladies non transmissibles (cancer diabète, maladies respiratoires chroniques, et maladies cardiovasculaires) de 25% d'ici l'horizon 2025(185). Pour ce faire, chacun se fixe des objectifs de lutte parmi les 7 facteurs de risques principaux contre les facteurs de risques des maladies non transmissibles. Les objectifs à l'horizon 2025 sont de stopper l'évolution ascendante de l'obésité et du diabète, de réduire la consommation de tabac de 30% (et pour les objectifs optimistes de 50%), de limiter les apports sodés de 30% pour diminuer l'HTA de de 25%, et de limiter les consommations d'alcool néfastes de 10%(186).

Pour 2008-2013, l'OMS avait établi un plan d'action pour la Stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles. Ce plan vise six objectifs:

1. Accorder un rang de priorité plus élevé aux maladies non transmissibles dans les activités liées au développement aux niveaux mondial et national, et intégrer les activités de prévention et de lutte aux politiques de l'ensemble des ministères concernés.

2. Elaborer des politiques et des plans nationaux de lutte contre les maladies non transmissibles et les renforcer.
3. Promouvoir des interventions destinées à réduire les principaux facteurs de risque communs modifiables de maladies non transmissibles: tabagisme, mauvaise alimentation, sédentarité et usage nocif de l'alcool.
4. Promouvoir la recherche pour prévenir et combattre les maladies non transmissibles.
5. Promouvoir des partenariats pour prévenir et combattre les maladies non transmissibles.
6. Suivre les maladies non transmissibles et leurs déterminants et évaluer les progrès accomplis aux niveaux national, régional et mondial.

L'OMS a établi les priorités de la lutte contre les maladies non transmissibles à savoir: la collaboration intersectorielle, l'établissement de partenariats et la constitution de réseaux, le renforcement des capacités des pays, la mobilisation de ressources et le soutien stratégique à la recherche menée en collaboration (187). L'engagement des Etats semblent une réalité au niveau international, vue les différentes résolutions de l'Assemblée de la Santé sur la Stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles dont le but est de réduire la mortalité prématurée et d'améliorer la qualité de vie en 2000 (résolution WHA53.17), sur la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac en 2003 (résolution WHA56.1) et la Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé en 2004 (résolution WHA57.17). En Côte d'Ivoire cet engagement a été concrétisé par la création de deux programmes: le Programme national de lutte contre le tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie et les autres addictions (PNLTA) et le Programme National de Prévention des Maladies Non Transmissibles (PN PMNT) créé en 2003 par l'arrêté n° 060/MDC/Cab du 05 mars 2003 (antérieurement sous la dénomination de Programme STEPS). Ce programme a pour mission de contribuer à la réduction de la mortalité et la morbidité dues aux maladies non transmissibles par les activités de types promotionnels, préventifs et de recherches (188).

2.4. Facteurs qui influencent l'accroissement des facteurs de risques

Plusieurs facteurs expliquent cette transition épidémiologique et cette augmentation du risque cardio vasculaire avec le risque de morbidité et mortalité associée.

2.4.1. Une augmentation de l'urbanisation

Le phénomène de l'urbanisation n'est pas seulement un rassemblement de personnes dans la ville mais entraîne avec lui une évolution socio-culturelle qui entraîne non seulement une sédentarité avec la perte d'activités physiques plus fréquentes en milieu rural, mais également des modifications d'habitudes et de consommations alimentaires. La modification de l'alimentation avec une augmentation de consommation des apports sodés lié à l'introduction

du riz, qui lui-même appelle l'ajout de sel en raison de son gout fade. Le sel est addictif et en Afrique la commercialisation des « bouillons cube » a atteint les campagnes les plus reculées. Par ailleurs le sel est considéré comme un facteur de longévité, de santé et de puissance. (189).

2.4.2. Les apports hydrocarbonés

Une influence néfaste des aliments davantage hydrocarbonés (sucres, sel lipides, aliments « fast food » et directement produits avec des concentrations de sel sucre et lipides élevés). (190). Ces deux derniers facteurs entraînent eux même une augmentation de l'intolérance au glucose et du diabète, une augmentation du risque de surpoids et d'obésité et expliquent également l'augmentation de l'HTA plus importante en milieu urbain qu'en milieu rural. Le mode de vie urbain augmente le stress (mode de transport compliqué en ville, nuisances sonores), augmente le stress psychologique et réduit les liens traditionnels familiaux (191). Par ailleurs, le lien entre PIB et l'augmentation du risque cardio vasculaire a été bien démontré dans l'étude de Danaei et al (192). En effet, les auteurs ont montré une corrélation entre le produit intérieur brut par habitant des pays et des facteurs de risque de maladies cardiovasculaire. Faite dans 199 pays entre 1980 et 2008, les auteurs ont montré une association positive entre IMC moyen, la tension artérielle systolique, le cholestérol total et le niveau de PIB des pays en 1980; la glycémie à jeun étant plus faiblement associée. En 2008, seule la corrélation entre le cholestérol total et le PIB restait forte dans les deux sexes avec une pente ascendante. L'association avec la tension artérielle systolique est devenue négative. La corrélation avec l'IMC décrivait une courbe en U renversé où les pays à revenu modéré comme ceux de l'Afrique du Nord, étaient au sommet de cette courbe et les pays Sub-Sahariens dans la pente ascendante.

2.4.3. Accès au traitement et compliance

Du fait de l'insuffisance de prise en charge financière et de la pauvreté, les facteurs de risques chroniques comme l'hypertension artérielle et le diabète sont particulièrement difficiles à prendre en charge. En effet, il s'agit de traitements chroniques avec toutes les difficultés qui ont été rencontrées dans d'autres maladies chroniques de ce type, comme le VIH. L'organisation des soins centré sur une prise en charge ponctuelle des pathologies rend difficile la prise en charge d'une maladie chronique qui nécessite l'organisation d'un suivi avec un dossier médical et une organisation logistique qui permet ce suivi. Par ailleurs, ceci demande une formation des agents de santé et une délégation des tâches pour permettre un accès aux soins plus proche des populations et pas seulement dans les grands centres hospitaliers. Ceci est déjà une difficulté dans les pays européens (193). Ainsi, dans une revue de la littérature sur l'hypertension en Afrique Sub-Saharienne, les auteurs montrent que

même lorsque les personnes sont dépistées, la proportion de celles qui ont accès à un traitement est faible. Ils estimaient à moins de 40% le nombre d'hypertendus diagnostiqués, parmi ceux-là, à moins de 30% le nombre de ceux qui débutent un traitement, et de 0,4 à 17% le nombre de ceux qui sont contrôlés (194). De plus, à notre connaissance il n'y a pas d'études sur la compliance et le nombre de personnes qui interrompent leur traitement dans le temps, mais on peut imaginer que ce que l'on a observé dans le domaine du VIH où l'observance était inversement corrélée au niveau de contribution demandé aux patients pour leurs antirétroviraux vaut aussi pour les traitements antihypertenseurs. Pour information, en Côte d'Ivoire le coût mensuel d'un traitement antihypertenseur varie de 5000F CFA à 35000 F CFA (7 à 53euros), ce qui est loin d'être négligeable pour la majorité des ménages.

L'absence de prise en charge et le coût de la santé à la charge des ménages est un poids économique au-delà des ressources de la grande majorité des ménages. L'accès difficile aux soins et des techniques de qualité et le sous équipement hospitalier dans les pays à ressources limités ne permet pas une prise en charge des pathologies notamment coronaires. Dans une étude sur les causes de consultations aux urgences cardiologiques dans plusieurs pays d'Afrique Sub-Saharienne, le taux de mortalité était de 21% et les principales causes de mortalité étaient AVC (31.9%), collapsus vasculaires (18.4%), embolies pulmonaires (9.2%). Les principaux motifs de consultations étaient hypertension sévère (32.2%), insuffisances cardiaques décompensées NYHA IV (27.5%), AVC (20.3%). Le terrain sous-jacent était l'HTA chronique dans 52.3%, des cardiomyopathies (20.6%), des pathologies valvulaires (11.1%). Les pathologies coronariennes étaient rares (6.1%) (146). Seulement 6% des patients arrivaient en ambulance et la durée médiane depuis le début des signes était de 6 jours, ce qui montre concrètement les conséquences de l'insuffisance de moyens.

3. Epidémie du VIH/SIDA

L'épidémie du VIH/SIDA, bien que mondiale affecte de façon toute particulière les pays d'Afrique et cette pandémie est apparue il y a plus de 30 ans. Il nous paraît important de décrire la période d'expansion du VIH et les progrès qui ont été faits en matière de traitement mais aussi de compréhension de la maladie, et nous verrons que les maladies cardiovasculaires ont joué aussi un rôle dans les indications de traitement qui nous conduiront à l'étude dans laquelle nous nous sommes investis, qui évaluait l'intérêt de traitement ARV précoces : Temprano ANRS 12136.

3.1. Période d'expansion du VIH

Malgré les progrès très rapides qui ont été fait en termes de découvertes du virus, des anticorps, et des premiers traitements dès les années 1987 dans les pays du Nord, la pandémie

du VIH a fait des ravages pendant la première décennie de sa découverte, et ce, particulièrement en Afrique Sub-Saharienne. Les premières traces du virus ont été retrouvées en Afrique centrale, dans l'actuelle République Démocratique du Congo, et c'est une des principales hypothèses pour expliquer aujourd'hui l'ampleur de la pandémie sur ce continent. Les moyens de transports, la pauvreté, la promiscuité, l'instabilité politique et sociale, sont les autres facteurs pouvant expliquer la diffusion de la maladie dans cette partie du monde.

Les conséquences de la pandémie ont été importantes.

- Sur le plan de la survie individuelle pour les personnes infectées, avec en l'absence de traitement une survie estimée à 6 ans (195). Ceci entraînait une diminution de l'espérance de vie globale dans la population qui a chuté en une décennie de 60 ans à 45 ans.
- L'immunodépression acquise par le VIH favorise la réinfection ou le développement d'une tuberculose latente. L'épidémie du VIH a donc eu pour conséquence une augmentation du nombre de cas de Tuberculose, plus mortelles, avec un risque accru de formes plus difficiles à diagnostiquer et enfin plus difficile à traiter du fait de l'augmentation du risque de résistances aux antituberculeux.
- Sur le plan social, une discrimination des personnes infectées et affectées par le VIH.
- Du fait de la prévalence élevée des femmes infectées, l'infection pédiatrique est surtout forte sur ce continent.
- Sur le plan économique, la réduction des forces vives des sociétés africaines a augmenté la pauvreté et baissé la productivité. L'infection VIH a un poids très lourd pour les ménages eux-mêmes qui ne peuvent arriver à faire face aux dépenses.

Les chiffres de l'OMS à la fin des années 1980 étaient alarmistes, du fait des conséquences en termes de mortalité, mais également des difficultés à prévenir la maladie, du fait de la contamination essentiellement sexuelle et d'une longue phase de latence clinique.

3.2. Phase de l'espoir et de l'expansion des traitements

Après la découverte du VIH, les premières molécules antirétrovirales ont montré leur efficacité en moins de dix ans après la découverte du virus. Il s'agissait de la zidovudine qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 1987 (196, 197) puis de la didanosine en 1992 (198-200). Très vite, les monothérapies ont montré une efficacité limitée liée à l'apparition de mutations de résistance virologiques (201). Le principe de la combinaison d'antirétroviraux en bithérapie puis en trithérapie a alors fait son chemin, et dans la première moitié des années 1990, l'effort s'est porté vers les essais de multithérapies, en parallèle avec la recherche de nouvelles molécules et classes de molécules (202-204). Dès 1996, les antirétroviraux démontrent leur impact positif sur la survie des patients (205, 206). Au début

des années 2000, devant le manque d'infrastructures sanitaires, le déficit en ressources humaines formées pour le suivi clinique et biologique des personnes vivant avec le VIH, le coût élevé des antirétroviraux, leur complexité d'utilisation, certains pensaient que la priorité était à la prévention et non pas à la prise en charge dans les pays du Sud (207). Des études pilotes en Afrique sub-Saharienne montrent que l'efficacité des antirétroviraux s'avère comparable à celle des pays industrialisés en termes d'observance, d'efficacité immuno-virologique et donc de survie (208, 209), avec des taux de succès virologique de l'ordre de 87% et 84% de succès virologique respectivement à 6 mois et 12 mois (210-214). La probabilité de survie sous traitement ARV à 12 mois était de 85% au Sénégal (207), 80% en Côte d'Ivoire (210), 86% en Afrique du Sud (213) et 49% en Ouganda (215). Des études ultérieures montreront assez rapidement que ces bons résultats immuno-virologiques et de survie pouvaient être maintenus à ces niveaux à plus long terme (216-218).

3.3. Les spécificités de la maladie VIH au Sud

Dans la fin des années 1990, les effets indésirables des antirétroviraux motivent les chercheurs à chercher des alternatives et à diminuer l'exposition des patients à ces médicaments. C'est ainsi que naît le concept d'interruption thérapeutiques programmées, ITP (STI en anglais) conduisant dans les années 2000, à la réalisation de grosses études pour évaluer leurs risques et bénéfices dont Trivacan et SMART. L'essai thérapeutique Trivacan a été mené de 2002 à 2007 en Côte d'Ivoire. L'objectif principal de l'essai Trivacan était d'évaluer la non-infériorité à 24 mois de deux stratégies d'ITP de traitement ARV (i) Une stratégie d'interruption « basée sur le taux de CD4 », avec interruption du traitement au-dessus de 350 CD4/mm³, et reprise en dessous de 250 CD4/mm³ (ii) Une stratégie d'interruption « fixes » avec des cycles successifs de six mois comportant 2 mois d'arrêt et 4 mois de reprise du traitement en comparaison avec un traitement ARV continu. Le critère de jugement principal était le pourcentage de personnes qui auraient des lymphocytes CD4+ au-dessus de 350/mm³ en fin d'essai. La mortalité et la morbidité sévère étaient les deux autres critères de jugement importants (également qualifié de « principal » dans le protocole). Après une phase de traitement continu les personnes ayant une réponse immuno-virologique satisfaisante (lymphocytes CD4+ au-dessus de 350 CD4/mm³ et charge virale plasmatique VIH-1 inférieure à 300 copies/ml) étaient randomisées dans une des trois stratégies, traitement continu, ITP fixes, ou ITP guidées par les CD4. Une analyse intermédiaire faite en Octobre 2005 a montré une morbidité sévère plus importante dans ce bras comparé au bras « traitement continu » ce qui a conduit à recommander l'arrêt de la stratégie « ITP guidées par les CD4 » (219). Les bras « ITP fixes » et le bras « traitement continu » ont été poursuivis jusqu'au terme prévu par le protocole. Les résultats ont montré que le bras « ITP fixes » était non-inférieur au bras continu pour les critères de jugement principaux, mais qu'en revanche il entraînait significativement plus de sélection de résistances aux ARV et qu'il ne devait donc pas être recommandé (220). Les conclusions de SMART et Trivacan étaient claires : les stratégies d'ITP étaient dangereuses et ne devaient pas être

recommandées. Même si on peut discuter des nuances de résultats en fonction de diverses stratégies d'ITP, il est intéressant de souligner ce que les essais d'ITP guidées par les CD4 nous ont appris en termes de risque de morbidité à des niveaux d'immunodépression intermédiaire :

- D'une part, les personnes qui avaient remonté leur CD4 au-dessus de $350/\text{mm}^3$ sous traitement ARV et qui n'avaient pas interrompu leur traitement avaient moins de risque de morbi-mortalité que celles qui avaient interrompu leur traitement et qui étaient redescendu entre 250 et $350/\text{mm}^3$; ceci relançait la question « quand commencer le traitement ARV » vers des niveaux plus précoces, avec le raisonnement que « si on ne peut pas interrompre au-dessous de $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$, il faut probablement commencer avant $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ » ;
- D'autre part, dans l'essai SMART, une partie de cette surmortalité constatée avec les ITP était due à des événements morbides « non SIDA », en particulier cardiovasculaires, rénaux ou hépatiques (221, 222). Dans les années précédentes, certaines de ces pathologies, en particulier cardiovasculaires, étaient suspectées d'être des effets secondaires possibles des médicaments ARV. En constatant qu'elles étaient moins fréquentes en continuant les ARV qu'en les interrompant, on pouvait supposer qu'elles étaient en partie dues au VIH lui-même, par le biais notamment de l'inflammation, plus qu'aux traitements ARV (223-225). Cette constatation levait une partie de la crainte des effets secondaires cumulés, et relançait donc l'intérêt des traitements précoces ;
- Enfin, les différences de spectre de morbidité constatées entre les essais SMART et Trivacan nous montrent que la question du risque de morbidité en fonction du niveau de CD4 ne se pose pas de la même façon en Afrique sub-Saharienne que dans les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord. Dans Trivacan, l'incidence de morbidité sévère (stade OMS 3-4) dans le groupe ITP guidées par les CD4 était de 17,6 pour 100 patient-années. Elle était principalement composée de tuberculose et de maladies bactériennes invasives. Dans SMART, l'incidence de la morbidité classant SIDA dans le groupe ITP guidées par les CD4 était de 0,4 pour 100 patient-années. Elle était principalement composée de candidoses œsophagiennes et de pneumocystoses. Le reste de la pathologie jugée majeure était principalement composée d'événements « non-infectieux non-Sida », cardiovasculaires, rénaux, ou hépatiques, à des niveaux d'incidence assez faibles, même s'ils étaient significativement plus fréquents dans le bras ITP.

Les leçons tirées de ces études étaient que la question de commencer plus tôt les ARV se posait de façon encore plus aigüe en Afrique sub-Saharienne que dans les pays industrialisés, puisque le niveau d'incidence de morbidité sévère semble beaucoup plus élevé à des niveaux de CD4 intermédiaires. D'autre part que cette incidence de morbidité sévère « intermédiaire » en Afrique est principalement composée de maladies infectieuses liées au VIH, tuberculose et maladie bactériennes invasives, alors que la morbidité sévère « intermédiaire » dans les pays industrialisés semble principalement composée de pathologies non infectieuses non Sida.

Cela ne voulait pas dire que les pathologies cardiovasculaires ou rénales, n'existaient pas en Afrique (226-228), mais que leur poids relatif par rapport aux maladies infectieuses comme la tuberculose et maladies bactériennes était moindre pour le débat « quand commencer » dans cette région du monde.

3.4. Traitement précoce et prévention

Les résultats de ces essais d'ITP ont amorcé un mouvement irréversible vers des recommandations de traitement de plus en plus précoces. Celles-ci se renforceront au fur et à mesure que seront publiés des résultats de sous-études de l'essai SMART, notamment concernant les marqueurs de l'inflammation (229), d'analyses de cohortes intégrant des méthodes limitant les biais possibles (230-232) et d'accumulation de données qui laissent à penser que la réplication virale et l'activation immune, quelle que soit le niveau de CD4, avait des effets délétères à long terme pour l'organisme (233, 234) et étaient fortement associées au développement de pathologies non-classant Sida telles que les cancers de poumons, les cancers anaux et les lymphomes hodgkiniens (235-237) ou certaines atteintes rénales (238), hépatiques (239) ou cardiovasculaires (240). Ainsi, des données sont publiées montrant que, (i) au-dessus de 350 CD4/mm³, la mortalité reste plus qu'élevée qu'en population générale (241) (ii) le risque de développer des cancers non-classant SIDA est plus élevé lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ pendant un an ou plus (242) (iii) les marqueurs de l'inflammation (par exemple interleukine 6 et D-dimères) sont prédicteurs de la mortalité, même à taux élevé de CD4, et sont étroitement corrélés à la charge virale plasmatique, et (iv) le maintien de taux de CD4 à plus de 500/mm³ peut entraîner une espérance de vie normale grâce à la prévention des dommages associés à une activation immunitaire prolongée (243). En outre, des études de cohorte suggèrent que ceux qui commencent les ARV avec un nombre de CD4 entre 200/mm³ et 350/mm³ ont des taux d'incidence plus bas de pathologies classant SIDA et sont plus susceptibles d'obtenir une suppression maximale de la réplication virale et un nombre plus élevé de CD4 que ceux qui initient le traitement à des taux de CD4 plus bas (231, 232, 243-251). Enfin, entre aussi en considération l'arrivée de traitements moins toxiques, plus efficaces avec moins de comprimés à prendre (252-256), et moins de risque d'émergences de résistance aux ARV (256, 257).

3.5. Effet préventif du traitement antirétroviral

A la fin des années 2010, un nouvel argument vient s'ajouter au débat déjà complexe sur la question « quand commencer » : c'est celui qui consiste à dire que le traitement ARV n'a pas seulement des effets bénéfiques individuels mais qu'il peut aussi avoir des bénéfices collectifs en diminuant fortement le risque de transmission du VIH. En 2000, Quinn et collaborateurs (258) rapportent les résultats d'une étude à base communautaire dans un district rural de

l'Ouganda, dans laquelle ils ont identifié 415 couples sérodiscordants (un partenaire est VIH-1-positif et l'autre VIH-1-négatif) et les ont suivis pendant 30 mois. L'incidence de l'infection VIH-1 chez les partenaires initialement séronégatifs a été évaluée à 11,8/100 personne-années, et le niveau de charge virale plasmatique était le facteur le plus fortement associé au risque de transmission. Deux ans plus tard Velasco-Hernandez (259) prédit à partir d'un modèle que les ARV pourraient éradiquer l'épidémie du VIH. Dans les années suivantes, les preuves s'accumulent pourtant sur l'association du risque de transmission du VIH à la charge virale plasmatique, et sur l'effet protecteur potentiel du traitement ARV sur la transmission (260). Entre autre, une méta-analyse (261) compilant toutes des données d'études observationnelles (11 cohortes, 5021 couples hétérosexuels, 461 cas de transmission du VIH) montre une réduction de la transmission du virus de 92% chez les couples sous ARV comparé aux couples sans ARV (de 5,64 à 0,46/100 personnes-années). A la fin des années 2000, un modèle se base sur la diminution du risque de transmission lors du contrôle de la virémie pour prédire un effet potentiellement spectaculaire du traitement ARV à large échelle sur l'évolution de l'épidémie (262). On parle alors d'extinction théoriquement possible de l'épidémie du VIH grâce au traitement ARV (262, 263). Même s'il s'agit d'un modèle très théorique, faisant des hypothèses optimistes, l'opinion scientifique est alors mûre pour examiner le bénéfice collectif des traitements ARV sur la transmission, et l'intégrer dans le débat sur « quand commencer les ARV » (264).

Ces deux questions du « quand commencer » et de « comment utiliser le traitement ARV pour réduire la transmission » se rejoignent même si les bénéfices attendus ne sont pas du même ordre. Si dans la modélisation l'extinction de l'épidémie est théoriquement possible, elle ne peut s'obtenir que si tout le monde est traité sans distinction, sans même se poser la question du bénéfice/risque individuel. Enfin, en 2011, les résultats d'un essai randomisé confirment de façon spectaculaire les estimations des études antérieures concernant l'effet préventif des ARV. C'est l'essai HPTN052 (265) mené dans neuf pays sur 1763 couples sérodiscordants (dont 54% des sujets étaient originaires d'Afrique sub-Saharienne, et 50% des partenaires infectés étaient des hommes). Les sujets infectés par le VIH-1 avec un taux de CD4 entre 350 et 550 /mm³ ont été randomisés pour recevoir les ARV soit immédiatement (traitement précoce) ou après une baisse des CD4 ou l'apparition de symptômes liés au VIH (traitement différé). Le critère de jugement principal épidémiologique était la transmission du VIH au partenaire séronégatif. Dans cet essai, 39 transmissions du VIH-1 ont été observées (taux d'incidence de 1,2 pour 100 personnes-années, IC_{95%} : 0,9 à 1,7), dont 28 avec des souches provenant du partenaire infecté (incidence : 0,9 pour 100 personne-années, IC_{95%} : 0,6 à 1,3). Sur les 28 cas de transmissions, seulement une s'était produite dans le bras traitement précoce (hazard ratio: 0,04; IC_{95%} : 0,01 à 0,27; P <0,001). La présence d'une charge virale relativement élevée était liée à un risque accru de transmission du VIH (Hazard Ratio = 2,85; IC_{95%} : 1,51-5,41, pour une augmentation d'1 log₁₀ de la charge virale initiale). Alors que la question « quand commencer » se pose avec plus d'acuité clinique et plus d'urgence de santé publique dans cette partie défavorisée du monde, la question de moyens financiers, d'infrastructures sanitaires et de personnes ressources restent un frein à l'initiation précoce des ARV (266, 267)

au sein d'une population dont la majorité se présente dans les centres de santé à un stade clinique évolué de la maladie et/ou avec des CD4 bas, et où le taux de couverture en traitement ARV était encore inférieur à 50% (268). Dans les pays à ressources limitées comme la Côte d'Ivoire, la question « quand commencer » se mélangeait donc à celle de l'optimisation des programmes de santé VIH (269). C'est là toute la difficulté pour l'OMS de faire des recommandations, en tenant compte des arguments scientifiques et des contraintes financières car l'argent constitue la limite de l'application de ces recommandations qui nécessitent la mobilisation de fonds supplémentaires (270).

Mais, à la fin des années 2000, un point commun existe entre le Nord et le Sud : la nécessité de disposer de données d'essais randomisés pour mieux éclairer le rapport bénéfices/risques des traitements ARV très précoces.

3.6. Temprano

3.6.1. Justification de l'étude

3.6.1.1. Présentation de l'essai Temprano

Nous détaillons ici les objectifs et méthodes de l'essai Temprano :

Objectif : Comparer à 30 mois après la randomisation, chez des personnes adultes infectées par le VIH ayant entre 250 et 800 CD4/mm³ et pas de critère clinique de mise en route immédiate d'un traitement ARV, l'efficacité de la stratégie actuelle consistant à attendre les critères OMS pour mettre en route le traitement ARV à celle de deux interventions actuellement non recommandées : six mois de chimioprophylaxie par isoniazide avant la mise sous ARV, et début plus précoce du traitement ARV.

Lieu : Abidjan, Côte d'Ivoire, dans 9 centres de suivi clinique.

Méthode : Essai randomisé, de supériorité, sans insu sur le traitement, multicentrique. Le schéma d'étude est un plan factoriel 2*2.

Critères d'inclusion :

- Lors de la mise en route de l'essai, les critères étaient : (i) Sérologie VIH-1 ou VIH-1+2 positive ; (ii) âge > 18 ans ; (iii) nadir de CD4 entre 350/mm³ et 500/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 OU nadir de CD4 entre 250/mm³ et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 (*) ; (iv) absence de tuberculose active et (v) consentement éclairé signé.
- Le critère N°(iii) a ensuite changé deux fois :

- Suite à l'amendement N°1, il a été transformé en : « nadir de CD4 entre 350/mm³ et 600/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 OU nadir de CD4 entre 250/mm³ et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 » ;
- **Suite à l'amendement N°2, il a été transformé en : « nadir de CD4 entre 400/mm³ et 800/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 ».**

Bras de randomisation : A l'inclusion, les participants sont randomisés en 4 bras :

Bras I : début d'un traitement ARV à n'importe quel moment du suivi dans l'essai, sur les critères nationaux et OMS en vigueur (*):

Bras II : prophylaxie de six mois par isoniazide 300 mg/jour (**), avec début du traitement ARV sur les critères nationaux et OMS en vigueur (*) :

Bras III : traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS en vigueur;

Bras IV : prophylaxie de six mois par isoniazide 300 mg/jour (**), avec traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS en vigueur.

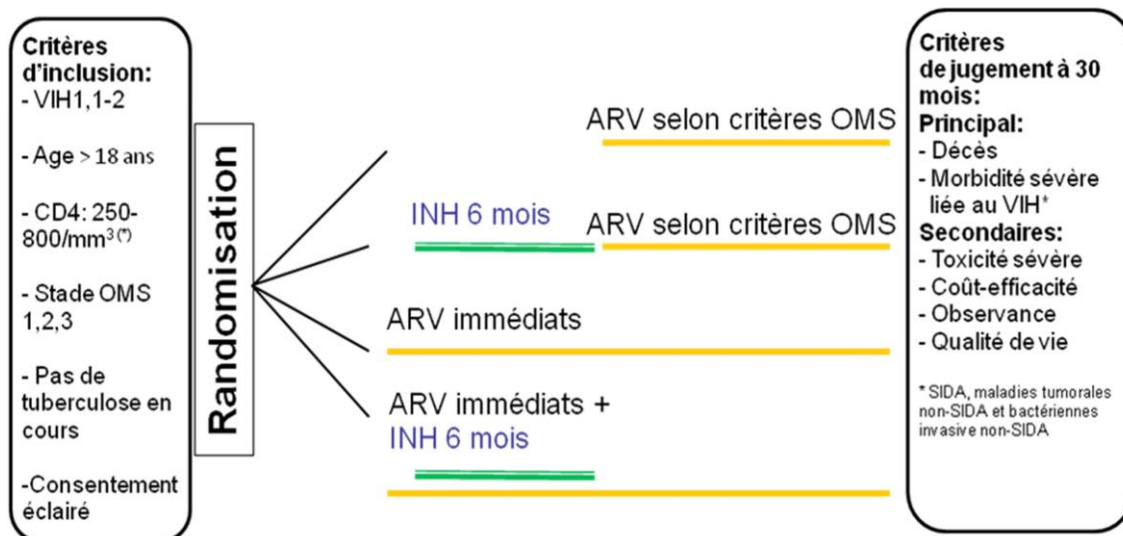
(*) Au moment du début des inclusions, les critères de début du traitement ARV étaient : (i) CD4 < 200/mm³, ou (ii) survenue d'une pathologie du stade 4, ou (iii) survenue d'une pathologie du stade 3 et CD4 entre 200 et 350/mm³ ; **Suite à l'amendement N°2, ces critères de début du traitement ARV sont devenus : (i) CD4 < 350/mm³, ou (ii) survenue d'une pathologie du stade 4**

(**) Dans les bras II et IV, la prophylaxie par isoniazide est débutée un mois après l'inclusion, de façon à disposer d'un mois de suivi pour s'assurer de l'absence de tuberculose active.

Régimes antirétroviraux de première intention : les traitements ARV donnés aux patients sont :

- **Ténofovir-emtricitabine-efavirenz** pour les hommes infectés par le VIH-1, ou les femmes infectées par le VIH-1 remplissant les deux conditions suivantes : contraception efficace effective, et absence d'antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) par un régime contenant de la névirapine ;
- **Ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir ou tenofovir-emtricitabine-zidovudine** pour les femmes ne prenant pas de contraception effective et/ou ayant un antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine, et pour les personnes co-infectées par les VIH-1 et 2.

Le schéma d'étude est donc le suivant :



L'essai a débuté en mars 2008 et s'est terminé en Janvier 2015.

3.6.2. Les résultats principaux

Ils ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en 2015 et sont les suivants :

Entre le 18 Mars 2008 et le 16 Juillet 2012, 2076 patients ont été randomisés dans quatre bras : (i) bras tardifs « prescription des antirétroviraux (ARV) lorsque les critères OMS sont atteints » (n=518), (ii) bras tardifs + prescription d'isoniazide (INH) en prophylaxie pendant 6 mois (n=517) (iii) bras précoces « prescription immédiate d'ARV » (n=520), (iv) bras précoces + prescription d'INH en prophylaxie (n=521). Les analyses ont porté sur 2056 patients. 20 en ont été exclus pour les raisons suivantes (VIH2 = 15, négatifs à la sérologie VIH =4, patient non naïf d'ARV =1).

Le suivi des participants randomisés dans les bras tardifs a été de 2382 personnes-années et ceux des bras précoces 2375 personnes-années. Le pourcentage des visites réalisées sur celles attendues était de 86% à 30 mois. A la fin du suivi de 30 mois, il y avait 47 décès (2%) et 58 patients (3%) ont été considérés comme perdus de vue, ce sans différence statistiquement significative entre les bras. La probabilité de débiter les ARV à 30 mois était de 63% dans les bras tardifs (à taux de CD4 > 500/mm³, elle était de 41%). Parmi les 1030 patients randomisés dans les bras « prophylaxie à l'INH », 927 (90%) ont effectivement reçu la prescription et 94% d'entre eux ont bien complété les 6 mois de prophylaxie. 204 évènements morbides sévères répondant au critère de jugement principal ont été recensés chez 175 participants à l'essai. Le taux d'incidence de ces évènements était de 3,8 pour 100 patients-années (IC_{95%} 3,3-4,4). Le taux de CD4 moyen était de 414 ±162/mm³ à la survenue du 1^{er} évènement morbide sévère parmi les patients des bras tardifs et de 547±239/mm³ parmi les patients des bras précoces. La probabilité de survenue d'un évènement morbide sévère était de 11,4% ; 6,6% ; 10,7% ; 7,2% respectivement parmi les patients des bras tardifs, des bras précoces, des bras non INH et des

bras INH. Comparé aux bras tardifs, les participants aux bras ARV précoces avaient une réduction du risque de morbidité sévère de 44% (RR : 0,56, IC_{95%} : 0,41-0,76). Ce risque était le même chez les patients ayant plus de 500 CD4/mm³. Ceux des bras INH avaient une réduction de risque de 35%, comparé aux bras non INH (RR : 0,65, IC_{95%} : 0,48-0,88) et de 39% chez ceux ayant plus de 500 CD4/mm³; ces résultats prouvant leur robustesse au cours de plusieurs analyses de sensibilité (ajustement et stratification sur les CD4 à l'inclusion, censure du suivi à la 1^{ère} mesure de CD4 en dessous de 350/mm³, analyses per-protocole, « données manquantes = échec », exclusion des patients inclus avant 2009 (période pendant laquelle les critères de début des ARV étaient en dessous de 200/mm³). Ces évènements morbides sévères étaient majoritairement constitués de : tuberculose (42%), de pathologies bactériennes invasives (27%), de décès quelqu'en soit la cause (23%), de cancers classant ou non SIDA (4%) et d'autres pathologies classant SIDA (3%). Au cours du suivi, 165 évènements de grade 3 ou 4 ont été notifiés chez 144 patients. La probabilité cumulée à 30 mois de ce type d'évènements était respectivement de 7,7% ; 7,1% ; 8,2% ; 6,6% respectivement parmi les patients des bras tardifs, des bras précoces, des bras non INH et des bras INH. Le risque de survenue d'évènements de grade 3, 4 était 2,6 fois plus élevé parmi les participants des bras ARV précoces (comparé aux bras tardifs) durant les six premiers mois de suivi et de 2,1 fois moins élevé au-delà de 6 mois. Ce risque ne différait pas statistiquement entre les bras INH et non INH.

Original Article

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

In sub-Saharan Africa, the burden of human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculosis is high. We conducted a trial with a 2-by-2 factorial design to assess the benefits of early antiretroviral therapy (ART), 6-month isoniazid preventive therapy (IPT), or both among HIV-infected adults with high CD4+ cell counts in Ivory Coast.

METHODS

We included participants who had HIV type 1 infection and a CD4+ count of less than 800 cells per cubic millimeter and who met no criteria for starting ART according to World Health Organization (WHO) guidelines. Participants were randomly assigned to one of four treatment groups: deferred ART (ART initiation according to WHO criteria), deferred ART plus IPT, early ART (immediate ART initiation), or early ART plus IPT. The primary end point was a composite of diseases included in the case definition of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), non-AIDS-defining cancer, non-AIDS-defining invasive bacterial disease, or death from any cause at 30 months. We used Cox proportional models to compare outcomes between the deferred-ART and early-ART strategies and between the IPT and no-IPT strategies.

RESULTS

A total of 2056 patients (41% with a baseline CD4+ count of ≥ 500 cells per cubic millimeter) were followed for 4757 patient-years. A total of 204 primary end-point events were observed (3.8 events per 100 person-years; 95% confidence interval [CI], 3.3 to 4.4), including 68 in patients with a baseline CD4+ count of at least 500 cells per cubic millimeter (3.2 events per 100 person-years; 95% CI, 2.4 to 4.0). Tuberculosis and invasive bacterial diseases accounted for 42% and 27% of primary end-point events, respectively. The risk of death or severe HIV-related illness was lower with early ART than with deferred ART (adjusted hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.41 to 0.76; adjusted hazard ratio among patients with a baseline CD4+ count of ≥ 500 cells per cubic millimeter, 0.56; 95% CI, 0.33 to 0.94) and lower with IPT than with no IPT (adjusted hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.48 to 0.88; adjusted hazard ratio among patients with a baseline CD4+ count of ≥ 500 cells per cubic millimeter, 0.61; 95% CI, 0.36 to 1.01). The 30-month probability of grade 3 or 4 adverse events did not differ significantly among the strategies.

CONCLUSIONS

In this African country, immediate ART and 6 months of IPT independently led to lower rates of severe illness than did deferred ART and no IPT, both overall and among patients with CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter. (Funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis; TEMPRANO ANRS 12136 ClinicalTrials.gov number, NCT00495651.)

The members of the writing group, who are listed in the Appendix, assume responsibility for the content and integrity of this article. Address reprint requests to Dr. Anglaret at INSERM Unité 897, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France, or at xavier.anglaret@isped.u-bordeaux2.fr.

*A list of additional members of the TEMPRANO ANRS 12136 Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on July 20, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1507198

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

The recommended CD4+ count threshold for starting antiretroviral therapy (ART) in asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in lower-resource countries was increased from 200 cells per cubic millimeter in 2006 to 500 cells per cubic millimeter in 2013.^{1,2} This change was supported by the results of two randomized, controlled trials.^{3,4}

Meanwhile, three types of arguments have emerged to support even earlier initiation of ART. First, there is increasing documentation of inflammation in people with uncontrolled viral replication and of non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining noninfectious diseases as causes of death in HIV-infected persons^{5,6} (with AIDS-defining diseases identified as diseases included in the Centers for Disease Control and Prevention case definition of AIDS⁷). Second, among patients living with HIV in lower-resource countries, the rates of tuberculosis and bacterial diseases are high. These infectious diseases are both common and opportunistic, meaning that their incidence is high in the general population, higher among HIV-infected patients with high CD4+ cell counts, and extremely high among patients with low CD4+ cell counts.^{8,9} They have consistently been shown to be major causes of death among HIV-infected patients in settings where access to diagnosis and treatment is low.¹⁰⁻¹⁶ These diseases triggered the question “Should we start ART earlier?” in low-income countries.¹⁷

Third, ART has been shown to be effective in reducing the risk of HIV transmission.³ This observation led to the hypothesis that recommending all HIV-infected persons to start ART irrespective of their CD4+ count might help curb the epidemic.¹⁸ This public health argument, however, is acceptable only if earlier ART leads to a favorable benefit-risk ratio at the individual level.

Here we present the results of a trial that assessed the efficacy of early ART in reducing the rate of severe illness among HIV-infected adults in Ivory Coast. Because tuberculosis was expected to be an important target for early ART in this African country, the benefit of combining isoniazid preventive therapy (IPT) with early ART was assessed in the same trial, with the use of a factorial design. In Ivory Coast, the national guidelines do not recommend the use of IPT,

owing to the concern that IPT may select resistant bacilli when given to patients with undiagnosed tuberculosis.^{19,20} The Ministry of Health accepted its use within an experimental framework.

Methods

Study Design and Oversight

The TEMPRANO ANRS 12136 trial was an unblinded, multicenter, individual-randomized, controlled, 2-by-2 factorial, 1:1 superiority trial that was conducted at nine care centers in Abidjan, the economic capital of Ivory Coast. A description of the full study design is provided in the protocol and statistical analysis plan, available with the full text of this article at NEJM.org.

The protocol was approved by the Ivory Coast National Ethics Committee for Health Research.

The sponsor (the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS]) had no role in the conduct of the study or the interpretation of the data.

Participants

Patients were eligible for inclusion in the study if they were 18 years of age or older, had HIV type 1 (HIV-1) infection or dual infection with HIV-1 and HIV-2, had a CD4+ count of less than 800 cells per cubic millimeter, provided written informed consent, and met no criteria for starting ART according to the most recent World Health Organization (WHO) guidelines. The latter included the absence of active tuberculosis, as determined with the use of a clinical algorithm.^{21,22} No chest radiography was systematically performed before inclusion. The exclusion criteria are listed in Section 2 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Randomization to Trial Groups and Strategies

A computer-generated, sequentially numbered, block randomization list, stratified according to study clinic, was drawn up and then included in a software tool that allowed access to the next available trial identification number and treatment group. Participants were randomly assigned to one of four groups: group 1 (deferred ART), in which ART was deferred until WHO criteria for starting ART were met; group 2 (deferred ART plus IPT), in which ART was deferred

until WHO criteria for starting ART were met and a 6-month course of IPT was started 1 month after enrollment; group 3 (early ART), in which ART was started immediately; and group 4 (early ART plus IPT), in which ART was started immediately and a 6-month course of IPT was started 1 month after enrollment. We will refer to trial groups each time we show separate data for each of the four groups and refer to trial strategies whenever we show data combining patients assigned to early ART (groups 3 and 4), deferred ART (groups 1 and 2), IPT (groups 2 and 4), or no IPT (groups 1 and 3).

Baseline Tests

After the participants underwent randomization, plasma HIV-1 RNA was measured in all participants by means of a real-time polymerase-chain-reaction assay (Generic HIV Charge Virale, Bio-centric; threshold of detectability, 100 copies per milliliter), and systematic chest radiography was performed. The first 967 patients who underwent randomization also underwent an interferon-gamma release assay (IGRA) for tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold test, Celestis). Other tests are listed in Section 2 in the Supplementary Appendix. All trial tests were performed in one reference laboratory. Tuberculin skin tests were not performed.

Trial Drugs

The first-line ART regimen consisted preferably of tenofovir–emtricitabine plus efavirenz. Patients with contraindications to efavirenz received tenofovir–emtricitabine plus lopinavir-ritonavir, or tenofovir–emtricitabine plus zidovudine. The latter regimen was abandoned in December 2008 owing to increased side effects in the upper digestive tract.²³

IPT consisted of 300 mg of isoniazid daily, which was started 1 month after enrollment and stopped 7 months after enrollment. All the patients who were randomly assigned to groups 2 and 4 were eligible for IPT irrespective of the results on IGRA for tuberculosis. However, patients who had images suggestive of active tuberculosis on their baseline chest radiograph, those who had aminotransferase levels greater than 2.5 times the upper limit of the normal range, and those in whom clinical signs suggestive of tuberculosis developed during the first month after enrollment were not prescribed IPT.

Trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis was prescribed in all patients who had a CD4+ count of less than 500 cells per cubic millimeter and no history of serious side effects from the drug. It was stopped when the CD4+ count rose above 500 cells per cubic millimeter.

Merck Sharp & Dohme donated Stocrin (efavirenz) and Gilead Sciences donated Truvada (tenofovir–emtricitabine) for all participants in the study; these companies had no other role in the study. Nouvelle Pharmacie de Santé Publique of Ivory Coast provided all other antiretroviral drugs, with support from the U.S. President’s Emergency Plan for AIDS Relief.

Evolution of Trial Procedures

The trial started in March 2008 and ended in January 2015. During this time period, the WHO guidelines for ART changed twice.^{1,2} The inclusion criterion of “no WHO criteria for starting ART” and the criteria for starting ART in patients assigned to the deferred-ART strategy were thus updated over time in line with WHO guideline updates (Section 2 in the Supplementary Appendix).

End Points

Participants were followed for 30 months. Visits were scheduled monthly for 3 months and quarterly thereafter. CD4+ counts and plasma HIV-1 RNA levels were measured every 6 months. Clinical events were reviewed by an event-documentation committee whose members were aware of the randomization assignments; events were classified as definite, probable, or possible according to standardized criteria (Sections 3 and 4 in the Supplementary Appendix).

The primary end point was a composite of death from any cause, AIDS-defining disease, non-AIDS-defining cancer, or non-AIDS-defining invasive bacterial disease (Section 2 in the Supplementary Appendix). The main secondary end point was grade 3 or 4 illness, including all events with a grade of 3 or 4 according to the ANRS grading table (Section 5 in the Supplementary Appendix). Other secondary end points were virologic suppression, which was assessed as the percentage of patients with an undetectable viral load, and adherence to treatment, as assessed by the medication possession ratio (the number of daily doses of antiretroviral drugs dispensed by the pharmacy to each patient, di-

vided by that patient's total follow-up time in days since the initiation of ART).²⁴ Participants were considered to have completed IPT if they attended all six isoniazid prescription visits.

Statistical Analysis

We calculated that with 2076 participants enrolled, the study would have 80% power to detect a 40% lower rate of the primary end point with a new strategy (early ART or IPT) than with the corresponding reference strategy (deferred ART or no IPT), assuming a 10% rate of the primary end point in the reference strategy and with correction factors to account for a 4.2% loss to follow-up (on the basis of previous studies) and for testing for interactions (Section 2 in the Supplementary Appendix). Main analyses were performed on an intention-to-treat basis.

For each trial group and strategy, we used the Kaplan-Meier method to estimate the cumulative probability of the occurrence of an event and estimated rates by dividing the number of first events by the cumulative time at risk. Then, considering all groups together, we estimated CD4+-specific rates in the entire trial population by dividing the number of first events that occurred during the time that patients had CD4+ counts within a given stratum by the cumulative time at risk spent in the stratum. Follow-up data were censored when participants were lost to follow-up before their 30-month visit (Section 2 in the Supplementary Appendix).

Multivariate Cox proportional-hazards models were used to compare strategies with respect to event rates for the primary end point and its components and for the main secondary end point. Models systematically included three explanatory variables: IPT status (yes vs. no), ART status (early vs. deferred), and trial center. Hazard ratios were thus adjusted for the other strategy and the trial center. Interaction between strategies was tested. The assumption of the proportional hazards was examined.

Prespecified sensitivity analyses were performed to explore the influence of baseline CD4+ count and the robustness of the results with varying definitions of end points (Section 2 in the Supplementary Appendix). All reported P values were two-sided and have not been adjusted for multiple testing. Statistical analyses were performed with the use of SAS software, version 9.3 (SAS Institute).

Results

Baseline and Follow-up Characteristics

Between March 18, 2008, and July 16, 2012, a total of 2076 patients were randomly assigned to treatment groups; 20 (1%) were subsequently excluded and 2056 (99%) were included in the analyses (Fig. 1). Participants assigned to the deferred-ART strategy were followed for 2382 person-years, and those assigned to the early-ART strategy were followed for 2375 person-years (Table 1). The rate of attendance at scheduled visits was 93% at 3 months and 86% at 30 months (Table S1 in Section 6 in the Supplementary Appendix). At study termination, 47 patients (2%) were known to have died, and 58 (3%) were considered to have been lost to follow-up, with no significant differences among the strategies.

Trial Interventions

Among patients assigned to the deferred-ART strategy, the 30-month probability of starting ART was 63% (Fig. S1 in Section 7 in the Supplementary Appendix). Among the 1033 patients assigned to the early-ART strategy, 911 had a viral-load measurement after 12 months, of whom 84% had an undetectable viral load, and 872 had a viral-load measurement after 24 months, of whom 83% had an undetectable viral load. Among the 391 patients assigned to deferred ART who started ART more than 12 months before the 30-month visit, 331 had a viral-load measurement after 12 months of ART, of whom 80% had an undetectable viral load. Among the 70 patients assigned to deferred ART who started ART more than 24 months before the 30-month visit, 63 had a viral-load measurement after 12 months of ART, of whom 81% had an undetectable viral load. Of the 1030 patients assigned to the IPT strategy, 927 (90%) actually started isoniazid, of whom 94% completed the 6-month treatment period (Table 1).

Evolution of CD4+ Counts

Among patients assigned to the early-ART strategy, the mean CD4+ count increased from 481 cells per cubic millimeter at baseline to 728 cells per cubic millimeter at 30 months. Among patients assigned to the deferred-ART strategy, the mean CD4+ count decreased from 472 cells per cubic millimeter at baseline to 428 cells per cubic millimeter at 12 months and then increased

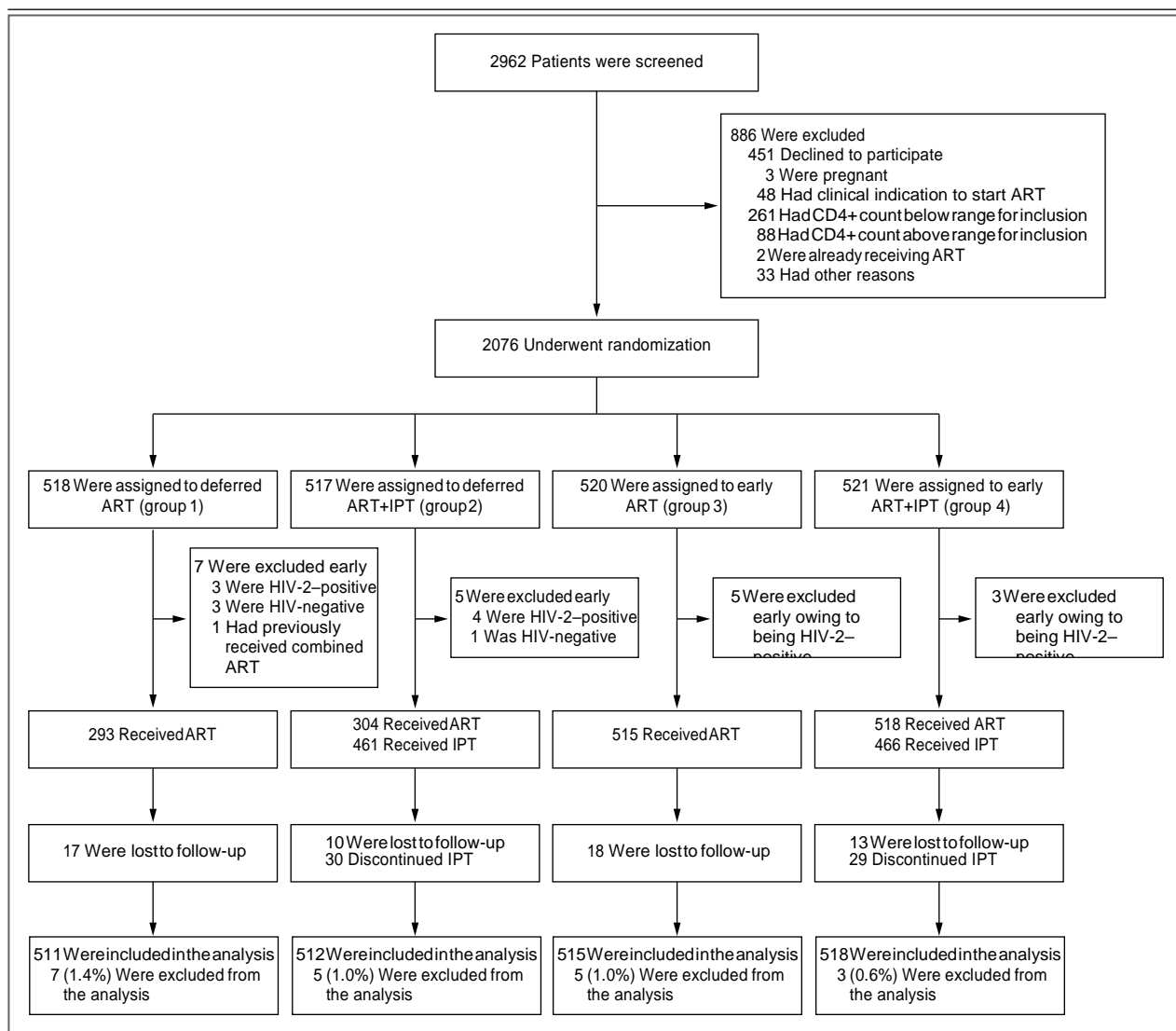


Figure 1. Randomization, Study Treatments, and Follow-up.

Clinical indication to start antiretroviral therapy (ART) was irrespective of the CD4+ count. Of the 20 patients who underwent randomization but were excluded from analysis, 15 were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally), 4 were HIV-seronegative on tests performed at inclusion (these patients were previously found to be HIV-positive locally and were followed in HIV clinics for 76, 95, 148, and 306 days, respectively, before inclusion), and 1 had a history of combined ART that was discovered after inclusion. IPT denotes isoniazid preventive therapy.

to 511 cells per cubic millimeter at 30 months (Fig. S2, S3, and S4 in Section 7 in the Supplementary Appendix). The evolution of the CD4+ count did not differ significantly between patients assigned to IPT and those assigned to no IPT. On average, patients had CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter during 51% of their follow-up time (Fig. S5 in Section 7 in the Supplementary Appendix).

Primary End Point and Its Components

During follow-up, 204 primary end-point events were recorded in 175 patients. With all groups considered together, the overall rate of the primary end point was 3.8 events per 100 person-years (95% confidence interval [CI], 3.3 to 4.4), and the CD4+-specific rates of the primary end point for the time during which patients had CD4+ counts of at least 500 cells per cubic mil-

Table 1. Baseline and Follow-up Characteristics.*				
Characteristic	Group 1: Deferred ART (N= 511)	Group 2: Deferred ART plus IPT (N= 512)	Group 3: Early ART (N= 515)	Group 4: Early ART plus IPT (N= 518)
Baseline				
Female sex — no. (%)	400 (78)	391 (76)	407 (79)	416 (80)
Age — yr				
Median	35	35	35	35
Interquartile range	29–41	30–42	30–42	29–42
Educational level — no. (%)				
Primary school or less	275 (54)	270 (53)	282 (55)	287 (55)
Secondary school or more	236 (46)	242 (47)	233 (45)	231 (45)
WHO clinical stage of HIV infection — no. (%)				
1	340 (67)	326 (64)	333 (65)	322 (62)
2	126 (25)	134 (26)	132 (26)	145 (28)
≥3	45 (9)	52 (10)	50 (10)	51 (10)
CD4+ count — cells/mm ³				
Median	460	459	467	466
Interquartile range	359–560	364–575	369–584	394–572
CD4+ count stratum — no. (%)				
≥500 cells/mm ³	201 (39)	212 (41)	222 (43)	214 (41)
350–499 cells/mm ³	189 (37)	193 (38)	188 (37)	211 (41)
<350 cells/mm ³	121 (24)	107 (21)	105 (20)	93 (18)
Plasma HIV-1 RNA — log ₁₀ copies/ml				
Median	4.6	4.6	4.7	4.7
Interquartile range	4.0–5.2	4.0–5.3	4.0–5.3	4.0–5.3
Dual infection with HIV-1 and HIV-2 — no. (%)	10 (2)	12 (2)	15 (3)	14 (3)
Creatinine clearance <50 ml/min — no. (%)	6 (1)	9 (2)	4 (1)	9 (2)
Plasma alanine aminotransferase >2.5 ×ULN — no. (%)	1 (<0.5)	4 (1)	3 (1)	2 (<0.5)
Hemoglobin <95 g/liter — no. (%)	52 (10)	48 (9)	64 (12)	54 (10)
Positive test for hepatitis B surface antigen — no. (%)	42 (8)	48 (9)	49 (10)	54 (10)
Positive IGRA for tuberculosis — no./total no. (%)†	89/244 (36)	88/241 (37)	84/241 (35)	76/241 (32)
Follow-up				
Duration of follow-up — mo				
Median	29.9	29.9	29.9	29.9
Interquartile range	29.9–30.0	29.9–30.0	29.9–30.0	29.9–30.0
Lost to follow-up — no. (%)	17 (3)	10 (2)	18 (3)	13 (3)
Total duration of follow-up — patient-yr	1168	1213	1177	1199
Ever started trimethoprim–sulfamethoxazole — no. (%)	467 (91)	476 (93)	451 (88)	455 (88)
Ever started ART — no. (%)	293 (57)	304 (59)	515 (100)	518 (100)
First-line ART regimen — no./total no. (%)				
TDF–FTC plus EFV	205/293 (70)	216/304 (71)	362/515 (70)	354/518 (68)
TDF–FTC plus LPV/r‡	70/293 (24)	68/304 (22)	115/515 (22)	124/518 (24)
Other§	18/293 (6)	20/304 (7)	38/515 (7)	40/518 (8)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Group 1: Deferred ART (N= 511)	Group 2: Deferred ART plus IPT (N= 512)	Group 3: Early ART (N= 515)	Group 4: Early ART plus IPT (N= 518)
Ever started IPT — no. (%)¶	0	461 (90)	0	466 (90)
Completed 6-mo course of IPT — no./total no. (%)		431/461 (93)		437/466 (94)

* None of the baseline characteristics differed significantly among the groups. ART denotes antiretroviral therapy, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, HIV-1 human immunodeficiency virus type 1, IPT isoniazid preventive therapy, LPV/r lopinavir/ritonavir, TDF tenofovir, ULN upper limit of the normal range, and WHO World Health Organization.

† The first 967 enrolled patients underwent an interferon-gamma release assay (IGRA) for tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold test, Celestis).

‡ Among the 377 patients who started ART with TDF–FTC plus LPV/r, the reason for not receiving an EFV-based regimen was dual infection with HIV-1 and HIV type 2 (15 patients), a history of prevention of mother-to-child transmission with nevirapine (38), declining to use effective contraception (308), and other reasons (16).

§ Other regimens were TDF–FTC–zidovudine (ZDV) (81 patients), ZDV–lamivudine (3TC)–LPV/r (25), ZDV–3TC–EFV (3), ZDV–3TC–nevirapine (3), didanosine–3TC–EFV (1), stavudine (D4T)–3TC–EFV (1), D4T–3TC–LPV/r (1), and 3TC–abacavir–LPV/r (1).

¶ The reasons for not starting IPT at 1 month were the presence of signs suggestive of tuberculosis on the chest radiograph obtained at baseline (16 patients), the presence of clinical signs suggestive of tuberculosis at the 1-month visit (47), nonattendance at the 1-month visit (24), elevated aminotransferase levels at baseline (6), pregnancy (4), death before 1 month (1), and other reasons (5).

|| The reasons for stopping IPT prematurely were death from an unknown cause (1 patient), discontinuation by patients for personal, non-medical reasons (22), discontinuation by physicians because of the presence in the patient of signs or symptoms suggestive of tuberculosis (10, of whom 3 were confirmed to have tuberculosis), pregnancy (13), and the following 12 adverse events: elevated aminotransferase levels (two grade 2 events, two grade 3 events, and two grade 4 events), psychiatric side effects (two grade 2 events and two grade 3 events), and pruritus (two grade 2 events). None of the episodes of elevated aminotransferase levels led to death.

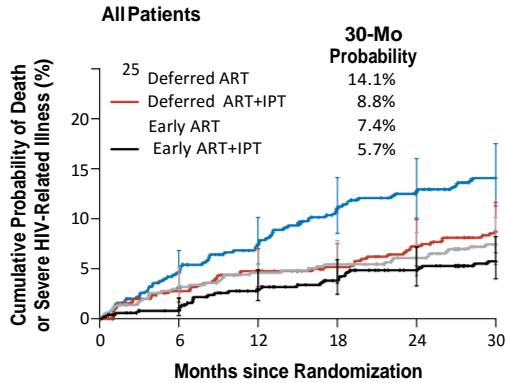
limeter, between 350 and 499 cells per cubic millimeter, and less than 350 cells per cubic millimeter were 2.8 events per 100 person-years (95% CI, 2.1 to 3.5), 4.1 events per 100 person-years (95% CI, 3.0 to 5.1), and 6.8 events per 100 person-years (95% CI, 5.0 to 8.6), respectively (Fig. S6 in Section 7 in the Supplementary Appendix).

The mean (±SD) CD4+ count at the onset of a first primary end-point event was 414±162 cells per cubic millimeter among patients assigned to the deferred-ART strategy and 547±239 cells per cubic millimeter among patients assigned to the early-ART strategy. The 30-month probability of a primary end-point event was 11.4% among patients assigned to the deferred-ART strategy, 6.6% among patients assigned to the early-ART strategy, 10.7% among patients assigned to the no-IPT strategy, and 7.2% among patients assigned to the IPT strategy (Fig. S7 in Section 7 in the Supplementary Appendix). Probabilities according to treatment group are shown in Figure 2. The hazard ratio for a primary end-point event was 0.56 (95% CI, 0.41 to 0.76) with early ART as compared with deferred ART (Fig. 3) and 1.65 (95% CI, 0.48 to 0.88) with IPT as compared with no IPT (Fig. 4). There was no significant interaction among the strategies (P=0.45). These findings were robust to adjustment for baseline

CD4+ count, the exclusion of patients enrolled before December 2009, the censoring of follow-up data at the time a first CD4+ count of less than 350 cells per cubic millimeter was measured, consideration of only events classified as definite, consideration of each end-point component separately, and stratification according to baseline CD4+ count, as well as in an analysis in which patients with missing data were categorized as having treatment failure and a per-protocol analysis (Fig. 3 and 4, and Table S6 in Section 6 in the Supplementary Appendix).

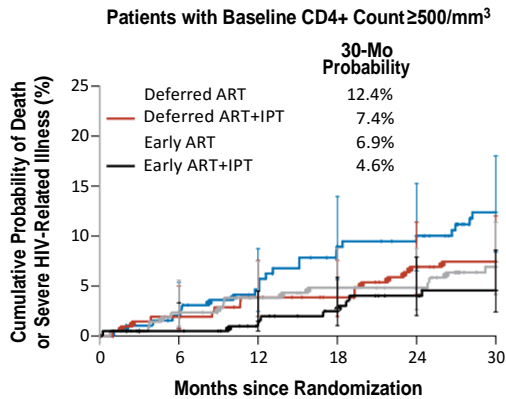
The primary end-point component that occurred most frequently was tuberculosis (42%), followed by invasive bacterial diseases (27%), death from any cause (23%), AIDS-defining or non-AIDS-defining cancers (4%), and other AIDS-defining diseases (3%) (Table 2). Drug-sensitivity testing was performed in 40 of the 41 patients with culture-confirmed tuberculosis: 4 had multidrug-resistant tuberculosis (1 had been assigned to the IPT strategy, and 3 had been assigned to the no-IPT strategy), 5 had isoniazid mono-resistance (3 had been assigned to the IPT strategy, and 2 had been assigned to the no-IPT strategy), and 5 had another resistance profile (1 had been assigned to the IPT strategy, and 4 had been assigned to the no-IPT strategy). Of the 967 patients who had a serum test for tuberculosis, 597

A Primary Outcome



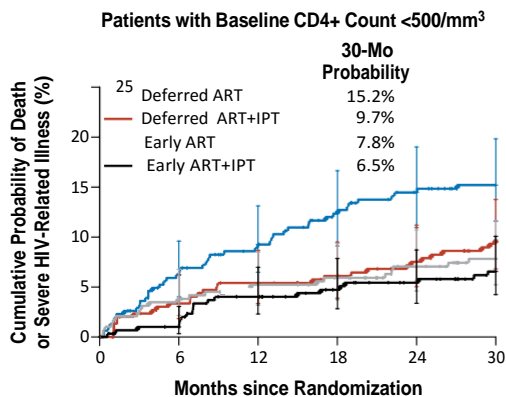
No. at Risk

Deferred ART	511	473	448	418	400	366
Deferred ART+IPT	512	489	473	459	440	419
Early ART	515	481	463	452	432	403
Early ART+IPT	518	501	478	459	445	418



No. at Risk

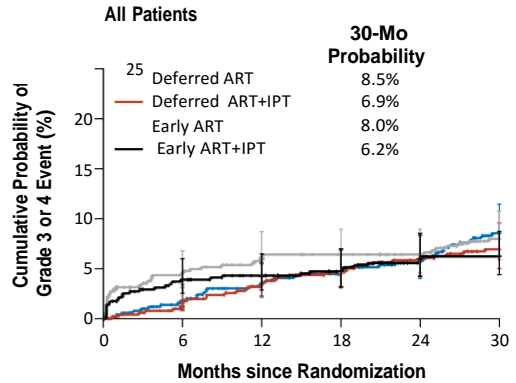
Deferred ART	201	190	181	168	162	145
Deferred ART+IPT	212	204	197	191	182	174
Early ART	222	205	193	189	185	171
Early ART+IPT	214	205	197	190	184	171



No. at Risk

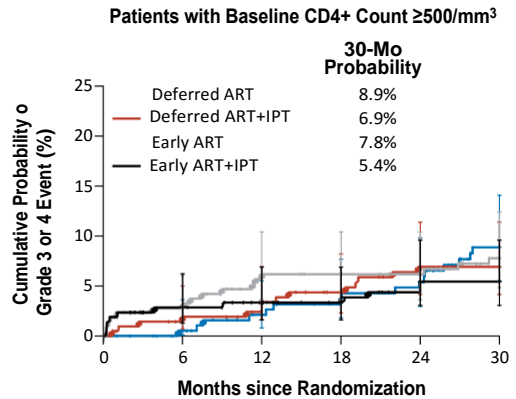
Deferred ART	310	283	267	250	238	221
Deferred ART+IPT	300	285	276	268	258	245
Early ART	293	276	270	263	247	232
Early ART+IPT	304	296	281	269	261	247

B Main Secondary Outcome



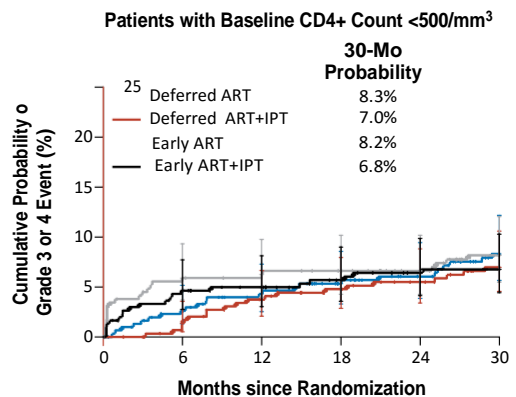
No. at Risk

Deferred ART	511	486	464	440	423	385
Deferred ART+IPT	512	495	477	458	442	423
Early ART	515	469	451	442	427	392
Early ART+IPT	518	485	468	451	437	412



No. at Risk

Deferred ART	201	192	183	174	168	152
Deferred ART+IPT	212	204	197	189	182	174
Early ART	222	203	188	186	183	167
Early ART+IPT	214	200	192	187	180	167



No. at Risk

Deferred ART	310	294	281	266	255	233
Deferred ART+IPT	300	291	280	269	260	249
Early ART	293	266	263	256	245	225
Early ART+IPT	304	285	276	264	257	245

Figure 2 (facing page). Kaplan–Meier Curves of Probability of the Primary End Point and Main Secondary End Point.

The primary end point was a composite of death from any cause, AIDS-defining disease, non-AIDS-defining cancer, or non-AIDS-defining invasive bacterial disease. The main secondary end point was events of grade 3 or 4 according to the grading table for severe adverse events of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis. I bars represent 95% confidence intervals.

had a negative test, 337 had a positive test, and 33 had an indeterminate test result. Of the 597 patients with a negative test, 16 went on to have tuberculosis. Of the 337 patients with a positive test, 26 went on to have tuberculosis. Among patients with a positive test, those who were assigned to IPT had significantly fewer tuberculosis events than those assigned to no IPT (adjusted hazard ratio, 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.99). Among patients with a negative test, those who were assigned to IPT also had fewer tuberculosis events than those assigned to no IPT, but the difference was not significant (adjusted hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.21 to 1.61).

Grade 3 or 4 Adverse Events

During follow-up, 165 grade 3 or 4 events were recorded in 144 patients (Table 2). The cumulative probability of a grade 3 or 4 event over a 30-month period was 7.7% among patients assigned to the deferred-ART strategy, 7.1% among patients assigned to the early-ART strategy, 8.2% among patients assigned to the no-IPT strategy, and 6.6% among patients assigned to the IPT strategy (Fig. S7 in Section 7 in the Supplementary Appendix). The risk of grade 3 or 4 events was 2.6 times as high among patients assigned to early ART as among patients assigned to deferred ART during the first 6 months and 2.1 times as low among patients assigned to early ART as among patients assigned to deferred ART thereafter. The risk of grade 3 or 4 events did not differ significantly between patients assigned to IPT and those assigned to no IPT (Fig. 4).

Participants with a Baseline CD4+ Count of at Least 500 Cells per Cubic Millimeter

A total of 849 patients had a CD4+ count of at least 500 cells per cubic millimeter at baseline.

Among patients with these baseline CD4+ counts who were assigned to the deferred-ART strategy, the cumulative 30-month probability of starting ART was 41% (Fig. S1 in Section 7 in the Supplementary Appendix); the mean CD4+ count decreased from 617 cells per cubic millimeter at baseline to 533 cells per cubic millimeter at 6 months and then remained stable. Among patients with baseline CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter who were assigned to the early-ART strategy, the mean CD4+ count increased from 617 cells per cubic millimeter at baseline to 810 cells per cubic millimeter at 30 months (Fig. S4A in Section 7 in the Supplementary Appendix). On average, patients had CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter during 77% of their follow-up time (Fig. S5 in Section 7 in the Supplementary Appendix). During follow-up, 68 primary end-point events were recorded in 61 patients (3.2 events per 100 person-years; 95% CI, 2.4 to 4.0). The mean CD4+ count at the onset of a first primary end-point event was 542 ± 144 cells per cubic millimeter among patients assigned to deferred ART and 702 ± 287 cells per cubic millimeter among patients assigned to early ART. The hazard ratio for a primary end-point event was 0.56 (95% CI, 0.33 to 0.94) with early ART versus deferred ART (Fig. 3) and 0.61 (95% CI, 0.36 to 1.01) with IPT versus no IPT ($P=0.78$ for interaction) (Fig. 4).

Discussion

In this study, we recruited 2056 HIV-infected adults who were not eligible to start ART at the time of enrollment according to the current WHO guidelines, in a West African country in which IPT is not recommended. Participants had baseline CD4+ counts evenly distributed on both sides of the CD4+ threshold of 500 cells per cubic millimeter. The early initiation of ART and 6 months of IPT independently resulted in a risk of severe HIV-related illness that was 44% lower and a risk of death from any cause that was 35% lower than the risks with deferred initiation of ART and no IPT. The results were robust across alternate end-point definitions and CD4+ count strata. They were driven mainly by the efficacy of both interventions in preventing tuberculosis; the efficacy of ART in reducing invasive bacterial diseases also played a role.

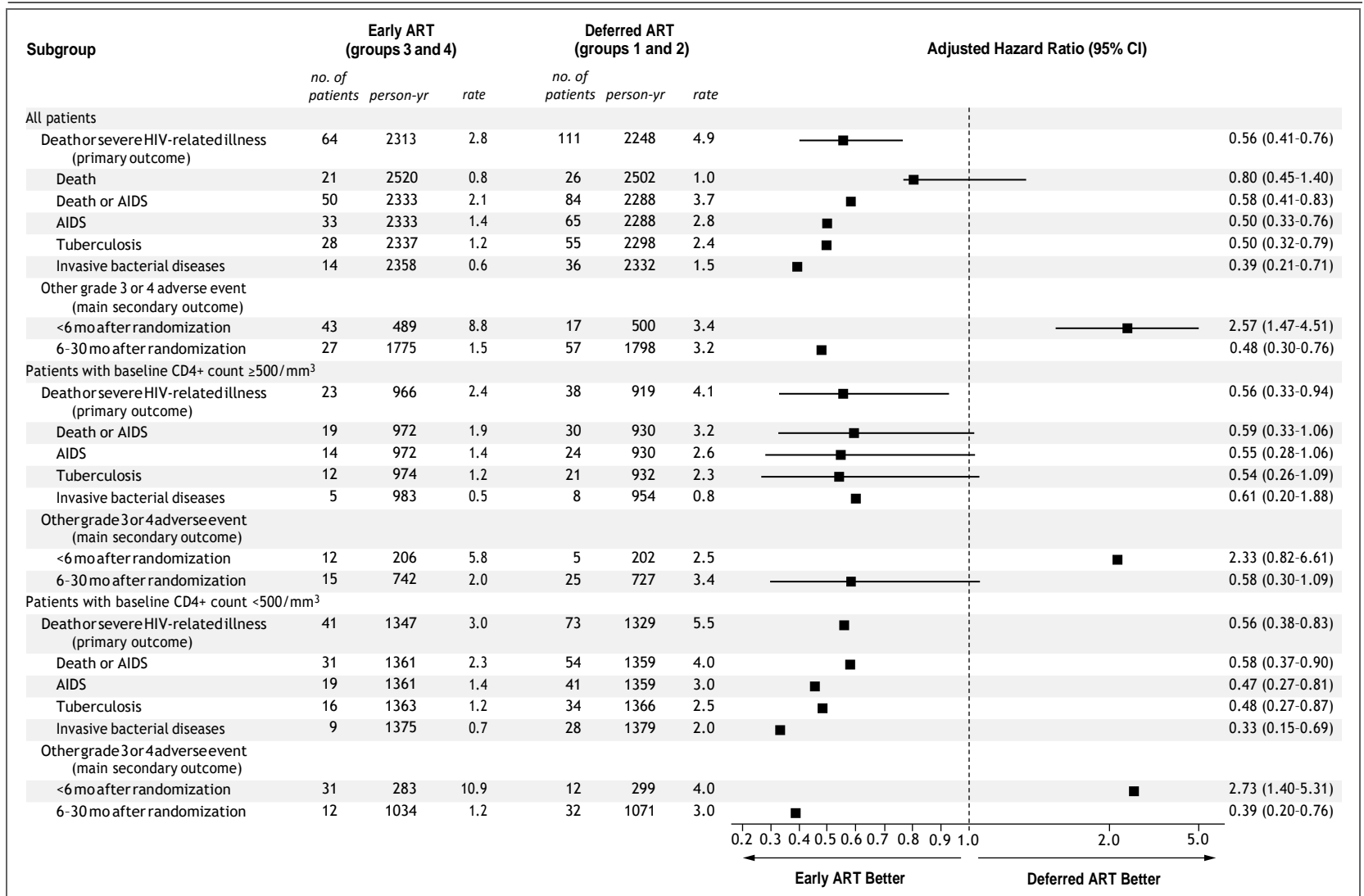


Figure 3. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to ART Strategy (Early vs. Deferred).

The number of patients is the number with at least one event. The rate is the incidence of a first event per 100 person-years. Hazard ratios were adjusted for study center and for the strategy of IPT versus no IPT. For the main secondary end point, the proportional-hazards assumption was not verified. Therefore, we used an extended Cox model that contained a Heaviside function. This model provided two hazard ratios: one that was constant for 6 months or more of follow-up and the other that was constant for less than 6 months of follow-up. There was no significant interaction between interventions in any of the analyses.

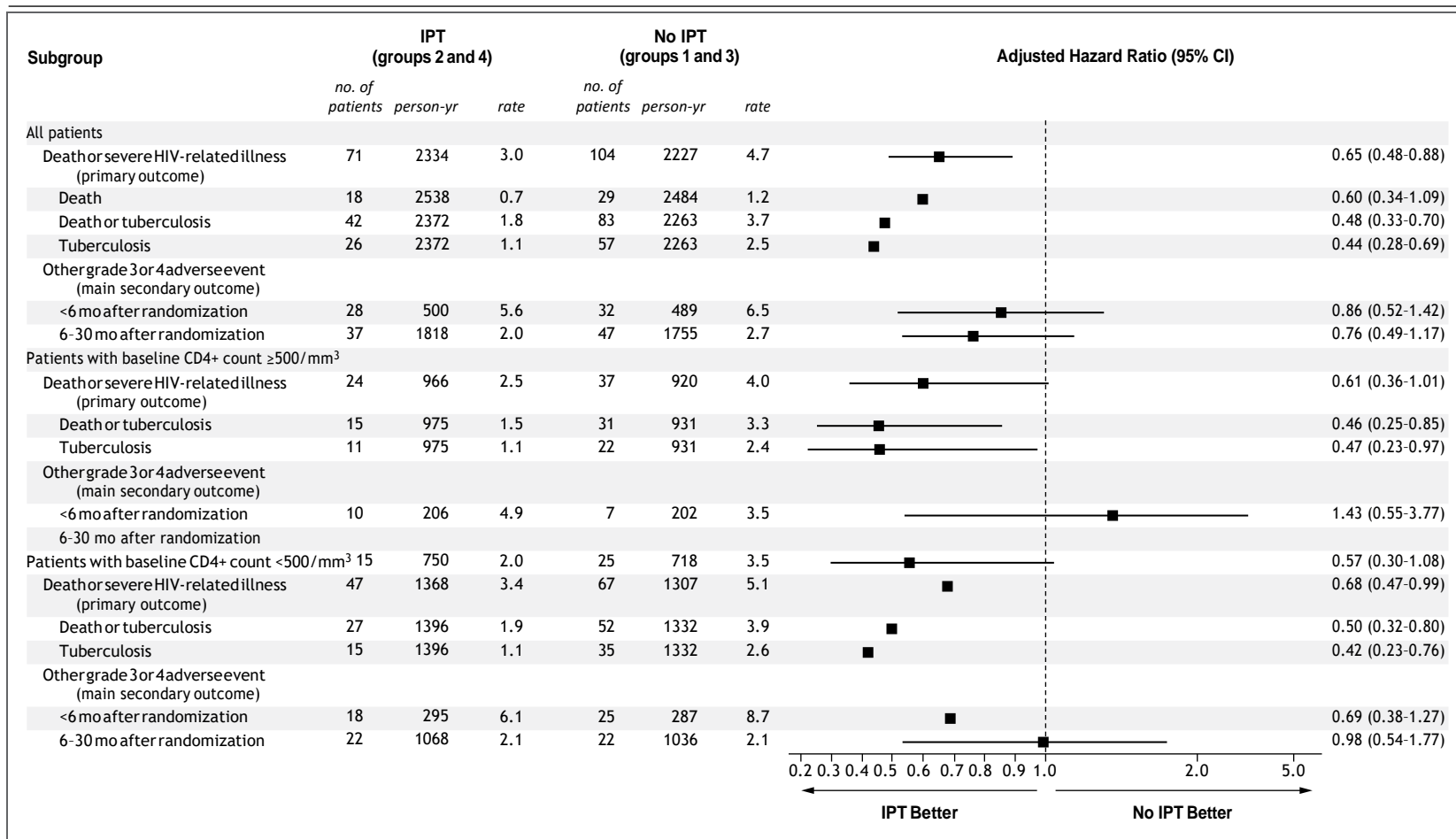


Figure 4. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to IPT or No IPT.

The number of patients is the number with at least one event. The rate is the incidence of a first event per 100 person-years. Hazard ratios were adjusted for study center and for the strategy of early versus deferred ART. For the main secondary end point, the proportional-hazards assumption was not verified. Therefore, we used an extended Cox model that contained a Heaviside function. This model provided two hazard ratios: one that was constant for 6 months or more of follow-up and the other that was constant for less than 6 months of follow-up. There was no significant interaction between interventions in any of the analyses.

Our findings suggest that starting ART before the CD4+ count falls below 500 cells per cubic millimeter may be beneficial in patients who live in countries that have a high burden of tuberculosis and bacterial diseases. The efficacy of earlier ART in decreasing the relative risk of severe illness, as estimated by hazard ratios, was similar when CD4+ counts were above and when they were below 500 cells per cubic millimeter, and although the absolute risk of events across CD4+ categories, as estimated by CD4+-specific rates, decreased with increasing CD4+ counts, the risk of events remained clinically significant during the follow-up time when patients had CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter. These findings, in patients with CD4+ counts of less than 800 cells per cubic millimeter, confirm and extend those of the HIV Prevention Trials Network 052 study, which showed similar results in patients with CD4+ counts of 350 to 550 cells per cubic millimeter.²⁵

Despite WHO recommendations,²² many countries with a high tuberculosis burden have not adopted IPT guidelines. In those that have, the coverage remains low.^{26,27} Previous evidence of IPT efficacy from randomized trials was derived mostly from studies conducted before the ART era.^{22,28-31} Evidence for the added value of IPT in patients receiving ART was mostly from patients with CD4+ counts of less than 500 cells per cubic millimeter.³²⁻³⁸ Our data are consistent with these previous studies that showed that IPT and ART have additive efficacy with respect to the prevention of tuberculosis and that suggested that the two therapies should be given concomitantly. They also highlight for countries that are reluctant to recommend IPT that isoniazid can be prescribed safely when given early in the course of HIV disease.

Short-term adverse events were more common with earlier ART than with deferred ART and involved toxic effects that are expected with antiretroviral drugs — mainly digestive and neurologic effects. The cumulative numbers of other primary end-point components, including AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers, and of other grade 3 or 4 events, including hematologic, renal, and hepatic events, were higher among patients assigned to the deferred-ART strategy.

Our study has several limitations. First, the frequency of events such as cancers, cardiovas-

cular diseases, or bone-related toxic effects was probably underestimated, owing to limited diagnostic techniques. Second, this was an open-label study in which investigators were aware of the trial interventions. Third, during the study period, we adapted our criteria for starting ART in patients assigned to the deferred-ART strategy as WHO guidelines evolved. Therefore, the early-ART strategy was not compared with a single, unchanging reference strategy. This is both a limitation and a strength of the study, because it allowed an assessment of the efficacy of the interventions as practice changed. Our data highlight the continued benefit of starting ART earlier than at the CD4+ thresholds recommended by the WHO, even though the threshold was raised over time to 500 cells per cubic millimeter. The robustness of our results in patients with CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter suggests that the true effective treatment threshold, if there is any, is at least 800 cells per cubic millimeter.

Finally, although our findings suggest that earlier initiation of ART than is currently recommended in Ivory Coast may be beneficial, they do not answer the question of whether higher CD4+ thresholds should be used or whether ART should be recommended to all HIV-infected patients regardless of the CD4+ count. On the one hand, tuberculosis and bacterial diseases are common diseases that act as opportunistic infections in people living with HIV, and we suspect that there is no higher CD4+ threshold that could identify a sharp decrease in risk.³⁹⁻⁴² On the other hand, patients with slow progression of HIV infection, who represent a small minority of patients, may not have the same benefit-risk ratio from earlier ART as other patients.

During the trial period, patients who started ART early and those who deferred and eventually started ART had similar rates of loss to follow-up, attendance at scheduled visits, and virologic success at 24 months. However, all the patients who were assigned to the early-ART strategy received 30 months of treatment, whereas most patients who were assigned to the deferred-ART strategy did not. We thus extended follow-up for patients assigned to the deferred-ART strategy who started ART during the course of the trial (i.e., within 30 months after inclusion) until they reached 30 months of treatment. Further comparison of adherence and virologic

Table 2. Primary End-Point Events and Grade 3 or 4 Adverse Events, According to Trial Group and Strategy.

Event	Group 1:	Group 2:	Group 3:	Group 4:	Groups 1	Groups 3	Groups 1	Groups 2
	Deferred ART	Deferred ART plus IPT	Early ART	Early ART plus IPT	and 2: Deferred-ART Strategy	and 4: Early-ART Strategy	and 3: No-IPT Strategy	and 4: IPT Strategy
	<i>number of events</i>							
Primary end-point events								
Total	75	60	41	28	135	69	116	88
Death*	16	10	13	8	26	21	29	18
Tuberculosis†	41	16	17	11	57	28	58	27
Pulmonary	20	4	11	8	24	19	31	12
Extrapulmonary‡	21	12	6	3	33	9	27	15
Invasive bacterial disease§	14	28	7	7	42	14	21	35
AIDS-defining or non-AIDS-defining cancer¶	1	5	1	2	6	3	2	7
Others AIDS-defining disease¶	3	1	3	0	4	3	6	1
Grade 3 or 4 adverse events 								
Total	46	44	42	33	90	75	88	77
Hematologic	26	19	16	10	45	26	42	29
Liver-related	8	7	5	5	15	10	13	12
Renal	5	7	0	1	12	1	5	8
Digestive	0	2	8	9	2	17	8	11
Neurologic	2	3	10	3	5	13	12	6
Cardiovascular	2	4	1	2	6	3	3	6
Cutaneous	1	0	2	1	1	3	3	1
Other	2	2	0	2	4	2	2	4

* Of the 47 deaths, 22 were considered to be of unknown cause; in the case of 25 deaths, a possible or probable cause of death was identified. Of the latter, 15 were incident events (the main criterion for diagnosing the disease appeared after the patient's enrollment in the study), and 10 were prevalent events (the main criterion for diagnosing the disease was proved to have been present at the time of enrollment). The 15 incident events that were considered to be a possible or probable cause of death were 5 events of tuberculosis, 2 events of hepatitis, and 1 event each of stroke, necrotizing fasciitis, visceral abscess, lymphoma, non-AIDS-defining cancer, cryptococcosis, renal insufficiency, and firearm injury. The 10 prevalent events that were considered to be a possible or probable cause of death were 3 events of tuberculosis, 3 events of non-AIDS-defining cancer, 2 events of renal insufficiency, and 1 event each of bacterial pneumonia and myocardiopathy.

† Of the 85 episodes of tuberculosis, 44 were documented as definite (41 with positive cultures and 5 with histologic evidence, including 2 with positive cultures), 29 as probable, and 12 as possible.

‡ The 42 extrapulmonary cases included 16 cases with both pulmonary and extrapulmonary sites. Documented extrapulmonary disorders were deep lymphadenopathy (16 cases), peripheral lymphadenopathy (9), pleural effusion (8), osteomyelitis (4), miliary disease (2), meningitis (1), pericarditis (1), esophageal ulceration (1), mammary gland infection (1), and pancytopenia (1); several disorders could occur in the same patient.

§ Of the 56 episodes of invasive bacterial diseases, 30 were documented as definite and 26 as probable. The 56 episodes of invasive bacterial diseases were 23 episodes of pneumonia, 12 of isolated bacteremia, 9 of pyelonephritis, 4 of typhoid fever, 2 of prostatitis, 2 of necrotizing fasciitis, 2 of enteritis with bacteremia, 1 of visceral abscess, and 1 of septic shock (for details according to trial group and strategy, see Table S2 in Section 6 in the Supplementary Appendix). Clinically significant bacteria were isolated in 30 episodes, including 18 from blood cultures, 3 from blood and urine cultures, 1 from blood and stool cultures, and 8 from urine cultures. Pathogens were *Escherichia coli* (15 episodes), non-Typhi salmonella (6), *Salmonella enterica* serovar Typhi (4), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Streptococcus pneumoniae* (1), citrobacter species (1), and acinetobacter species (1).

¶ AIDS-defining diseases were identified as diseases included in the Centers for Disease Control and Prevention case definition of AIDS.⁷ Details on the specific disease events are provided in Table S2 in Section 6 in the Supplementary Appendix.

|| Adverse events were categorized according to the grading table for severe adverse events of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis. Details on the specific events are provided in Table S3 in Section 6 in the Supplementary Appendix.

outcomes over a 30-month period of effective treatment will provide additional insights.

In conclusion, our findings suggest that ART has a favorable benefit–risk ratio in patients before the CD4+ count reaches the current treatment threshold of 500 cells per cubic millimeter; we found that 6 months of IPT combined with early ART led to improved outcomes and that the spectrum of diseases for which early ART has a protective effect includes not only tuberculosis but also invasive bacterial diseases. Our data suggest that in low-resource settings, ART provides substantial clinical benefits in patients who have higher CD4+ counts at the time of

initiation than those previously recommended for the initiation of ART.

Presented in part at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, February 23–26, 2015.

Supported by grants (ANRS 12136, ANRS 12224, and ANRS 12253) from the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article.

We thank all the patients who participated in this trial and the members of the independent data and safety monitoring board: Brigitte Autran, François-Xavier Blanc, Dominique Costagliola (chair), Ogobara Doumbo, Sinata Koulla-Shiro, Souleymane Mboup, and Yazdan Yazdanpanah. Additional acknowledgments are included in the Supplementary Appendix.

Appendix

The members of the writing group are as follows: Christine Danel, Ph.D., Raoul Moh, Ph.D., Delphine Gabillard, M.Sc., Anani Badje, M.P.H., Jérôme Le Carrou, Ph.D., Timothée Ouassa, Ph.D., Eric Ouattara, Ph.D., Amani Anzian, M.D., Jean-Baptiste Ntakpé, M.P.H., Albert Minga, Ph.D., Gérard M. Kouame, M.P.H., Franck Bouhoussou, M.Sc., Arlette Emieme, M.D., Antoine Kouamé, M.Sc., André Inwoley, Ph.D., Thomas-d'Aquin Toni, Ph.D., Hugues Ahiboh, Ph.D., Mathieu Kabran, M.Sc., Cyprien Rabe, M.D., Baba Sidibé, M.D., Gustave Nzunetu, M.D., Romuald Konan, M.Sc., Joachim Gnokoro, M.D., Patrice Gouesse, M.D., Eugène Messou, Ph.D., Lambert Dohoun, M.D., Synali Kamagate, M.D., Abo Yao, M.P.H., Solange Amon, M.D., Amadou-Barenon Kouame, M.D., Aboli Koua, M.D., Emmanuel Kouamé, M.D., Yao Ndiri, M.D. (deceased), Olivier Ba-Gomis, M.D., Marcelle Daligou, M.D., Simplicie Ackoundzé, M.D., Denise Hawerlander, M.D., Alex Ani, M.D., Fassery Dembélé, M.D., Fatoumata Koné, M.D., Calixte Guéhi, M.P.H., Constance Kanga, M.D., Serge Koule, M.D., Jonas Séri, M.D., Mykayila Oyebe, M.D., Nathalie Mbakop, M.D., Olewole Makaila, M.D., Carole Babatunde, M.D., Nathanael Babatunde, M.D., Gisèle Bleoué, M.D., Mireille Tchoutedjem, M.D., Alain-Claude Kouadio, M.D., Ghislaine Sena, M.D., Sahinou-Yediga Yededji, M.D., Rodrigue Assi, M.D., Alima Bakayoko, M.D., Alassane Mahassadi, M.P.H., Alain Attia, Ph.D., Armel Oussou, M.D., Max Mobio, M.D., Doféré Bamba, M.D., Mesmin Koman, M.D., Apollinaire Horo, M.D., Nina Deschamps, M.P.H., Henri Chenal, M.D., Madeleine Sassan-Morokro, M.P.H., Seidou Konate, M.D., Kakou Aka, M.D., Eba Aoussi, M.D., Valérie Journot, Ph.D., Célestin Nchot, M.Sc., Sophie Karcher, M.Sc., Marie-Laure Chaix, Ph.D., Christine Rouziou, Ph.D., Papa-Salif Sow, Ph.D., Christian Perronne, Ph.D., Pierre-Marie Girard, Ph.D., Hervé Menan, Ph.D., Emmanuel Bissagnene, M.D., Auguste Kadio, M.D., Virginie Ettiegne-Traore, M.D., Corinne Moh-Semdé, M.Sc., Abo Kouame, M.D., Jean-Marie Massumbuko, M.D., Geneviève Chêne, Ph.D., Mireille Dosso, Ph.D., Serge K. Domoua, M.D., Thérèse N'Dri-Yoman, M.D., Roger Salamon, Ph.D., Serge P. Eholié, M.D., M.P.H., and Xavier Anglaret, Ph.D.

The affiliations of the members of the writing group are as follows: INSERM Unité 897, Université de Bordeaux, Talence (C.D., R.M., D.G., A. Badje, J.L., E.O., J.-B.N., A. Minga, G.M.K., E.M., C.G., V.J., S. Karcher, G.C., R.S., S.P.E., X.A.), Laboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Saint Louis (M.-L.C.), Laboratoire de Virologie, CHU Necker (C. Rouziou), and Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Saint Antoine (P.-M.G.), Paris, and CHU Raymond Poincaré, Garches (C.P.) — all in France; Programme PAC-CI, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA research site (C.D., R.M., D.G., A. Badje, J.L., T.O., E.O., A. Anzian, A. Minga, F.B., A.E., A. Kouamé, A.L., T.-T., H.A., M. Kabran, R.K., L.D., A.Y., N.D., C.N., S. Karcher, H.M., T.N.-Y., R.S., S.P.E., X.A.), Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (R.M., T.O., A.E., A.L., T.-T., H.A., M. Kabran, H.M.), Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (C. Rabe, B.S., G.N., K.A., E.A., E.B., A. Kadio, S.P.E.), Service de Pneumologie (R.A., A. Bakayoko, S.K.D.), Service d'Otorhinolaryngologie (M.M.), Service d'Ophtalmologie (D.B.), and Service de Gynécologie (M. Koman), CHU Treichville, Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (A. Minga, L.D., S. Kamagate, A.Y., S. Konate), Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (O.B.-G., M. Daligou, S. Ackoundzé, D.H., H.C.), Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (A. Ani, F.D., F.K., C.G., C.K., S. Koule, J.S.), Centre La Pierre Angulaire (A.-C.K., G.S., S.-Y.Y., M.S.-M.), Centre de Prise en Charge et de Formation (A. Anzian, J.G., P.G., E.M., C.M.-S.), Service de Gastro-entéro-hépatologie (A. Mahassadi, A. Attia, T.N.-Y.), and Service de Gynécologie Obstétrique, CHU de Yopougon (A.H.), Hôpital Général d'Abobo Nord (S. Amon, A.-B.K., A. Koua, E.K., Y.N.), Formation Sanitaire Urbaine Communautaire d'Anonkoua Kouté (M.O., N.M., O.M.), Hôpital El Rapha (C.B., N.B., G.B., M.T.), Programme National de Lutte contre le SIDA, Ministère de la Santé et de la Lutte contre le VIH/SIDA (V.E.-T., A. Kouame), Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau (J.-M.M.), and Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (M. Dosso), Abidjan, and Service de Dermatologie du CHU de Bouaké, Bouaké (A.O.) — all in Ivory Coast; and Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Fann, Dakar, Sénégal (P.-S.S.).

Drs. Danel and Moh and Drs. Eholié and Anglaret contributed equally to this article.

References

1. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en>).
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>).
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
4. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010;363:257-65.
5. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197:1133-44.
6. Boulware DR, Hullsiek KH, Puronen

- CE, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis* 2011;203:1637-46.
7. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
 8. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
 9. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012;54:714-23.
 10. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993;7:1569-79.
 11. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:23-9.
 12. Wong EB, Omar T, Sethlako GJ, et al. Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. *PLoS One* 2012;7(10):e47542.
 13. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinico-pathological findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda. *PLoS One* 2012;7(3):e33685.
 14. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WD, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS* 2007;21:2043-50.
 15. Corbett EL, Churchyard GJ, Charalambos S, et al. Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1251-8.
 16. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:55-63.
 17. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001270.
 18. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.
 19. Kufa T, Mngomezulu V, Charalambous S, et al. Undiagnosed tuberculosis among HIV clinic attendees: association with antiretroviral therapy and implications for intensified case finding, isoniazid preventive therapy, and infection control. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(2):e22-e28.
 20. Lester R, Hamilton R, Charalambous S, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS* 2010;24:Suppl 5: S45-S48.
 21. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000391.
 22. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained setting. Geneva: World Health Organization (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf).
 23. Ouattara E, Danel C, Moh 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.
 24. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:356-64.
 25. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.
 26. Gupta S, Granich R, Date A, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1149-58.
 27. Getahun H, Granich R, Sculier D, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS* 2010;24:Suppl 5:S57-S65.
 28. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
 29. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
 30. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
 31. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire — a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-84.
 32. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588-98.
 33. Charalambous S, Grant AD, Innes C, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010;24:Suppl 5:S5-S13.
 34. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:682-90.
 35. Briggs MA, Emerson C, Modi S, Taylor NK, Date A. Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:Suppl 3:S297-S305.
 36. Yirdaw KD, Jerene D, Gashu Z, et al. Beneficial effect of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis in people living with HIV in Ethiopia. *PLoS One* 2014;9(8):e104557.
 37. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009;23:631-6.
 38. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:852-8.
 39. Kufa T, Mabuto T, Muchiri E, et al. Incidence of HIV-associated tuberculosis among individuals taking combination antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(11):e111209.
 40. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
 41. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2009;23:1717-25.
 42. Williams BG, Hargrove JW, Humphrey JH. The benefits of early treatment for HIV. *AIDS* 2010;24:1790-1.

4. Facteurs de risque cardiovasculaire et infection VIH

Les taux de maladies cardiovasculaires accrus sont observés chez les patients infectés par le VIH, par rapport aux patients non-infectés par le VIH appariés selon l'âge (271). En effet, Triant et al, dans une étude de cohorte prospective de patients VIH positive et VIH négative, ont observé une augmentation significative de l'incidence d'infarctus aigüe du myocarde de 11.13/1000 patients-années (CI_{95%} 9.58–12.68) chez les patients VIH contre 6.98/1000 PA (IC_{95%} 6.89–7.06)] chez les patients VIH négative avec un risque relatif ajusté de 1.75 (IC_{95%} 1.51–2.02; $P < 0.0001$). Ils ont parallèlement observé une augmentation significative des facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie, chez les patients VIH positifs que chez les VIH négatifs. Le fardeau accru de maladie cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH est probablement une conséquence de l'augmentation des facteurs de risque traditionnels, y compris la dyslipidémie et la résistance à l'insuline, mais aussi comme nous l'avons vu plus haut des facteurs de risque non traditionnels, et tout à fait spécifique au VIH, tels que l'activation immunitaire et l'inflammation, contribuant ainsi à une accélération du processus de vieillissement caractérisé par un taux de comorbidités non infectieuses plus élevé que prévu. L'athérosclérose chez les personnes infectées par le VIH peut se développer par l'effet propre de l'infection à VIH, des causes traditionnelles et des autres facteurs de risque (272-275).

4.1. Rôle de l'infection VIH

L'essai SMART évoqué plus haut a mis en évidence les effets propres de l'infection à VIH (276), avec une fréquence plus élevée des maladies cardiovasculaires chez les patients des bras Interruption thérapeutiques programmées de l'étude. Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-media montrent que le VIH lui aussi est un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la répllication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose (277, 278). Il est démontré par la mesure de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide et la mesure échographique de la dilatation médiée par le flux (DMF) au niveau de l'artère brachiale que l'infection à VIH peut être responsable d'altérations vasculaires précoces et d'athérosclérose prématurée (279). L'amélioration du DMF, quatre et vingt-quatre semaines après l'initiation de différentes ARV (chez des patients naïfs de traitement), confirme le rôle pathogène du VIH sur la fonction endothéliale (280). D'autres d'études insistent sur le rôle de l'activation immune persistante comme un facteur de risque de développer l'athérosclérose et un infarctus du myocarde (281, 282). Les données récentes suggèrent que non traitée, l'infection à VIH amplifie les mécanismes pro-athérogènes telles que l'activation immunitaire, l'inflammation, la

coagulation et la modification des particules de lipoprotéines (283). Certaines études montrent une association entre la réplication virale du VIH et les marqueurs solubles de l'activation endothéliale, plaquettaire et de l'inflammation (277, 284-288). L'augmentation de l'âge vasculaire, mesurée par la quantité de calcium dans les artères coronaires, a été démontrée chez les patients d'âge moyen (moyenne d'âge 48 ans) avec l'infection par le VIH stable sous traitement ARV. Dans cette étude, l'âge vasculaire accru a été jugé fréquent chez les patients infectés par le VIH et semblait être associée à une augmentation de la numération des CD4 (289). Avant l'avènement des ARV, les anomalies du métabolisme lipidique ont été décrites dans plusieurs études (277, 290-294). Les hypertriglycémies (292) et une baisse du cholestérol total (294). Chez les patients au stade avancé de l'infection à VIH (stade SIDA), certaines études ont observé de faible taux de cholestérol HDL et de cholestérol LDL, une baisse du taux des triglycérides, et une prédominance de petites particules de LDL par rapport aux témoins (290, 295).

4.2. Rôle des antirétroviraux

Les mécanismes pro-athérogènes associés à l'infection à VIH peuvent être atténués, mais pas complètement par la suppression virologique (283). Toutefois, l'utilisation des antirétroviraux est associée à des effets métaboliques qui peuvent augmenter le risque cardiovasculaire.

Les ARV mis en cause sont :

4.2.1. Les Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de la protéase sont principalement impliqués dans le risque cardiovasculaire, par leur capacité à induire une dyslipidémie et une résistance à l'insuline (296). L'athérosclérose peut être associée à des effets secondaires métaboliques qui ont été observés avec l'utilisation des inhibiteurs de la protéase (IP), y compris la résistance à l'insuline, le diabète sucré, l'hypertension, les anomalies du métabolisme lipidique et la redistribution des graisses (278, 297, 298). Cependant, certaines études n'ont montré aucun effet des IP sur les maladies coronariennes chez les personnes vivant avec le VIH (299, 300). Dans une cohorte américaine de 5672 patients VIH suivie pendant 9 ans, la fréquence d'infarctus du myocarde a augmenté après l'introduction de IP (301). Le risque relatif ajusté après ajustement sur les autres facteurs (le tabagisme, le sexe, l'âge, le diabète, l'hyperlipidémie et l'hypertension) était de 6,5 (IC_{95%} 0,9 à 47,8). Cette association entre l'exposition à l'IP et le risque élevé d'infarctus du myocarde a été observée en France dans une analyse de données d'hommes infectés par le VIH (risque relatif 2,56; IC_{95%} 1,03 à 6,34) (302). L'exposition cumulée aux IP, notamment indinavir, lopinavir, fos-amprenavir, a été associée au risque d'infarctus du myocarde (303, 304). Dans ces études, il n'y avait en revanche pas d'association significative avec l'exposition au saquinavir. En outre, cet effet n'est pas différent selon que l'inhibiteur est utilisé avec ou

sans ritonavir. Dans l'étude française, l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde est de 1,15 (IC₉₅ % : 1,06-1,26) par année d'exposition. Dans la cohorte DAD, aucun lien entre l'atazanavir et le risque d'infarctus du myocarde n'a été pas observé (305). L'atazanavir et le darunavir sont les IP qui entraînent le moins de troubles lipidiques (306, 307)

4.2.2. Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse jouent un rôle dans la survenue des coronaropathies en raison de leur rôle potentiel dans le développement de la résistance à l'insuline (308). Plusieurs études ont montré une association entre un risque accru d'événements cardiovasculaires et l'usage de l'abacavir et la didanosine (303, 309). Une association entre l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine (D4T, AZT) et un infarctus du myocarde a également été mise en évidence (303) (304). Globalement, on peut retenir que la tendance à la dyslipidémie ou aux anomalies métaboliques est différente selon la classe de traitement (INRT, INNRT, IP), mais également au sein d'une même classe thérapeutique (310). L'étude de Brouwer et al observait un risque deux fois plus accru d'infarctus du myocarde chez les patients sous une combinaison comportant de l'abacavir que celle n'en comportant pas (311, 312). Hsue et al suggèrent que ce sont des phénomènes d'altération endothéliale qui sont à l'origine d'un risque augmenté d'infarctus chez les patients sous Abacavir (313). Des méta-analyses n'ont pas retrouvé cette association entre l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde ou autre événement cardiovasculaire majeur (314, 315).

4.2.3. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase et autres ARV

La troisième classe thérapeutique utilisée chez ces patients est celle des analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ou INNTI, efavirenz et névirapine. In vitro, l'efavirenz inhibe la différenciation adipocytaire en inhibant SREBP-1, mais la névirapine n'a pas cette action (316). Mais aucun effet de l'exposition aux INNTI n'a été, à ce jour, mis en évidence sur le risque d'infarctus du myocarde (303, 304). L'étude DAD, a noté une association significative entre la durée d'exposition aux ARV et le risque d'infarctus du myocarde avec un risque relatif ajusté par année d'exposition aux ARV de 1,26; IC_{95%} 1,12 à 1,41; P <0,001) (221, 240). Bozzette et al, dans une analyse rétrospective, n'ont pas trouvé d'association significative entre les différentes classes d'ARV et le risque de maladies cardiovasculaires ou cérébrales (317). L'étravirine et la rilpivirine ont un profil lipidique neutre. Les données de tolérance des inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides (318, 319).

4.3. Facteurs de risque traditionnels chez les PVVIH

4.3.1. Tabac

Des études faites en Occident ont montré que le tabagisme était plus fréquent chez les personnes vivant avec le VIH. En effet, en France, dans l'étude comparant 223 patients VIH positifs de la cohorte APROCO aux 527 patients non infectés de l'étude MONICA, la proportion de fumeurs était significativement plus élevée chez les patients VIH que chez les patients VIH négatifs (56.6% vs 32.7 p=0.0001). Le risque attribuable au tabagisme était de 65 % parmi les hommes et de 29% chez les femmes. Cette étude a par ailleurs noté un risque élevé de maladies coronariennes parmi les sujets VIH que parmi les sujets non infectés par le VIH aussi bien chez les hommes (RR= 1.20; p< 10⁻⁶) que chez les femmes (RR=1.59; p< 10⁻⁶) (320). Dans la cohorte aquitaine de patients infectés par le VIH, la prévalence de tabagisme était de 51% (321). Une autre enquête faite dans 82 centres de prise en charge de personnes infectées par le VIH a noté une prévalence de 43% alors que la prévalence dans la population française était 31% (322). Les récentes données de l'étude Vespa2 rapportait une prévalence de 37.5% chez les personnes vivant avec le VIH (323).

En Europe, sur les 33,308 participants à l'étude DAD, 82% ont signalé avoir fait usage du tabac au moins une fois. Parmi ceux-ci, 44% était des fumeurs réguliers (324). Aux Etats Unis d'Amérique, les prévalences de tabagisme rapportées chez les personnes vivant avec le VIH allaient de 40.5 à 59% selon les études (325-327) alors que la prévalence rapportée dans la population générale selon le CDC était d'environ 19% (131). Tesoriero notait une prévalence 3 fois supérieure à celle de la population générale chez les patients VIH à New York (326). En Australie, la prévalence de tabagisme parmi les personnes infectées était aussi supérieure à 40% (328). En Afrique Sub-Saharienne, la prévalence de tabagisme régulier était en dessous de 40% et est variable d'un pays à un autre. Selon l'étude de Jaquet faite dans 3 pays de l'Afrique de l'Ouest en 2009 (Côte d'Ivoire, Mali et le Benin) et qui a inclus 2920 patients infectés par les VIH, la proportion de fumeurs actifs et de d'anciens fumeurs était de 46.2% (IC_{95%} 42.8–49.5) chez les hommes et 3.7% (IC_{95%} 2.9–4.5) chez les femmes. La prévalence de fumeurs réguliers était de 15.6% (IC_{95%} 13.2–18.0) chez les hommes et de 0.6% (IC_{95%} 0.3–0.9) chez les femmes. La prévalence de fumeurs réguliers selon les pays était chez les hommes de 29.7% (IC_{95%} 22.9–36.5) au Mali, 14.2% (IC_{95%} 11.2–17.2) en Côte d'Ivoire et de 2.9% (IC_{95%} 0.4–5.4%) au Benin. Chez les femmes, cette prévalence allait de 0% au Benin à 1.4% (IC_{95%} 0.3–2.6) au Mali. Nous rappelons que selon le PNLTA, la prévalence du tabagisme était de 14.6% chez les 15 à 49 ans en Côte d'Ivoire en 2014 (329). Au nord du Nigeria, la prévalence du tabagisme parmi les personnes infectées par le VIH était de 7.8% pour fumeurs réguliers et de 17.9% chez les anciens fumeurs (330). Dans les milieux ruraux ougandais (Mbarara), la prévalence du tabagisme auto-déclaré était de 10% (20% des hommes, 6% des femmes) chez les adultes qui entreprennent une thérapie antirétrovirale, alors que la prévalence, en population selon l'enquête démographique et de santé 2011, était de 11% chez les hommes et 3% chez les

femmes. Cette étude a noté par ailleurs une sous-estimation de la prévalence du tabagisme puisque 19 (56%) des adultes ayant des niveaux de nicotine élevés (> 15 ng/mL) n'ont rapporté aucune consommation de tabac (331.) Louwagie et al ont rapporté une prévalence de tabagisme régulier chez 37.6% d'hommes et de 4.6% de femmes en Afrique du Sud dans une population de personnes présentant une coinfection tuberculose/VIH (332).

4.3.2. Age plus élevé

L'âge supérieur à 50 ans est une des explications les plus importantes pour expliquer l'augmentation des facteurs de risque des PVVIH. Avec l'avènement des antirétroviraux, l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH augmente et sont ainsi à risque de présenter des maladies cardiovasculaires. Chez les patients au nord, il est difficile de faire la part des choses entre l'âge, et l'histoire de beaucoup de patients, qui ont eu des nadirs de CD4 bas, une longue histoire d'inflammation chronique liée au VIH et des médicaments parfois toxiques (inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase) qui eux-mêmes augmentent les troubles métaboliques (dyslipidémies, résistance à l'insuline, diabète) et donc le risque cardiovasculaire. L'âge marquerait donc la durée de l'exposition aux facteurs de risque ; par exemple dans DAD, l'exposition aux antirétroviraux augmente le risque d'infarctus du myocarde de 26% par an (221).

4.4. Obésité et surpoids dans Temprano

Dans nos observations de clinicien, nous constatons avec un soulagement partagé (médecin et malade), la prise de poids des patients sous antirétroviraux. Cette prise de poids était source de satisfaction parce qu'elle marquait visiblement le succès thérapeutique, qui est sensé voir s'évanouir le poids du stigma de la maigreur habituellement observée chez les patients infectés par le VIH. En effet, et cela particulièrement en Afrique, la prise de poids est symbole de bien-être social, et de beauté pour les femmes. Les plaintes des patients sont rares, si le praticien ne leur explique pas les conséquences morbides (cardiovasculaires, ostéo-articulaires, néoplasiques, métaboliques...) de cette prise excessive de poids. Il nous fallait mesurer l'ampleur du surpoids parmi les patients à l'initiation du traitement et 24 mois après le début du traitement antirétroviral, puis rechercher les facteurs qui pourraient expliquer une telle prise de poids.

Nous avons donc estimé la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les patients qui ont débuté le traitement antirétroviral précocement dans L'essai Temprano. Cette étude a été faite avant la fin de l'étude Temprano, ce qui explique que nous n'avons pas tous les patients des bras précoces. Ainsi, chez les 597 patients qui ont eu 24 mois de suivi nous avons estimé la prévalence du surpoids / obésité chez ces patients qui avaient une médiane des lymphocytes

CD4 à 439 /mm³ à l'initiation du traitement (soit respectivement 20,4% de personnes en surpoids et 7,2% de personnes obèses). Les facteurs associés au surpoids et à l'obésité à l'initiation du traitement étaient le sexe féminin aOR 2.3 (IC₉₅ % 1.4–3.7), l'âge aOR (pour 5 ans) 1.01 (IC₉₅ % 1.0–1.2), meilleures conditions de vie aOR 2.6 (IC₉₅ % 1.5–4.4), HTA aOR 4.3 (IC₉₅ % 2.0–9.2), Stage OMS 2vs1 aOR 0.7 (IC₉₅ % 0.4–1.0) et le taux d'hémoglobine ≥95 g/dl aOR 3.0 (IC₉₅ % 1.6–5.8).

A 24 mois de suivi, les prévalences du surpoids et de l'obésité ont significativement augmenté entre M0 et M24 du suivi (respectivement 20.4 à 24.8 % (p = 0.01) et 7.2 à 9.2 % (p = 0.03)) et le succès immunologique (un gain de 50 CD4/mm³) était associé au fait d'être en surpoids ou obèse à M24. (aOR 1.01; IC₉₅ % 1.05–1.13, p = 0.01) Nous avons donc montré qu'il y a une proportion importante de nos patients qui sont en excès pondéral et donc à risque de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires. Notre étude était originale en plusieurs points. En effet, il y a peu d'études qui s'intéressent et qui ont mesuré l'importance du surpoids et de l'obésité en Afrique, et encore moins dans une population VIH, et de plus peu immunodéprimée. Les facteurs associés au surpoids et à l'obésité retrouvés dans notre étude à l'inclusion nous invite à systématiquement rechercher les autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires en vue de l'évaluation du risque cardiovasculaire global et ainsi proposer une prise en charge mieux adaptée au patient. De plus, comme dans d'autres contextes, la prise de poids sous antirétroviraux invite à surveiller ce facteur de risque mais également ceux qui y sont associés et à choisir des combinaisons thérapeutiques qui ne sont pas elles-mêmes à risque de favoriser les dyslipidémies. Mais un problème supplémentaire existe en Afrique pour la prévention en raison des représentations sociales liées au surpoids, qui rend plus complexe la sensibilisation et motivation pour perdre du poids ou le limiter (333).

RESEARCH

Open Access



High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial

Calixte Guehi^{2*}, Anani Badjé^{1,3}, Delphine Gabillard^{3,4}, Eric Ouattara^{1,3,4}, Serge Olivier Koulé², Raoul Moh^{1,6}, Didier Ekouevi^{1,3}, Hugues Ahibo⁵, Jean Baptiste N'Takpé¹, Gérard Kouamé Menan¹, Nina Deschamps¹, Jérôme Lecarrou^{3,4}, Serge Eholié^{1,6}, Xavier Anglaret^{1,3,4} and Christine Danel^{1,3}

Abstract

Background: HIV is usually associated with weight loss. World health Organization (WHO) recommends early antiretroviral (ART) initiation, but data on the progression of body mass index (BMI) in participants initiating early ART in Africa are scarce.

Methods: The Temprano randomized trial was conducted in Abidjan to assess the effectiveness of early ART and Isoniazid (INH) prophylaxis for tuberculosis in HIV-infected persons with high CD4 counts below 800 cells/mm³ without any indication for starting ART. Patients initiating early ART before December 2010 were included in this sub-study. BMI was categorized as: underweight (<18.5 kg/m²), normal weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25–29.9 kg/m²) and obese (≥30 kg/m²). At baseline and after 24 months of ART, prevalence of being overweight or obese and factors associated with being overweight or obese were estimated using univariate and multivariate logistic regression.

Results: At baseline, 755 participants (78 % women; median CD4 count 442/mm³, median baseline BMI 22 kg/m²) initiated ART. Among them, 19.7 % were overweight, and 7.2 % were obese at baseline. Factors associated with being overweight or obese were: female sex aOR 2.3 (95 % CI 1.4–3.7), age, aOR for 5 years 1.01 (95 % CI 1.0–1.2), high living conditions aOR 2.6 (95 % CI 1.5–4.4), High blood pressure aOR 4.3 (95 % CI 2.0–9.2), WHO stage 2 vs 1 aOR 0.7 (95 % CI 0.4–1.0) and Hemoglobin ≥95 g/dl aOR 3.0 (95 % CI 1.6–5.8). Among the 597 patients who attended the M24 visit, being overweight or obese increased from 20.4 to 24.8 % (p = 0.01) and 7.2 to 9.2 % (p = 0.03) respectively and factor associated with being overweight or obese was immunological response measured as an increase of CD4 cell count between M0–M24 (for +50 cells/mm³: aOR 1.01; 95 % CI 1.05–1.13, p = 0.01).

Conclusion: The weight categories overweight and obese are highly prevalent in HIV-infected persons with high CD4 cell counts at baseline, and increased over 24 months on ART in this Sub-Saharan African population.

Keywords: Obesity, HIV infection, Africa, Early ART

Background

The HIV epidemic in Sub-Saharan Africa—the region most affected by the epidemic—has been widely

documented; in 2014, this region alone accounted for 69 % of the 36.9 million people living with HIV in the world [1]. Weight loss has always been part of the natural history of HIV infection, and wasting syndrome is one of the disease severity classification criteria

used

*Correspondence: guehical@yahoo.fr

² Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC), 18 BP, 1125 Abidjan 18, Côte d'Ivoire

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

by the World Health Organization (WHO) [2] and the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [3]. Indeed, being underweight is a predictive factor for

morbidity and mortality among HIV-infected persons [4]. Although antiretroviral treatment (ART) decreases the risk of mortality, HIV patients on ART remain at higher risk of morbidity and mortality compared to the general population [5]. In high-income countries where ART has been widely available for the past 30 years, the metabolic and cardiovascular consequences of HIV and treatment are better understood. HIV infection, independent of being overweight and obese, is recognized as a cardiovascular risk factor [6]. HIV infection and their treatment also increase the risk of diabetes [7], myocardial infarction [8], and arterial hypertension [9, 10] compared to the general population, and these cardiovascular pathologies are responsible for 7–8 % of deaths according to mortality studies conducted in France in 2005 [11].

Moreover, being overweight and obese are themselves risk factors for cardiovascular morbidity and mortality [12], and they are also often associated with hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, type 2 diabetes and insulin resistance [13–15]. Being overweight also increases the risk of degenerative joint such as osteoarthritis [12]. Patients on ART experience an increase in body mass index (BMI), mainly in developed countries [16–19]. In contrast, being overweight and obese has been studied less extensively in Sub-Saharan Africa, and even less so within the HIV-infected population. WHO has issued warnings predicting the emergence of cardiovascular pathologies in resource-limited countries over the coming decades, especially due to the rise in risk factors such as being overweight and obese [20].

The recent 2010 and 2015 WHO guidelines [21–23] recommend earlier initiation of ART, but their impact in terms on being overweight and obese is unknown. We evaluated the benefits and risks of early ART (CD4 cell count below-

800 and no indication to start ART according to the WHO Guidelines before 2015) was conducted in Abidjan, Côte d'Ivoire [24]. In this analysis, we describe the distribution of BMI before ART initiation and progression after 24 months of ART, as well as factors associated with varying trends, through a nested sub-study in the Temprano trial (ANRS 12136).

Methods

Temprano trial design

Temprano is a multi-center randomized open-label trial to assess the benefits and risks of two interventions in HIV infected participants with high CD4 cell counts: early ART initiation and 6-month isoniazid preventive therapy (IPT). [23] The trial was launched in March 2008 in nine clinical centers in Abidjan, Côte d'Ivoire, and ended in December 2014. The trial protocol was approved by the institutional review board of the French Research Agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS,

Paris) and by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee. It has been registered on clinicaltrials.gov under the identifier NCT00495651.

The main trial inclusion criteria were: adults HIV-1 or dual HIV-1/2 infected signed informed consent; absence of ongoing active TB; CD4 count $\leq 800/\text{mm}^3$ and no indication to start ART immediately, according to the most recent WHO guidelines. Participants were randomized into one of four arms (i) immediate ART, (ii) deferred ART, (iii) immediate ART plus 6-month IPT, and (iv) deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consisted in starting ART at enrollment irrespective of patients' CD4 count and clinical stage. Deferred ART consisted in starting ART when WHO clinical and immunological criteria for ART initiation were met [12]. The trial enrolled 2076 patients, who were followed for 30 months. The main outcome was the occurrence of a new episode of severe morbidity, including AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, and any event leading to death.

Temprano trial procedures

At D0, a clinical examination including weight, height, waist size, blood pressure, and temperature was conducted, and chest radiography was prescribed. Data on socio-demographic characteristics, occupation, level of schooling, and use of tobacco and alcohol were collected using questionnaires. Blood samples were collected for analysis of blood cell count, CD4 cell count (True Count[®] technique, FACScan[®], Becton–Dickinson), serum transaminases, serum creatinine, serum glucose, total and LDL cholesterol, triglyceride, and plasma HIV-1 RNA (real-time PCR, TaqMan technology ABI Prism 7000, Applied Biosystems, detectability 100 copies/mL). The first-line regimen was preferably a fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate

(TDF) 300 mg and emtricitabine (FTC) 250 mg (Truvada[®], Gilead) plus efavirenz (EFV) 600 mg (Stocrin[®], MSD). Patients with contra-indications to efavirenz were given either Truvada[®] plus zidovudine 300 mg or Truvada[®] plus lopinavir/ritonavir 400/100 mg (Kaletra[®], Abbott). Patients were asked to return for scheduled trial visits at Day 8, M1, M2, M3, and every 3 months thereafter. Standardized questionnaires were used to record baseline and longitudinal data.

Weight was measured at each visit using the same scales and standardized procedures, with patients bare-foot. The scales were calibrated regularly. BMI was defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2) and classified according to the WHO as underweight ($<18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$), normal ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$), overweight ($25\text{--}29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$), and obesity ($30\text{--}39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) [25].

Participants

In this sub-study, we included all participants who initiated early ART prior to December 31, 2010. We assessed baseline characteristics according to BMI category and analyzed factors associated with being overweight or obese in univariate and multivariate analyses. We also assessed incidence of death, morbidity and loss to follow-up during the first 24 months. Severe morbidity was defined as any new AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, any event leading to death, and any adverse event of grade 3 or 4 on the ANRS scale (including cardiovascular, renal and neurologic events). We estimated the change in BMI between baseline and M24 in patients who survived, attended the M24 visit, and had available data. We therefore excluded the following patients: women who became pregnant, as well as patients who died, were lost to follow-up, or had missing data at the M24 visit.

Statistical methods

Fisher exact, Chi square, and McNemar tests were used to compare patients' baseline characteristics by BMI category. We describe changes in the prevalence of each BMI category (underweight, normal, overweight, obesity) at baseline and every 6 months until 24 months. We compare the characteristics of participants who attended the 24 months visits to those who didn't attend this visit in an univariable analysis.

We analyse the association between being overweight or obese at baseline and the following variables: sex, age, marital status, employers status, nationality, living conditions, WHO stage, BMI, tobacco use, alcohol use, hypertension, hyperglycemia, triglyceride, cholesterol, HIV viral load, haemoglobinemia and baseline CD4 cell count ($<350/\text{mm}^3$; $350\text{--}500/\text{mm}^3$; $>500/\text{mm}^3$). We did the same analysis restricted to women at baseline.

Cumulative incidences of being overweight or obese at 24 months were estimated with 95 %

confidence intervals among patients who were underweight or of normal weight at baseline. Logistic regression models were used to analyze the association between baseline and follow-up characteristics and being overweight or obese at months 24. We included the same variables than for the first analysis: and add follow up variables: type of ART

regimen (2 NRTI + PI or 2 NRTI + NNRTI), use of IPT, and changes in CD4 cell count and viral load between M0 and M24, virological success defined as undetectable viral load at month 24. Variables with a p value <0.25 in univariate analysis were included in multivariate analysis. The same analysis was performed restricted to women and to people with undetectable viral load at month 24.

Analyses were performed with SAS[®] software, version

9.2 (SAS institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Results

Baseline

Between March 2008 and December 2010, 1521 individuals infected with HIV-1 or HIV-1/2 were included in the Temprano trial. Among these, 755 (49.6 %) initiated ART immediately. Their baseline characteristics by BMI category are detailed in Table 1. Participants who attended the 24 month visit got the following antiretroviral regimen at enrollment: TDF-FTC-EFV: 443 (74 %), TDF-FTC-AZT: 59 (10 %), and TDF-FTC-LPV/r: 95 (16 %).

This distribution was similar across different BMI categories ($p = 0.13$).

Follow-up

At 24 months of follow-up, among the 755 participants who initiated ART, 13 (1.7 %) had died, 16 (2.1 %) were lost-to-follow up, 68 (9.0 %) women became pregnant, and 61 (6.7 %) patients were missing weight data at M24; thus, 597 (79.1 %) participants remained at M24. Of these 597 three quarters were women (75.0 %), their median age 36 years (Interquartile range [IQR] 31–44), and median BMI 22.5 kg/m² (IQR 20.2–25.3); their median CD4 cell count and viral load were 439 cells/mm³ (IQR 342–535) and 4.6 log₁₀/mL (IQR 3.9–5.2) respectively. Compared to the 158 participants who didn't attend the 24 months visit, participants who attended the 24 months visit were less often female (75 vs 90 % $p = 0.0001$), older (median age 37 years old (IQR 31–44) vs 31 years old (IQR 26–36) $p = 0.0001$), with a lower viral load [4.6 log₁₀/ml (IQR 3.9–5.2) vs 4.8 log₁₀/ml (IQR 4.1–5.5) $p = 0.01$].

Before ART initiation, hormonal contraception was prescribed for 33 (5.8 %) women. Occurrence of pregnancy during follow-up was also comparable across groups (underweight: $n = 6/58$, 10.3 %; normal weight: $n = 47/362$, 13.0 %; overweight: $n = 11/122$, 9.0 %; obese: $n = 4/49$, 8.2 %; $p = 0.54$).

Missing weight data at M24 was equally distributed across BMI categories. Cumulative incidences by baseline BMI category for loss

to follow-up, death, and severe morbidity are provided for the 597 participants in Table 2. Of the 13 who died, 11 (84.6 %) were women. The proportion of deaths at 24 months was higher in the underweight category (6.7 %) compared to all others ($p = 0.04$).

Figure 1 presents changes in BMI during the 24 months of follow up on ART. Median changes in BMI between M0 and M24 were 0.53 kg/m² (IQR –0.35, 1.62) among those who were initially underweight, 0.39 kg/m² (IQR –0.75, 1.77) among those with normal-weight patients, 0.42 kg/m² (IQR –1.11, 1.77) among those with overweight, and 0.37 kg/m² (IQR –1.64, 1.56) among those obese.

Table 1 Baseline characteristics of participants by baseline BMI, Temprano study, Abidjan, March 2008–December 2012 (N = 755)

Characteristics	AD	Total N = 755 (100 %)	Underweight N = 75 (10.0 %)	Normal N = 478 (63.3 %)	Overweight N = 149 (19.7 %)	Obese N = 53 (7.0 %)	P value
Women, n (%)	755	591 (78.3)	58 (77.3)	362 (75.7)	122 (82.0)	49 (92.4)	0.02
Age (years), median (IQR)	755	35 (29–42)	35 (29–44)	35 (29–42)	35 (30–43)	40 (33–46)	0.01
Electricity, n (%)	755	720 (95.4)	68 (90.7)	453 (94.8)	147 (98.7)	52 (98)	0.006
Refrigerator, n (%)	755	314 (41.6)	25 (33.3)	186 (39)	75 (50.3)	28 (52.8)	0.01
Running water, n (%)	755	628 (83.2)	57 (76)	391 (81.8)	134 (89.9)	46 (86.8)	0.03
Marital status, n (%)							0.01
Single	755	340 (45.0)	53 (33)	228 (47.7)	59 (39.6)	13 (24.5)	
Married	755	315 (41.7)	24 (32)	193 (40.4)	69 (46.3)	29 (54.7)	
Divorced	755	100 (13.3)	11 (14.7)	57 (12)	21 (14)	11 (20.7)	
Employed, n (%)	755	510 (67.6)	38 (50.7)	326 (68.2)	105 (70.5)	41 (77.4)	0.005
Smokers, n (%)	751	63 (8.4)	8 (10.6)	45 (9.5)	9 (6.1)	1 (1.9)	0.02
Alcohol use, n (%)	754						0.11
Never		457 (60.6)	55 (73.3)	279 (58.5)	91 (61.0)	32 (60.4)	
Any use		297 (39.4)	20 (26.7)	198 (41.5)	58 (39.0)	21 (39.6)	
Not every day		290 (38.5)	19 (25.3)	192 (40.2)	58 (39.0)	21 (39.6)	
At least once a day		7 (0.9)	1 (1.4)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
WHO stage n (%)	755						
1		483 (64.0)	36 (48)	298 (62.3)	107 (71.8)	42 (79.3)	10 ⁻⁴
2		190 (25.2)	27 (36)	119 (25.0)	33 (22.2)	11 (20.7)	
3		77 (10.2)	10 (13.3)	58 (12.1)	9 (6.0)	0 (0.0)	
4		5 (0.6)	2 (2.7)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
HTN, n (%)	755	37 (4.9)	1 (1.3)	14 (2.9)	10 (6.7)	12 (22.6)	10 ⁻⁴
BMI median (IQR)	755	22.3 (20–25.2)	17.6 (16.6–18.1)	21.5 (20.2–23.0)	26.5 (25.6–27.7)	31.8 (30.8–35.0)	
Reported weight loss, n (%)	755						0.004
Never		645 (85.4)	60 (80.0)	400 (83.7)	133 (89.3)	52 (98.0)	
<10 %		58 (7.7)	12 (16.0)	36 (7.5)	9 (6.0)	1 (2.0)	
>10 %		52 (6.9)	3 (4.0)	42 (8.8)	7 (4.7)	0 (0.0)	
CD4 (/mm ³), median (IQR)	755	442 (348–541)	446 (336–536)	439 (342–541)	440 (349–545)	481 (432–534)	0.37
CD4 count (/mm ³), n (%)							
≤350		201 (26.6)	19 (25.3)	134 (28.0)	40 (26.8)	8 (15.1)	0.62
350–500		300 (39.7)	31(41.3)	187 (39.1)	59 (39.6)	23 (43.4)	
>500		254 (33.7)	25 (33.4)	157 (32.9)	50 (33.6)	22 (41.5)	
Viral load (log), median (IQR)	754	4.7 (3.98–5.26)	4.84 (4.07–5.60)	4.72 (3.97–5.28)	4.67 (4.07–5.17)	4.44 (3.89–4.98)	0.11
Hemoglobin <95 g/dL, n (%)	754	101 (13.4)	19 (25.3)	69 (14.5)	12 (8.0)	1 (2.0)	10 ⁻⁴
Hyperglycemia, n (%)	752	4 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.40
LDL ^a >4.13 mmol/L, n (%)	755	93 (12.3)	8 (10.7)	53 (11.1)	18 (12.1)	14 (26.4)	0.01
HyperTG, n (%)	754	13 (1.7)	1 (1.3)	7 (1.5)	3 (2.0)	2 (3.8)	0.26
Abdominal obesity ^b , n (%)	755	128 (17.0)	0 (0.0)	26 (5.4)	57 (38.2)	45 (85.0)	10 ⁻⁴
Metabolic syndrome ^c , n (%)	755	47 (6.2)	0 (0)	11 (23.4)	16 (34)	20 (42.6)	10 ⁻⁴

Italic values are statistically significant

AD available data, N, n Number, % percentage, IQR interquartile range, P value comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison, BMI body mass index, underweight BMI <18.5 kg/m², Normal BMI 18.5–24.9 kg/m², Overweight BMI 25–29.9 kg/m², Obese BMI >30 kg/m², Smokers report smoking regularly and at least one pack of cigarettes daily, Employed report holding a job in the public, private, or informal sector, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HTN arterial hypertension (SBP ≥140 mmHg and DBP ≥90 mmHg), HyperTG hypertriglyceridemia (>2.3 mmol/L), Hyperglycemia blood glucose ≥7 mmol/L

^a LDL estimated with Friedwald formula: (Total Cholesterol)–(HDL Cholesterol)–(TG/5)

^b Abdominal obesity (>101 cm for men; >87 cm for women)

^c Metabolic syndrome: At least three of the five following criteria: hyperglycemia (≥7 mmol/L); low HDL (<1 mmol/L in men or <1.3 mmol/L in women); hypertriglyceridemia (>1.7 mmol/L); abdominal obesity (>101 cm for men; >87 cm for women) and HTN (SBP >140 mmHg or DBP >90 mmHg)

Table 2 Participants characteristics at 24 months of follow-up by baseline BMI, Temprano study, Abidjan, March 2008–December 2012 (N = 755)

	Baseline BMI				P value
	Underweight	Normal	Overweight	Obese	
	N = 75 (10.0 %)	N = 478 (63.3 %)	N = 149 (19.7 %)	N = 53 (7.0 %)	
Vital status at month 24 (N = 755)					
Loss to follow-up	0 (0.0)	12 (2.5)	3 (2.0)	1 (1.9)	0.67
Death	5 (6.7)	5 (1.1)	2 (1.3)	1 (1.9)	0.04
Morbidity*	7 (9.3)	26 (5.4)	5 (3.4)	3 (5.7)	0.19
Endpoints (N = 597)**					
At least one modification of ART***	14 (18.7)	81 (17.0)	21 (14.1)	5 (9.4)	0.42
ΔCD4 (M24-M0)	225 (101–333)	231 (111–393)	231 (121–375)	214 (93–384)	0.80
VL <300 cp/ml at M24	39 (73.6)	294 (82.6)	92 (80.7)	34 (87.2)	0.33
Hemoglobin <95 g/dL at M24	3 (5.8)	15 (4.3)	2 (1.8)	1 (2.5)	0.17

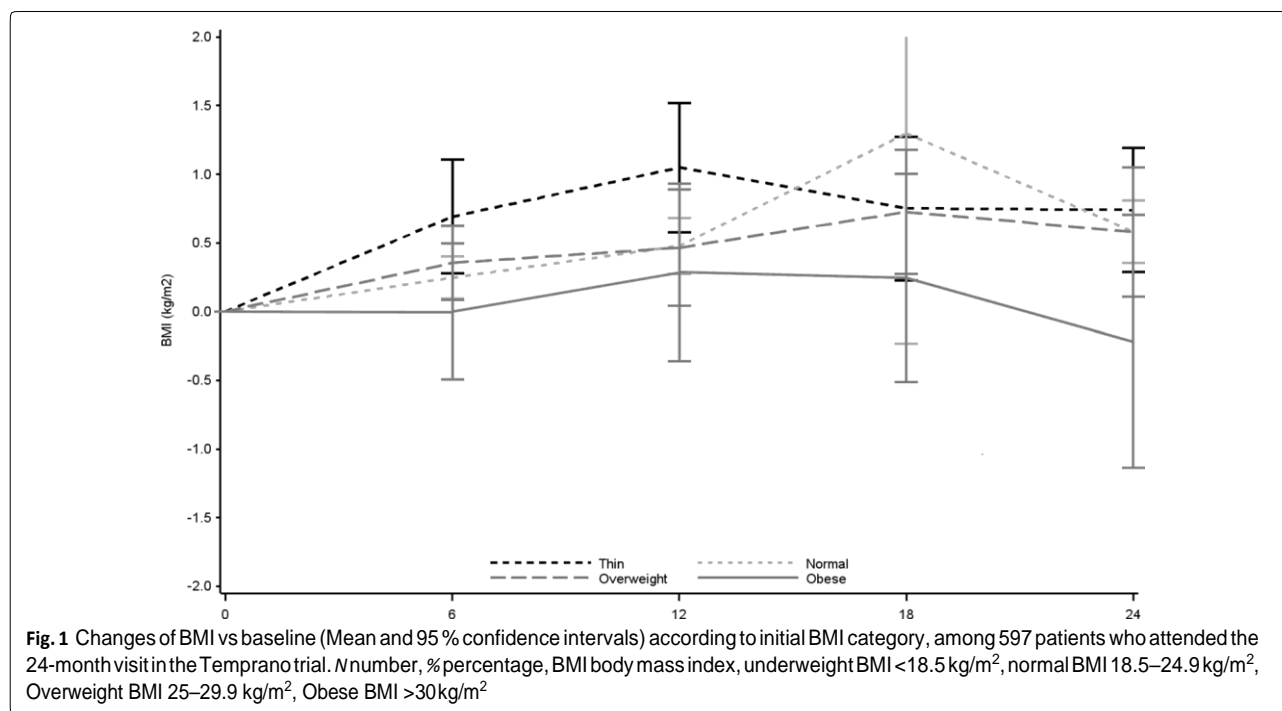
Italic value are statistically significant

N number, BMI body mass index, Underweight BMI <18.5 kg/m², Normal BMI 18.5–24.9 kg/m², Overweight BMI 25–29.9 kg/m², Obese BMI >30 kg/m², P value comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

* Morbidity: any WHO stage 3 or 4 clinical event or any adverse event of grade 3 or 4 on the ANRS scale

** Endpoints for the 597 patients who completed 24 months of antiretroviral treatment

*** ART: antiretroviral therapy



After 24 months of follow-up, 24/58 (41.4 %) of overweight, an equal number patients who were underweight at baseline switched to a higher BMI class, and 10/43 (23.2 %) of those who were obese at baseline lost weight and reached a lower category (Table 3). There were 19 (5.1 %) who were initially of normal weight and became underweight, while 59 (15.8 %) went from normal weight to being overweight or obese. Among those initially

(15.6 %) switched to the normal weight and obese BMI categories. In total, 149 (25.0 %) participants experienced a change in BMI category during follow-up. The proportion of obese and overweight persons increased significantly, from 7.2 to 9.2 % ($p = 0.03$), and from 20.4 to 24.8 % ($p = 0.01$) respectively, whereas the proportion of those with normal weight decreased from 62.6 to 57.1 % ($p = 0.002$).

Table 3 Changes in BMI category after 24 months of follow-up compared to initial BMI category, Temprano study, Abidjan, March 2008–December 2012 (N = 597)

BMI category after 24 months of ART (n = 597)					
	Under-weight	Normal	Overweight	Obese	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
obese were					
Initial BMI category					
Under-weight	34 (58.6)	24 (41.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (9.7)
Normal	19 (5.1)	296 (79.1)	56 (15.0)	3 (0.8)	374 (62.7)
Overweight	0 (0.0)	19 (15.6)	84 (68.8)	19 (15.6)	122 (20.4)
Obese	0 (0.0)	2 (4.7)	8 (18.6)	33 (76.7)	43 (7.2)
Total	53 (8.9)	341 (57.1)	148 (24.8)	55 (9.2)	597 (100.0)

N number, % percentage, BMI body mass index, Underweight BMI <18.5 kg/

² m, Normal BMI 18.5–24.9 kg/m², Overweight BMI 25–29.9 kg/m², Obese BMI >30 kg/m²

The prevalence of being overweight or obese increased significantly among the 448 women, from 30 % at baseline to 38 % at M24 ($p = 10^{-4}$), but remained unchanged

among the 149 men (20 to 22 %; $p = 0.46$). The proportion of women with abdominal obesity increased significantly, from 107 (24 %) to 135 (30 %) at M24 ($p = 0.002$). No men had abdominal obesity either at baseline or at M24.

Factors associated with being overweight or obese

Factors associated with being overweight or analyzed at baseline without ART, and at 24 months on

ART. In a multivariable analysis, factors associated with

being overweight or obese at baseline (N = 755) were: female sex, being older, best living conditions, WHO stage 1, high blood pressure and hemoglobin (Hb) >9.5 g/dL (Table 4). In a multivariable including only women (n = 591), there was a significant association between being overweight or obese and the following factors:

Higher living conditions (Moderate vs Bad aOR 1.9;

(95 % CI 1.0–3.5), High vs Bad aOR 2.7 (95 % CI 1.5–5.0);

$p = 0.003$) hypertension (aOR 9.0; (95 % CI 3.4–24.0) $p < 0.001$), Hemoglobin ≥ 9.5 g/dL [aOR 3.2; (95 % CI 1.6–6.2), $p = 0.0007$], (Appendix Table 5).

Table 4 Association between baseline characteristics and being overweight or obese in the Temprano trial, Abidjan, March 2008–December 2012 (N = 755)

Variables	Unit	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		OR	95 % CI	P value	aOR	95 % CI	P value
Sex	Women/men	1.74	1.13–2.68	<i>0.01</i>	2.33	1.46–3.72	<i>0.0004</i>
Age	/5 years	1.10	1.05–1.15	<i>0.03</i>	1.14	1.08–1.20	<i>0.006</i>
Employed	Yes/no	1.35	0.94–1.93	<i>0.09</i>	–	–	–
Nationality	Ivoirian/non-ivoirian	1.45	0.87–2.42	<i>0.15</i>	–	–	–
Marital status	Married/single	1.68	1.18–2.39	<i>0.007</i>	–	–	–
	Divorced/single	1.75	1.07–2.87		–	–	
Living conditions	Moderate vs bad	1.56	0.93–2.61	<i>0.001</i>	1.76	1.03–3.01	<i>0.001</i>
	Best vs bad	2.37	1.42–3.95		2.61	1.53–4.45	
Smoker	Yes/no	0.49	0.24–0.98	<i>0.03</i>	–	–	–
Alcohol use	Yes/no	0.98	0.70–1.36	<i>0.92</i>	–	–	–
WHO stage	2 vs 1	0.67	0.45–0.99	<i>0.0007</i>	0.71	0.47–1.07	<i>0.006</i>
	3 vs 1	0.27	0.13–0.56		0.32	0.15–0.68	
HBP ($\geq 140/90$ mmHg)	Yes/no	4.38	2.22–8.63	<i>0.0001</i>	4.36	2.06–9.20	<i>0.0001</i>
CD4 count	350–500 vs ≤ 350	1.19	0.79–1.81	<i>0.54</i>	–	–	–
	>500 vs ≤ 350 /mm ³	1.26	0.82–1.92		–	–	–
Viral load	/1 log	0.90	0.79–1.04	<i>0.16</i>	–	–	–
Hemoglobin ≥ 9.5 g/dL	Yes/no	2.75	1.50–5.05	<i>0.001</i>	3.09	1.63–5.86	<i>0.0005</i>
HyperTG	Yes/no	1.72	0.55–5.34	<i>0.34</i>	–	–	–
LDL >4.13 mmol/L	Yes/no	1.51	0.95–2.41	<i>0.07</i>	–	–	–
Hyperglycemia	Yes/no	0.91	0.09–8.82	<i>0.93</i>	–	–	–

Italic values are statistically significant

OR odds ratio, *aOR* adjusted odds ratio, *95 % CI* 95 % confidence interval, *TG* triglycerides, *LDL* low-density lipoprotein, *HBP* high blood pressure (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg), *HyperTG* Hypertriglyceridemia >2.3 mmol/L, *Hyperglycemia* blood glucose ≥ 7 mmol/L, Living condition is a composite variable that we created using the variables: water, electricity and fridge. The conditions were: *Bad* presence of only running water in the patient's home, *Moderate* presence of water and electricity, *Best* presence of water, electricity and fridge, *Pvalue* comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

In a multivariable analysis at 24 months, the only factor significantly associated with being overweight or obese among the 432 patients who were not overweight or obese at baseline were: immunological response as measured as an increase of CD4 cell count between M0 to M24 (for +50 cells/mm³: aOR 1.09; 95 % CI 1.02–1.17, $p = 0.01$).

(Appendix Table 6). The results was similar for the analysis restricted to the women ($N = 313$) (Appendix Table 7) and the analysis for the persons with undetectable viral load at 24 months ($N = 333$) (Appendix Table 8).

Discussion

The prevalence of being overweight or obese in our study population was 27 % at ART initiation and slightly higher (30 %) among women. The prevalence in women was similar that reported in the general population of women in Abidjan in 2010 (25.8 %) [26]. The percentage participants of overweight or obese increased significantly to 32 % after 24 months of ART (38 % among women). As noted previously, people who were already overweight were at greater risk of becoming obese [19]. People living with HIV typically present with low CD4 counts and low BMI when initiating ART [27–29]. This differs from our study population, which was selected to start early antiretroviral treatment with CD4 counts below 800/mm³ and no criteria for starting ART according to WHO guidelines (inclusion criteria in the trial) Previous studies have evoked racial origin as a risk factor for overweight and obesity [30], but living conditions, type of diet [31, 32], and economic and sociocultural factors have been shown to play an important role in the development of obesity [33, 34]. Moreover, our population is mainly urban, which implies a certain standard of living compared to rural populations, as well as a more sedentary life style [35] and we confirm the role of economic incomes as a role in being overweight or obese in our study.

The proportion of women in our study was very high (75 %), and they have been reported to be more likely at risk of being overweight or obese

[36]. Genetic and hormonal factors that may affect BMI may play a role in weight gain [37–40], but there are other factors such as previous pregnancy which we were unable to assess due to lack of data on past obstetric history of these women. Another explanation could have been use of oral contraceptive, but in our population study, only 5,3 % of women had an oral contraceptive (very close to the general population in Côte d'Ivoire [35]; and a recent review showed that hormonal contraceptive is not really proved to be a factor affecting weight gain [41].

In contrast to more immune-compromised populations [30], we did not observe any association between BMI and initial CD4 cell counts, which is unusual [16] probably due to the homogeneity of our study population. The

type of ART regimen was not associated with being or becoming overweight or obese, as it was in other studies with association with protease inhibitors [16, 19].

Among patients initiating early antiretroviral treatment, our study showed that there is a relationship between an increase in CD4 cell count between baseline and 24 months and becoming overweight or obese. Other studies have also noted an association between weight gain and baseline CD4 level [42]. Without ruling out other factors, we guess that this is due to immune reconstitution that prevents the occurrence of opportunistic infections which can alter the general condition of patients; the absence of opportunistic infections in turn promotes the general well-being of patients, including weight gain. But, the issue of whether weight gain promotes CD4 recovery (e.g., through the effects of adipokines such as leptin) or whether more robust CD4 recovery is a sign of a greater decline of uncontrolled HIV viremia which then leads to weight gain is an unresolved issue. Regardless of the factors underlying obesity, the prevalence in our population highlights its importance as a cardiovascular risk factor and should be addressed. In our study, at enrollment, there was a statistically significant association between being overweight or obese and other known cardiovascular risk factors such as age, [16], and hypertension [17, 39]. HIV infection in obese persons seems to mainly worsens cardiovascular parameters, and not metabolic [43]. However, being overweight or obese is an independent cardiovascular risk factor. Previous publications have highlighted the protective effect of being overweight compared to normal weight, but the risk of all-cause mortality is significantly higher with up to a three-fold risk among obese persons [44]. An increased risk of death from cardiovascular causes has been reported in patients who are overweight [45] and in those with abdominal obesity [46–49].

After 24 months of follow-up, low BMI was

associated with morbidity and mortality in our participants. The major cause of morbidity and mortality was infection, especially tuberculosis and invasive bacterial diseases, which occur at increasing rates with diminishing immunity [5]. Immune reconstitution during ART decreases the incidence of morbidity and mortality, but rates remain high in the first months of antiretroviral therapy [24, 50]. With the significant increase in becoming overweight or obese that was observed at only 24 months of ART, it can be postulated that after a few years, the risk of morbidity and mortality linked to becoming overweight or obese could increase. Prevention will increase awareness of this risk in a population where thinness is stigmatized as being associated with illness, and being overweight is admired not only as a criterion of beauty but also of social well-being [51, 52]. The risks associated with being overweight are thus rarely taken into account by patients and physicians.

The limitations of this study were as follows. We did not collect data on dietary habits or physical exercise, or obstetric as previously noted, important data on this outcome. As well, asking participants to fast before coming at hospital in case of sampling is an usual recommendation, but we have no proof that they were really fasting.

Conclusion

Antiretroviral drugs have improved the prognosis of people living with HIV and initiation of ART is recommended increasingly earlier to limit the risks of morbidity and mortality even at high CD4 counts [22]. However, our study shows that the risk of being overweight or obese is high in this population, especially in women. Notably women are the most HIV-vulnerable population in Sub-Saharan Africa, accounting for 58 % of all people living with HIV [1]. Being overweight or obese should be taken into account in prevention policies in the years to come, both in persons living with HIV as well as in the general population.

Presented in part at the 7e Conférence Francophone VIH/ SIDA, Montpellier, 27–30 April 2014, Abstract N°S025.2.

Authors' contributions

GC and DC wrote the article. GD and GC performed the statistical analysis. AX, ES, DC and MR were involved in the design of the Temprano Study. OE, BA, MR, KS, AH, N JB, MKG, LJ collected the data. ED and DN helped for the writing and translation of the article. All the authors contributed to redaction of the article. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Programme PACCI, ANRS research Site, Abidjan, Côte d'Ivoire. ² Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC), 18 BP, 1125 Abidjan 18, Côte d'Ivoire. ³ Inserm U 1219, Bordeaux University, Bordeaux, France. ⁴ ISPED, Bordeaux University, Bordeaux, France. ⁵ Centre de Recherche et Diagnostic sur le SIDA, (Cedres) CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire. ⁶ Department of Infectious Diseases, Treichville Hospital, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Acknowledgements

We thank Merck Sharp and Dohme for their donation of Stocrin®, and Gilead Sciences for their donation of Truvada®.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Appendix

See Tables 5, 6, 7 and 8.

Table 5 Association between baseline characteristics and being overweight or obese at baseline in the Temprano trial, Abidjan, March 2008–December 2012: results of univariate and multivariate analyses, restricted to women (N = 591)

Variables	Unit	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95 % CI	P value	aOR	95 % CI	P value
Age	/5 years	1.01	0.99–1.03	0.14	–	–	–
Employed	Yes/no	1.45	0.99–2.12	0.05	–	–	–
Nationality	Ivoirian/non-ivoirian	1.33	0.75–2.36	0.32	–	–	–
Marital status	Married/single	1.64	1.10–2.42	0.03	–	–	–
	Divorced/single	1.47	0.87–2.46		–	–	
Living conditions	Moderate vs bad	1.74	0.98–3.11	0.002	1.91	1.04–3.51	0.003
	Best vs bad	2.61	1.47–4.65		2.74	1.50–5.01	
Smoker	Yes/no	1.65	0.46–5.94	0.43	–	–	–
Alcohol use	Yes/no	1.09	0.75–1.58	0.63	–	–	–
Contraceptive	Yes/no	0.93	0.46–1.86	0.86	–	–	–
WHO stage	2 vs 1	0.69	0.45–1.06	0.007	0.76	0.49–1.20	0.03
	3 vs 1	0.32	0.14–0.70		0.37	0.17–0.82	
HBP(≥140/90 mmHg)	Yes/no	8.62	3.38–22.00	0.0001	9.06	3.42–24.02	0.0001
CD4 count	350–500 vs ≤350	1.17	0.74–1.85	0.41	–	–	–
	>500 vs ≤350/mm ³	1.37	0.85–2.20		–	–	–
Viral load	/1 log ₁₀ copies/ml	0.90	0.77–1.04	0.16	–	–	–
Hemoglobin ≥95 g/dL	Yes/no	3.12	1.65–5.90	0.0004	3.20	1.63–6.28	0.0007
HyperTG	Yes/no	3.32	0.73–15.00	0.11	–	–	–
LDL >4.13 mmol/L	Yes/no	1.67	1.00–2.79	0.04	–	–	–
Hyperglycemia	Yes/no	1.22	0.11–13.64	0.86	–	–	–

Italic values are statistically significant

OR odds ratio, aOR adjusted odds ratio, 95 % CI 95 % confidence interval, TG triglycerides, LDL low-density lipoprotein, HBP high blood pressure (systolic blood pressure ≥140 mmHg and diastolic blood pressure ≥90 mmHg), HyperTG hypertriglyceridemia >2.3 mmol/L, hyperglycemia Blood glucose ≥7 mmol/L, IPT isoniazid preventive therapy, ART antiretroviral therapy, P value comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

Living condition is a composite variable that we created using the variables: water, electricity and fridge. The conditions were: *Bad* presence of only running water in the patient's home, *Moderate* presence of water and electricity, *Best* presence of water, electricity and fridge

Table 6 Association between baseline and follow up characteristics with being overweight or obese at 24 months for non obese or overweight participants at baseline, in the Temprano trial, Abidjan, March 2008–December 2012: results of univariate and multivariate analysis (N = 432)

Variables	Unit	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95 % CI	P value	aOR	95 % CI	P value
Sex	Women/men	1.92	0.93–3.94	<i>0.07</i>	1.53	0.65–3.58	0.32
Age	/1 year	1.01	0.98–1.04	0.29	–	–	–
Employed	Yes/no	1.52	0.81–2.84	<i>0.18</i>	1.72	0.88–3.38	0.11
Nationality	Ivoirian/non-ivoirian	1.40	0.55–3.54	0.47	–	–	–
Marital status	Married/single	1.28	0.69–2.38	0.31	–	–	–
	Divorced/single	1.84	0.83–4.06		–	–	
Living conditions	Moderate vs bad	1.33	0.57–3.08	0.64	–	–	–
	Best vs bad	1.50	0.63–3.52		–	–	
Smoker	Yes/no	0.43	0.13–1.45	<i>0.17</i>	0.52	0.13–1.98	0.34
Alcohol use	Yes/no	0.65	0.36–1.19	<i>0.17</i>	0.71	0.37–1.36	0.31
WHO stage	2 vs 1	1.15	0.61–2.15	0.35	–	–	–
	3 vs 1	0.50	0.17–1.47		–	–	
Viral load at baseline	/1 log ₁₀ copies/ml	1.35	1.01–1.79	<i>0.03</i>	1.25	0.92–1.69	0.14
ΔCD4	/50 CD4/mm ³	1.11	1.04–1.18	<i>0.001</i>	1.09	1.02–1.17	<i>0.01</i>
Hemoglobin ≥95 g/dL	Yes/no	0.59	0.30–1.17	<i>0.13</i>	0.67	0.32–1.42	0.30
IPT	Yes/no	0.95	0.54–1.67	<i>0.88</i>	–	–	–
ART regimen	INNRTI vs PI	1.28	0.55–2.96	<i>0.56</i>	–	–	–

Italic values are statistically significant

OR odds ratio, aOR adjusted odds ratio, 95 % CI 95 % confidence interval, TG triglycerides, LDL low-density lipoprotein, HBP high blood pressure (systolic blood pressure ≥140 mmHg and diastolic blood pressure ≥90 mmHg), HyperTG hypertriglyceridemia >2.3 mmol/L, hyperglycemia Blood glucose ≥7 mmol/L, IPT isoniazid preventive therapy, ART antiretroviral therapy, P value comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

Living condition is a composite variable that we created using the variables: water, electricity and fridge. The conditions were: *Bad* presence of only running water in the patient's home, *Moderate* presence of water and electricity, *Best* presence of water, electricity and fridge

Table 7 Association between baseline and follow up characteristics with being overweight or obesity at 24 months for non obese or overweight women at baseline, in the Temprano trial, Abidjan, March 2008–December 2012: results of univariate and multivariate analysis, (N = 313)

Variables	Unit	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95 % CI	P value	aOR	95 % CI	P value
Age	/1 year	1.01	0.98–1.05	<i>0.24</i>	1.01	0.98–1.05	0.36
Employed	Yes/no	1.68	0.86–3.30	<i>0.12</i>	1.75	0.86–3.59	0.12
Nationality	Ivoirian/non-ivoirian	1.80	0.68–4.75	<i>0.23</i>	1.76	0.64–4.85	0.27
Marital status	Married/single	1.23	0.60–2.51	0.37	–	–	–
	Divorced/single	1.78	0.79–4.01		–	–	
Living conditions	Moderate vs bad	1.38	0.55–3.43	<i>0.77</i>	–	–	–
	Best vs bad	1.31	0.51–3.38		–	–	
Smoker	Yes/no	1.12	0.12–9.86	0.91	–	–	–
Alcohol use	Yes/no	0.61	0.30–1.24	<i>0.17</i>	0.59	0.27–1.27	0.17
WHO stage	2 vs 1	1.02	0.50–2.08	0.29	–	–	–
	3 vs 1	0.31	0.07–1.38		–	–	
ΔCD4	/50 CD4/mm ³	1.09	1.02–1.17	<i>0.01</i>	1.09	1.01–1.17	<i>0.03</i>
Viral load at baseline	/1 log ₁₀ copies/ml	0.90	0.79–1.04	<i>0.16</i>	1.25	0.90–1.75	0.18
Hemoglobin ≥95 g/dL	Yes/no	0.57	0.28–1.17	0.43	0.62	0.29–1.35	0.23
Virologic success at M24	Yes/no	1.44	0.57–3.61	0.43	–	–	–
IPT	Yes/no	0.95	0.54–1.67	0.88	–	–	–
ART regimen	INNRTI vs PI	1.28	0.55–2.96	0.56	–	–	–

Italic values are statistically significant

OR odds ratio, aOR adjusted odds ratio, 95 % CI 95 % confidence interval, TG triglycerides, LDL low-density lipoprotein, HBP high blood pressure (systolic blood pressure ≥140 mmHg and diastolic blood pressure ≥90 mmHg), HyperTG hypertriglyceridemia >2.3 mmol/L, hyperglycemia Blood glucose ≥7 mmol/L, IPT isoniazid preventive therapy, ART antiretroviral therapy, Pvalue comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

Living condition is a composite variable that we created using the variables: water, electricity and fridge. The conditions were: *Bad* presence of only running water in the patient's home, *Moderate* presence of water and electricity, *Best* presence of water, electricity and fridge

Table 8 Association between participants characteristics (not overweight and obesity at baseline) and overweight and obesity at 24 months in the Temprano trial, Abidjan, March 2008–December 2012: sensibility analysis in patients with undetectable viral load at M24 (N = 333)

Variables	Unit	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95 % CI	P value	aOR	95 % CI	P value
Sex	Women/men	1.86	0.83–4.17	<i>0.12</i>	1.21	0.48–3.07	0.67
Age	/1 year	1.02	0.99–1.06	<i>0.13</i>	1.02	0.99–1.06	0.11
Employed	Yes/no	1.33	0.66–2.70	0.41	–	–	–
Nationality	Ivoirian/non-ivoirian	1.20	0.39–3.68	0.74	–	–	–
Marital status	Married/single	1.30	0.64–2.62	0.25	–	–	–
	Divorced/single	2.07	0.87–4.90		–	–	
Living conditions	Moderate vs bad	1.12	0.42–2.99	0.57	–	–	–
	Best vs bad	1.52	0.57–4.01		–	–	
Smoker	Yes/no	0.40	0.09–1.74	0.22	0.40	0.08–1.99	0.26
Alcohol use	Yes/no	0.63	0.32–1.22	<i>0.17</i>	0.70	0.34–1.40	0.31
WHO stage	2 vs 1	1.14	0.56–2.31	0.47	–	–	–
	3 vs 1	0.50	0.14–1.74		–	–	
ΔCD4	/50 CD4/mm ³	1.11	1.03–1.19	<i>0.005</i>	1.12	1.04–1.21	<i>0.003</i>
Hemoglobin ≥95 g/dL	Yes/no	0.44	0.21–0.93	<i>0.03</i>	0.46	0.20–1.01	0.05
IPT	Yes/no	0.98	0.52–1.84	<i>0.96</i>	–	–	–
ART regimen	INNRTI vs PI	1.25	0.46–3.36	<i>0.65</i>	–	–	–

Italic values are statistically significant

OR odds ratio, aOR adjusted odds ratio, 95 % CI 95 % confidence interval, TG triglycerides, LDL low-density lipoprotein, HBP high blood pressure (systolic blood pressure ≥140 mmHg and diastolic blood pressure ≥90 mmHg), HyperTG hypertriglyceridemia >2.3 mmol/L, hyperglycemia Blood glucose ≥7 mmol/L, IPT isoniazid preventive therapy, ART antiretroviral therapy, P value comparisons are made using the chi square or fisher test to compare proportions or then the Wilcoxon test for median comparison

Living condition is a composite variable that we created using the variables: water, electricity and fridge. The conditions were: *Bad* presence of only running water in the patient's home, *Moderate* presence of water and electricity, *Best* presence of water, electricity and fridge

Received: 14 October 2015 Accepted: 4 February 2016

Published online: 25 February 2016

References

- UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2014. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf Accessed 18 Aug 2015.
- WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children, 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/> Accessed 18 Aug 2015.
- Prevention. CfDca. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992;41:1–19.
- Moss ARBP. Natural History of HIV infection. AIDS. 1989;3:55–61.
- Mupere E, Malone L, Zalwango S, Chiunda A, Okwera A, Parraga I, et al. Lean tissue mass wasting is associated with increased risk of mortality among women with pulmonary tuberculosis in urban Uganda. Ann Epidemiol. 2012;22:466–73.
- El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4 + count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006;355:2283–96.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Diabetes Care. 2008;31:1224–9.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS. 2010;24:1228–30.
- Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. J Hypertens. 2003;21:1377–82.
- Wilson SL, Scullard G, Fidler SJ, Weber R, Poulter NR. Effects of HIV status and antiretroviral therapy on blood pressure. HIV Med. 2009;6:388–94.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48:590–8.
- WHO. Global Health Observatory (GHO): Obesity 2008. World Health Organisation 2013 http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/ Accessed 19 Aug 2015.
- Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep. 2002;4:448–53.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:968–76.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898–918.
- Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic. PLoS ONE. 2010;5:e10106.

17. Crum-Cianflone N, Tejedor R, Medina S, Barahona I, Ganesan A. Obesity among patients with HIV: the latest epidemic. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:925–30.
18. Crum-Cianflone NF, Roediger M, Eberly LE, Vyas K, Landrum ML, Ganesan A, et al. Obesity among HIV-infected persons: impact of weight on CD4 cell count. *AIDS*. 2010;24:1069–72.
19. Taylor BS, Liang Y, Garduno LS, Walter EA, Gerardi M, Anstead GM, et al. High Risk of Obesity and Weight Gain for HIV-Infected Uninsured Minorities. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e33–40.
20. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
21. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. 2010, <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>, Accessed 18 Aug 2015.
22. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/> 18 Aug 2015.
23. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Silverberg MJ, Brown TT, et al. Body mass index and early CD4 T-cell recovery among adults initiating antiretroviral therapy in North America, 1998–2010. *HIV Med*. 2015;16:572–7.
24. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007;21:2483–91.
25. WHO. BMI classification. Global database on Body Mass Index; 2004. http://www.apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed 18 Aug 2015.
26. Sida Mdsedllcl. Rapport de l'enquête nutritionnelle basée sur la méthodologie SMART; 2010. <http://www.ivoirycoast.humanitarianresponse.info/LinkClick.aspx?fileticket=dbzs1l-U4ps%3D&tabid=79&mid=677&language=en-US>. Accessed May 30 2014.
27. Bashi J, Balestre E, Messou E, Maiga M, Coffie PA, Zannou DM, et al. Time trends in demographic and clinical characteristics of adult patients on HAART initiation in West Africa. *Med Mal Infect*. 2010;40:449–55.
28. Keiser O, Anastos K, Schechter M, Balestre E, Myer L, Bouille A, et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*. 2008;13:870–9.
29. Nash D, Katyal M, Brinkhof MW, Keiser O, May M, Hughes R, et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2008;22:2291–302.
30. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:557–61.
31. Duran AC, Almeida LB, Segurado AA, Jaime PC. Diet quality of persons living with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21:346–50.
32. Hendricks KM, Willis K, Houser R, Jones CY. Obesity in HIV-infection: dietary correlates. *J Am Coll Nutr*. 2006;25:321–31.
33. Vernay M, Malon A, Oleko A, Salanave B, Roudier C, Szego E, et al. Association of socioeconomic status with overall overweight and central obesity in men and women: the French Nutrition and Health Survey 2006. *BMC Public Health*. 2009;9:215.
34. Ziraba AK, Fotso JC, Ochako R. Overweight and obesity in urban Africa: a problem of the rich or the poor? *BMC Public Health*. 2009;9:465.
35. Institut National de la Statistique (INS) eII. Enquête démographique et de santé et à indicateurs multiples de Côte d'Ivoire 2011–2012. <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR272/FR272.pdf>. Accessed 18 May 2014.
36. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;53:952–60.
37. Bouchard C. Genetics of obesity in humans: current issues. *Ciba Found Symp*. 1996;201:108–15.
38. Bouchard C. The causes of obesity: advances in molecular biology but stagnation on the genetic front. *Diabetologia*. 1996;39:1532–3.
39. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev*. 1993;14:72–93.
40. Perusse L, Chagnon YC, Dionne FT, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1996 update. *Obes Res*. 1997;5:49–61.
41. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003987.
42. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1852–9.
43. Koethe JR, Grome H, Jenkins CA, Kalams SA, Sterling TR. The metabolic and cardiovascular consequences of obesity in persons with HIV on long-term antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;30:83–91.
44. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71–82.
45. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097–105.
46. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961–9.
47. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640–9.
48. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117:1658–67.
49. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:743–9.
50. Gabillard D, Lewden C, Ndoye I, Moh R, Segéral O, Tonwe-Gold B, et al. Mortality, AIDS-morbidity, and loss to follow-up by current CD4 cell count among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in Africa and Asia: data from the ANRS 12222 collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:555–61.
51. Faber M, Kruger HS. Dietary intake, perceptions regarding body weight, and attitudes toward weight control of normal weight, overweight, and obese Black females in a rural village in South Africa. *Ethn Dis*. 2005;15:238–45.
52. Kiawi E, Edwards R, Shu J, Unwin N, Kamadjeu R, Mbanya JC. Knowledge, attitudes, and behavior relating to diabetes and its main risk factors among urban residents in Cameroon: a qualitative survey. *Ethn Dis*. 2006;16:503–9.

5. Score prédictifs

5.1. Histoire des scores

Nous avons développé plus haut la genèse du score de Framingham et les apports de ces grandes cohortes dans la définition des facteurs de risque. Cependant les difficultés liées à la transportabilité des équations de Framingham (sous ou surestimation), ont suscité chez les chercheurs de plusieurs pays le développement d'équations de prédiction de risque prenant en compte les profils épidémiologiques propres à leur pays, ou de certaines populations, que ce soit par sexe ou bien chez des personnes particulièrement à risque de maladies cardiovasculaires.

Ainsi, différentes revues de la littérature ont dénombré entre 102 et 363 modèles de prédiction du risque cardiovasculaire majoritairement développés en Europe (334).

Parmi ceux-ci, les plus connus sont :

- Le projet SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) qui a mis en commun les données provenant de 12 pays européens. Les inclusions ont débuté en 1960 et recruté 205 178 personnes. SCORE prédit la survenue d'événements cardiovasculaires mortels. Le choix de cette issue était dû en partie à des données incomplètes sur les événements cardiovasculaires non mortels (335).
- Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM): les inclusions dans cette étude ont débuté en 1979 et ont pris fin en 1985. Elle a inclus au total 5389 hommes âgés entre 35 et 65 ans (336).
- En 2007, deux scores PROCAM ont été publiés incluant cette fois aussi bien les hommes que les femmes. Un score de prédiction du risque coronarien qui avait inclus 18460 hommes et 8515 femmes. Un score de prédiction d'AVC qui a inclus 5905 hommes et 2225 femmes (337).
- L'étude CUORE a inclus 6865 hommes italiens entre 1982 et 1996 (338).
- Score ASSIGN est une étude écossaise qui a inclus 6540 hommes and 6757 femmes âgés de 30 à 74 ans entre 1984 et 1987. Cette étude a pris en compte parmi ces facteurs de risque un score de privation sociale (22)
- Les scores QRISK (QRISK1 et QRISK2) ont été élaborés à partir de la base de données QRESEARCH au Royaume Uni. Il s'agit d'une base de données provenant de patients vus en consultations générales entre 1993 et 2008. Le score QRISK1 a été développé sur une base de données incluant 1.28 millions de patients. Ce score avait inclus parmi les facteurs de risque le rapport cholestérol total/HDL et un indice de score de privation sociale par zone (339) QRISK2 a inclus 2.29 millions de personnes et a ajouté aux variables l'histoire médicale de maladies chroniques et des groupes ethniques

dont les noirs d'Afrique au nombre de 11595 (340). Compte tenu des données manquantes, une imputation était nécessaire pour la réalisation du score.

- Le score de risque Reynolds a été développé à partir d'une cohorte nationale de femmes âgées de 45 ans et plus, sans cancer ni maladies cardiovasculaires (341). Ce score a inclus les nouveaux biomarqueurs (C-réactive protéine ultrasensible (CRP-us), l'hémoglobine glyquée HbA1c). Un score de risque Reynolds a été développé pour les hommes non diabétiques à l'aide de la cohorte Physicians Health Study II (342). Le taux d'hémoglobine A1C a été retiré de l'équation de risque.

Des scores de risque spécifiques à certaines maladies ont été développés : par exemple

- chez les patients atteints de diabète. La cohorte de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) a aidé à l'élaboration de modèles de prédiction de risque de survenue de coronaropathies en 2001 ou d'AVC en 2002 chez les diabétiques (343, 344). En 2004, un modèle de risque est développé à partir de la base de données de la cohorte DECODE composée de 16506 hommes et de 8907 femmes provenant de 14 études européennes. Ce modèle a incorporé la tolérance au glucose et la glycémie à jeun (345).
- Chez les patients atteints d'Insuffisance rénale, des études pour développer un modèle de risque cardiovasculaire chez les patients ayant une insuffisance rénale sont en cours (346, 347).
- Chez les personnes ayant une fibrillation auriculaire, le score CHADS2 a été développé pour prédire le risque d'AVC chez les patients ayant une fibrillation auriculaire à l'issue d'un essai multicentrique ayant inclus 2580 participants avec une fibrillation auriculaire non valvulaire et qui étaient sous aspirine (348).

5.2. Intérêt des scores :

L'intérêt de ces scores, outre leur intérêt de surveillance épidémiologique du risque, est donc de prédire le risque de maladies cardiovasculaires, mais surtout de pouvoir évaluer l'évolution de ce risque en fonction des différentes stratégies de prévention qui sont proposées aux patients. La prévention des maladies cardiovasculaires est une priorité en médecine de premier recours.

Les scores de stratification du risque cardiovasculaire individuel, sont faciles à utiliser en pratique clinique. En effet, ces scores de prédiction du risque cardiovasculaire permettent aux praticiens d'identifier avec précision les personnes à risque. En dehors de ces scores, des études ont montré que les personnels de santé surestimaient ou sous-estimaient le risque (349-351).

En France, Bruckert et al ont mené une étude, dont le but était de comparer le risque évalué par les médecins généralistes chez les patients de plus de 50 ans, en s'appuyant sur les moyens à leur disposition (recommandation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et autres moyens telle l'ultrasonographie des carotides), au risque recalculé par les échelles de risque (Framingham et SCORE). 619 médecins généralistes ont estimé le risque cardiovasculaire chez 11241 patients sans antécédent personnel de maladie cardiovasculaire (352). L'évaluation du risque cardiovasculaire a été sous-estimée parmi ces patients. En effet, chez ces 11241 patients, le risque cardiovasculaire avait été sous-estimé par les médecins chez 72 % des patients évalués à haut risque selon l'échelle de Framingham et 77 % de ceux évalués à haut risque selon SCORE. Le test de Kappa pondéré a confirmé cette discordance entre l'évaluation du risque cardiovasculaire par les médecins généralistes et les scores de Framingham (K= 0.21; IC_{90%} 0.20-0.23) et de SCORE (K= 0.19; IC_{90%} 0.18-0.21).

Ces fonctions de risque améliorent la communication médecin-malade sur la perception du risque, établissent un langage commun du risque pour les professionnels de la santé.

Les scores de risque cardiovasculaire permettent la prise en compte de la nature multifactorielle des maladies cardiovasculaires. Rappelons que l'étude Interheart avait souligné la nécessité de réfléchir en termes de risque cardiovasculaire absolu et non par simple addition des facteurs de risque (138). Cette compréhension de la nature multifactorielle du risque, permet la flexibilité dans la gestion du risque, car si un niveau idéal de facteur de risque ne peut pas être atteint, le risque total peut encore être réduit en réduisant d'autres facteurs de risque.

Les scores de risque cardiovasculaire permettent de prescrire un traitement prophylactique à base d'hypolipémiant ou d'aspirine selon des recommandations, de déterminer quelles sont les valeurs cibles de lipides à atteindre selon le risque estimé. En fait, l'évaluation du risque cardiovasculaire est une aide pratique à la décision. (353)

Enfin la prise en charge des personnes selon leur niveau de risque cardiovasculaire a un meilleur rapport coût-efficacité (354). L'étude de Mitchell et al a montré que le prix des statines est le principal déterminant du rapport coût-efficacité au sein d'un groupe à risque donné. Cette étude a confirmé que le rapport coût-efficacité des statines augmente avec le niveau de risque de la population (355).

L'OMS s'est appuyée sur la stratification du risque cardiovasculaire global pour faire des recommandations pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (356) ; mais également plusieurs groupes d'experts à travers le monde Europe, Nouvelle-Zélande ont fait des recommandations basées sur cette évaluation du risque cardiovasculaire (353, 357, 358).

5.3. Score chez les patients VIH

L'augmentation du risque de maladies cardiovasculaire dans les populations VIH a conduit certaines équipes à chercher à adapter la capacité à prédire avec précision leur risque de survenue. Le résumé des travaux des experts de l'American Heart Association est rapporté dans deux articles par Grinspoon (298) et Schambelan (359). Les algorithmes traditionnels de prédiction du risque cardiovasculaire développés dans les populations non-infectées par le VIH ne pouvaient pas prédire avec précision le risque pour les patients infectés par le VIH en raison de différences possibles dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires dans la population VIH et en particulier à cause de caractéristiques démographiques et cliniques différentes des personnes infectés par le VIH (11, 360). Pour être applicable aux populations infectées par le VIH, un recalibrage était nécessaire pour ajuster les sous-estimations ou surestimations comme cela l'a été avec les hommes hispaniques ou japonais américains et chez les femmes amérindiennes (361) ou comme dans les populations défavorisées, où la prévalence des maladies cardiovasculaires est élevée et la prédiction des événements cardiovasculaires le plus souvent sous-estimée (362).

En outre, des facteurs uniquement liés à l'infection par le VIH peuvent influencer sur la performance d'un outil standard de prédiction du risque (362). Il s'agit essentiellement des régimes de traitement antirétroviraux dont nous avons vu les risques spécifiques plus haut, la présence plus forte des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, et les contributions potentielles au risque cardiovasculaire des paramètres inflammatoires et immunologiques. Dans ce sens, les premières enquêtes de risque de maladie cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH ont utilisé les données de Framingham et les fonctions de Framingham existantes directement pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires. Deux études cas-témoins(363, 364), dans lesquelles des patients infectés par le VIH (cas) ont été appariés aux participants de Framingham (témoins), ont démontré que (i) la redistribution des graisses (augmentation de la circonférence de la taille et / ou la réduction du tour de hanche et des extrémités) au VIH était associée à des facteurs de risque métaboliques élevés; (ii) le score de risque de Framingham (360) était élevé chez les patients infectés par le VIH avec une redistribution des graisses; (iii) les témoins appariés sur la base de l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, et du tour de taille et de hanche étaient au même risque; et (iv) des sujets infectés par le VIH sans redistribution des graisses n'avaient pas un risque élevé de maladie coronarienne.

D'autres études ont cherché à évaluer le degré de corrélation entre les équations de Framingham, SCORE, et PROCAM chez les patients infectés par le VIH. Ces études faites en Espagne (365), au Brésil (366, 367) ou en Thaïlande (368) ont montré des concordances plus ou moins bonnes entre les scores. L'utilité de la comparaison des fonctions de risque sur la base du degré d'accord est discutable dans ces études transversales. La comparaison devrait au mieux se faire sur la base du rapport d'événements observés /événements prédits dans une cohorte, ce qui permettrait de recalibrer ces fonctions de risque et leur permettre de prédire le risque réel.

Bien qu'il y ait une concordance relativement bonne entre les outils de prédiction du risque pour les patients infectés par le VIH, il est clair que ces outils classiques ne peuvent prédire avec précision le risque cardiovasculaire. L'équation de risque de Framingham (369) a été appliquée à la cohorte observationnelle DAD (plus de 23 000 patients séropositifs) pour comparer des événements observés aux événements prédits sur la base de la durée de la thérapie antirétrovirale (370). Plusieurs méthodes ont été utilisées pour comparer les taux d'événements: les prévisions ont été extrapolées pour fournir des estimations de risque à 10 ans; des co-variables manquantes ont été imputées (en particulier absence de données sur la taille du ventricule gauche et les patients présentant des maladies cardiovasculaires prévalentes ont été inclus, mais considérés comme à risque déjà augmenté). Pour les patients recevant un traitement antirétroviral, le nombre d'infarctus aigus du myocarde observés était plus élevé que le nombre prédit, mais chez les patients ne recevant pas de traitement antirétroviral, le nombre d'infarctus aigus du myocarde observé était plus faible que le nombre prédit, 126 IDM événement prédit contre 626 coronaropathies (369). D'Agostino (371) faisait remarquer que les limites des intervalles de confiance se chevauchaient, ce qui pourrait suggérer que l'équation de Framingham n'a pas significativement sous prédit les événements chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Cependant, l'équation de Framingham ou plus généralement les équations classiques de prédiction de risque sont-elles à même de vraiment prédire des événements cardiovasculaires dans la population infectée par le VIH ?

À la lumière de ces données incertaines sur l'utilité de la prédiction du risque cardiovasculaire à l'aide des outils traditionnels pour prédire avec précision le risque pour les patients infectés par le VIH, un groupe de chercheurs a développé des modèles de prédiction des risques cardiovasculaires adaptés aux populations infectées par le VIH. Sur la base de 5 cohortes d'hommes non infectés par le VIH (British Regional Heart Study, Caerphilly and Speedwell Studies, Framingham Offspring Study, Whitehall II), des chercheurs ont développé un modèle pronostic pour la maladie coronarienne adapté aux variations des facteurs de risque généralement observée chez les patients débutant un traitement antirétroviral (372). Le modèle comprenait des variables, telles que l'indice de masse corporelle et de la glycémie à jeun, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, qui sont fréquemment observés chez les patients infectés par le VIH. Les ratios de risque pour le modèle, cependant, ont été dérivés des hommes non infectés par le VIH et extrapolés aux patients infectés par le VIH. En outre, le modèle pronostic était limité à des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels et ne comprenait pas des facteurs spécifiques à l'infection par le VIH, y compris les marqueurs de l'inflammation et de redistribution des graisses, qui sont de plus en plus reconnus pour jouer un rôle central dans les maladies cardiovasculaires associées au VIH.

Le groupe d'étude DAD a franchi une étape supplémentaire en vue d'aborder la question de la prédiction du risque spécifique au VIH en développant une équation de risque cardiovasculaire sur la base des co-variables dérivés d'une large cohorte de personnes infectées par le VIH (373). En utilisant des données provenant de plus de 22 000 patients infectés par le VIH sans maladies cardiovasculaires à l'inclusion dans une cohorte observationnelle prospective, dont la

plupart étaient dans les pays développés (20 pays d'Europe et d'Australie), les modèles ont inclus l'exposition aux médicaments anti-VIH (indinavir, lopinavir / ritonavir et abacavir), ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, le tabagisme, les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, le diabète, le cholestérol total, le cholestérol HDL). Des modèles distincts ont été développés pour prédire le risque d'infarctus du myocarde, un critère composite de maladies coronariennes, et un critère composite de maladies cardiovasculaires. Dans cette grande cohorte il était difficile de distinguer la part des ARV de celle de l'immunodépression. Ce rôle de l'immunodépression et du VIH dans la genèse du risque cardiovasculaire alors attribué aux ARV a été mis en lumière un peu plus tard grâce à l'étude SMART. Fait important, l'équation de risque DAD a été validée dans le même ensemble de données à partir duquel elle a été élaborée, plutôt que dans un ensemble de données indépendantes. C'est la technique de validation croisée.

Les auteurs ont aussi comparé l'équation DAD nouvellement élaboré à l'équation Framingham. Ils ont conclu que l'équation de Framingham surestimation le nombre d'événements prédits que DAD. On peut encore observer tout comme D'Agostino, le chevauchement des intervalles de confiance des rapports événements prédits/événements observés des deux équations et en déduire la possibilité que Framingham n'est pas surestimée les événements. On peut par ailleurs relever certaines limites de l'analyse comparant l'équation DAD et l'équation de Framingham telles la réduction des temps de suivi pour les patients de l'étude DAD, nécessitant une extrapolation à 5 ans des risques prédits, différentes définitions des critères de jugement, exclusion des patients sans un profil complet des facteurs de risque, et l'inclusion d'un nombre limité de résultats chez les femmes (373) (nombre d'évènements cardiovasculaires chez les femmes dans DAD était de 73 dont 59 coronaropathies pour une population féminine de 5860 ; faisons remarquer qu'il y avait 241 coronaropathies chez les femmes dans Framingham pour une population féminine de 2983). De plus, l'équation de Framingham (1991) utilisée pour la comparaison à DAD n'est pas idéale pour la comparaison. Par exemple, il ne comprenait pas de variable pour les antihypertenseurs, prédicteur important de résultats, et son critère de jugement ne correspondait pas aux critères de jugements utilisés dans l'analyse de DAD. La fonction Framingham avait l'infarctus du myocarde silencieux comme l'un de ses critères de jugement, alors que l'équation DAD ne le prenait pas en compte.

On constate enfin que tout comme la prédiction du risque cardiovasculaire est délicate avec les équations classiques (Framingham, PROCAM, ..) dans toute population présentant des particularités (condition socioéconomique défavorable, les diabétiques, ou incidence élevée de maladies cardiovasculaires ...), la prédiction du risque cardiovasculaire est sujette à une surestimation ou sous-estimation pour différentes raisons dans les populations de personnes infectées par le VIH. Le développement d'une équation du risque spécifique comme DAD est utile, même si elle doit être validée dans d'autres zones géographiques comme en Afrique où l'épidémie du VIH a ses particularités notamment le fait que ce soit une épidémie féminine quand on sait que peu de femmes ont été incluses ou ont présenté peu d'évènements

cardiovasculaires dans le développement de cette équation. D'autres fonctions de risque devraient être développées en vue d'incorporer des composantes reflétant les profils inflammatoires et immunologiques modifiés.

5.4. Score au Sud

Cependant, dans tous ces scores développés, aucun modèle n'a été développé à partir de données provenant d'Afrique, ni validé en Afrique. En effet, Damen et al dans une revue récente de la littérature (374) ont noté que 363 modèles différents ont été développés pour la prédiction du risque cardiovasculaire. La plupart des modèles de prédiction (n = 250, 69%) ont été développés en utilisant les données d'une étude de cohorte longitudinale; les plus nombreux provenaient de l'Europe (n = 168, 46%) ou des États-Unis et du Canada (n = 132, 36%). Plusieurs modèles de prédiction ont été développés à l'aide des données d'Asie (375-377) mais aucun n'a encore été validé à l'externe par des chercheurs indépendants. L'OMS a développé en 2007 des diagrammes pour la prédiction du risque cardiovasculaire basés sur une cohorte hypothétique et un profil de distribution des facteurs de risque et l'incidence des maladies cardiovasculaires. Ces diagrammes ont été élaborés pour les pays à ressources limitées et intermédiaires.

Cette série de diagrammes de risque de maladies cardiovasculaires a été élaborée en 2007 en fonction des sous-régions épidémiologiques. Cette classification, par sous régions des pays, tient compte de la mortalité toute cause des enfants et des adultes et non uniquement de la mortalité cardiovasculaire. On note cinq sous-région allant de la lettre A à E ; les pays africains étant dans les sous-régions D (forte mortalité infantile et forte mortalité adulte) et E (forte mortalité infantile et très forte mortalité adulte). L'outil de prédiction de risque cardiovasculaire de WHO / ISH a été développé pour les régions de l'OMS où les données de cohortes et les ressources ne sont pas facilement disponibles pour le développement des diagrammes de prédiction de risque spécifiques à la population (356). Les diagrammes WHO/ISH prédisent le risque d'évènement cardiovasculaire fatal ou non (infarctus du myocarde ou AVC) à dix ans. Ces diagrammes utilisent les facteurs de risque cardiovasculaire suivants : l'âge, le sexe, la tension artérielle, les habitudes tabagiques, le cholestérol total et la présence ou non d'un diabète sucré. Il existe deux types de diagrammes : les diagrammes utilisant le taux de cholestérol sanguin et les diagrammes sans le cholestérol (destinés aux pays dans lesquels il est parfois impossible de doser le cholestérol). A noter qu'il est différent de l'équation de Framingham sans le dosage des lipides. En effet, le diagramme de WHO/ISH ne prend pas en compte l'information sur le traitement antihypertenseur et il ne remplace pas les lipides (ici le cholestérol total) par l'IMC qui sont des variables importantes et qui permettraient d'affiner la prédiction du risque (11). Les diagrammes ont été développés en utilisant une approche de modélisation. Un ensemble de profils de niveau individuel de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (âge, sexe, pression artérielle systolique, cholestérol total et la présence ou non d'un diabète de type 2) a été généré à partir des

informations sur la répartition de ces facteurs de risque dans la population de l'étude comparative d'évaluation des risques de l'OMS (378). Ces profils de facteurs de risque ont ensuite été combinés avec des informations sur le risque relatif de chaque facteur de risque, ainsi que l'estimation du niveau de risque absolu de la population. Les risques d'infarctus du myocarde non fatal et fatal et les AVC non mortels et mortels ont été modélisés et combinés pour prédire le risque individuel de maladie coronarienne et les maladies cérébro-vasculaires. La modélisation des diagrammes de prédiction du risque s'est appuyée sur l'hypothèse de la constance dans toutes les régions, des risques relatifs de l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral associé à chaque facteur de risque, ainsi que les corrélations entre la pression artérielle systolique et le cholestérol observées en 1999 dans les études de cohortes Asie-Pacifique (379) et Interheart en 2004 (24). Même si les résultats de l'étude Interheart note une constance du risque relatif des différents facteurs de risque de maladies cardiovasculaires entre les différentes populations, force est de remarquer que concernant l'Afrique, 80 % des inclusions dans cette étude provenaient de l'Afrique du Sud qui est un pays à revenus intermédiaires et ne saurait être représentatif de l'Afrique. La précision et la valeur prédictive des diagrammes de prédiction des risques actuels pourraient être améliorées avec la disponibilité des données épidémiologiques de chaque pays. Les coefficients de l'équation de prédiction des risques utilisés pour développer ces diagrammes ont été pris à partir d'études épidémiologiques. Ces coefficients pour les différents facteurs de risque ne sont pas dérivés du même modèle de régression ou même à partir d'un ensemble cohérent de cohortes (380). Les diagrammes de risque étaient seulement produits au niveau régional et non national, et ne prennent pas ainsi en compte les variations selon les pays des déterminants des maladies cardiovasculaires et de la mortalité, au sein de la même région. Ces résultats se faisant au niveau régional, il est probable qu'ils reflètent plus, ceux des pays les plus grands dans la région (381).

Le NHEFS (Non Laboratory-based Score) a été développé à partir de la cohorte de l'étude prospective NHANES. Entre 1971 et 1975, 6186 participants âgés de 25 à 74 ans sans maladie cardiovasculaire ont été inclus et suivis jusqu'en 1992. Ce score avait été conçu pour être utilisé dans les pays à ressources limitées. Le NHEFS a utilisé les mêmes facteurs de risque que Framingham (sexe, âge, pression artérielle systolique, statut tabagique, cholestérol total, HDL, diabète, et traitement antihypertenseur en cours) en remplaçant le cholestérol par l'indice de masse corporelle (382).

Un autre modèle de prédiction du risque, le Globorisk, qui pourrait être appliqué aussi en Afrique a récemment été développé. Ce modèle de risque visant à être adaptable à chaque pays, peut être recalibré et mis à jour pourvu que les informations sur le niveau de facteurs de risque et le risque de maladies cardiovasculaires dans la population soient disponibles (381). Les modèles adaptés à ces pays sont importants, compte tenu de la variation des facteurs de risque selon les groupes ethniques (383). Cette équation de risque a été développée à partir de données de 8 cohortes prospectives américaines regroupées (Atherosclerosis Risk in Communities, Cardio vascular Health Study, Framingham Heart Study original cohort,

Framingham Heart Study off spring cohort, Honolulu Heart Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program, and Women's Health Initiative Clinical Trial), en vue d'améliorer la puissance statistique et permettre l'inclusion de termes d'interaction entre l'âge ou le sexe et les facteurs de risque. Les participants retenus à l'inclusion étaient âgés de 40 ans ou plus et sans d'antécédents de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral, Une équation de risque a été développée pour les maladies cardiovasculaires mortelles et une autre pour les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales (pour l'application dans les pays avec des données de haute qualité pour l'événement au total des maladies cardiovasculaires les taux). Les facteurs de risque dans le modèle étaient la pression artérielle systolique, le cholestérol sérique total, le diabète et le tabagisme (l'âge et le sexe ont été inclus dans le score de risque comme une partie de taux d'événements). Des termes d'interaction ont été inclus dans le modèle entre l'âge et tous les facteurs de risque ou entre le sexe et le tabagisme ou sexe et le diabète, compte tenu de l'existence de différences entre les sexes dans les effets proportionnels de ces facteurs de risque sur les maladies cardiovasculaires (384, 385). Les performances (validation interne et externe) du score de risque sur la prédiction des maladies cardiovasculaires fatales étaient bonnes.

Application dans les populations nationales :

Le score Globorisk a été utilisé pour estimer le risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire fatale dans 11 pays à l'aide des données nationales des enquêtes de santé dans les différentes régions du monde (Chine, République tchèque, Danemark, Angleterre, Iran, Japon, Malawi, Mexique, Corée du Sud, l'Espagne et Etats-Unis). Pour cela, le score de risque a été recalibré pour chaque pays en remplaçant les niveaux moyens de facteur de risque spécifique selon l'âge et le sexe des cohortes par ceux observés dans l'enquête de santé de chaque pays, et en remplaçant le risque relatif spécifique de maladies cardiovasculaires selon l'âge et le sexe par le taux de mortalité cardiovasculaire de l'OMS. La répartition du nombre estimé de personnes (âgées de 40 à 64 ans) à risque élevé ($\geq 10\%$) de maladies cardiovasculaires fatale allait de 0 à 1% aussi bien chez les hommes que chez les femmes en Corée du Sud, en Espagne, au Danemark, en Angleterre, au Japon et aux USA. Ce risque élevé allait chez les hommes de 5% au Mexique à 15% en Iran et chez les femmes de 1% au Mexique à 10% en Chine. Au Malawi, ce risque était estimé à 8% chez les femmes et 7% chez les hommes. La proportion de personnes à risque élevé était plus importante chez les 65 à 84 ans allant de 30% à 90%.

5.5. Score chez les patients infectés par le VIH dans Temprano

Nous avons estimé le risque cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH avant et après mise sous antirétroviraux donnés de façon précoces ou non.. Dans cet article, nous avons décrit l'évolution des différents facteurs de risque cardiovasculaire (âge selon le sexe, surpoids/obésité, tour de taille, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, taux bas de HDL, usage du tabac). Nous avons ensuite comparé l'évolution du risque cardiovasculaire selon les équations de Framingham 2008 utilisant les

lipides ou l'indice de masse corporelle (IMC) entre M0 et M30 selon le Modèle à odds proportionnels. Puis nous avons comparé ces deux équations de prédiction du risque cardiovasculaire à l'aide du test de corrélation de Pearson. Enfin, nous avons recherché les facteurs associés à l'augmentation du risque cardio vasculaire.. Dans cette étude, nous avons inclus 1724 patients de l'essai Temprano qui ont eu 30 mois de suivi (47 patients étaient décédés, 58 perdus de vue, 227 n'avait pas fait la visite M30). Parmi ceux-ci, 1700 patients n'avaient pas de données manquantes pour la réalisation de l'équation de Framingham avec IMC et 1422 n'avaient pas de données manquantes pour l'équation de Framingham avec les lipides. La comparaison des deux équations de Framingham (avec lipides et avec IMC) a montré une corrélation forte avec un test de corrélation de Pearson $r=0.95$ $p < 0.0001$. Nous avons observé une augmentation significative de la prévalence des différents facteurs de risque à l'exception du taux bas de HDL entre M0 et M30, dont la prévalence est passée de 60% à 37.8% chez les femmes et de 50.7% à 26.2% chez les hommes. La prévalence de l'hypercholestérolémie est passée de 20.7% à 36% chez les femmes et de 16.5% à 31.3% chez les hommes. L'obésité est passée de 8.3% à 12.1% chez les femmes. Chez les hommes la proportion de l'obésité n'a pas changé (3.2%). La proportion des patients à haut risque (equation de Framingham avec IMC) a significativement augmenté entre M0 et M30 quel que soit le sexe (0% à 2% ($p= 0.0001$) chez les femmes et 5% à 8% chez les hommes ($p=0.03$)) mais avec un risque un peu plus élevé chez les femmes que chez les hommes (OR=1.73 chez les femmes vs 1.24 chez les hommes). Avoir commencé les traitements antirétroviraux précocement n'était pas significativement associé à l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Trois points importants se dégagent de cette étude:

- Le fait de commencer précocement les antirétroviraux, ne constitue pas un risque supplémentaire pour le malade et renforce la justesse de cette décision qui permettrait d'éviter les maladies liées à l'infection à VIH.
- Le risque est un peu plus élevé chez les femmes. En Afrique Sub-Saharienne, l'épidémie du VIH touche plus les femmes que les hommes et il faudrait s'attendre à voir donc un nombre important de femmes affecté par les maladies cardiovasculaires.
- Il y a une corrélation forte entre les deux équations de Framingham. Ce qui suggère une qu'on pourrait recommander l'équation de Framingham avec IMC dans les pays à ressources limitées où les ressources humaines et matérielles font défaut. L'intégration des agents de santé communautaire dans la stratégie de prévention primaire en vue du dépistage des personnes à risque s'en verrait facilité.

Pourquoi ne pas avoir utiliser l'équation DAD ? Certaines données comme le tabac à M30 et l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires étaient absentes dans notre étude. Nous n'avons pas souhaité faire des hypothèses sur deux données manquantes. Tout comme Framingham, l'équation DAD n'a pas encore été validée en Afrique où sévit une épidémie féminine de VIH, or DAD a inclu peu de femmes pour son développement. Enfin, nous avons pour objectif de comparer l'évolution du risque cardiovasculaire avec une équation qui pourrait être utilisée facilement dans les pays à ressources limitées.

Cardiovascular risk factors in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136: using Framingham equations to estimate risks at baseline and Month 30, on and off ART in Côte d'Ivoire

Authors:

Calixte Guehi^{1,2,3}, Delphine Gabillard², Raoul Moh^{1,2,5}, Anani Badjé^{1,2}, Hugues Ahibo⁴, Gérard Kouamé¹, Jean Baptiste N'Takpé¹, Jérôme Lecarrou², Serge P Eholié^{1,2,5}, Xavier Anglaret^{1,2}, Christine Danel^{1,2}

Author affiliations:

1. Programme PACCI - ANRS research site, Abidjan, Côte d'Ivoire
2. Inserm U1219, Université de Bordeaux, France
3. Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC), Abidjan, Côte d'Ivoire
4. Centre de Recherche et Diagnostic sur le SIDA, (Cedres) CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
5. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Correspondence:

christinemarie.danel@gmail.com (CD)

Running header: Cardiovascular risk in HIV infected adults in Côte d'Ivoire, Africa

Key words: HIV, early ART, Framingham score, cardiovascular risk, Africa

Presented at the 8eme conference international francophone AfraVIH, 20 -23 Avril 2016, Bruxelles, Belgique, Abstract N° S11.04

Abstract

Context: Data on cardiovascular risk (CVR) factors among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa are scarce. We estimated CVR with and without ART in the Temprano trial.

Methods: Participants were enrolled in the Temprano trial, which assessed the benefits and risks of early ART vs deferred ART. HIV-infected adults with CD4 <800/mm³ without criteria for initiating ART were included and followed for 30 months. CVR at 10 years was estimated at baseline and M30 using Framingham equations with BMI and lipids and classified as high (>20%), moderate (10-20%), and low risk (<10%). We compared these estimations with the 2 tests at baseline (Pearson correlation test) and analysed the evolution overtime by Proportional odds cumulative logit models.

Results: Among the 2056 patients, 78% were women, median age was 35 years, and median CD4 was 464/mm³, 6.8% were obese, 6.3% had hypertension, 7.8% were smokers (1.8% women, 26.8% men), 19% had CT>5mmol/L, and 1% diabetes at baseline. The concordance at baseline between the two Framingham equations was excellent ($r= 0.95$; $p<0.0001$). At M30, 47 have died, 58 were LTFU, 227 did not attend M30 visit, 302 have missing data (278 on lipids). For patients with Framingham using BMI (N=1700), 1.3% were at high risk at baseline and 3.1% at M30, the increasing risk was OR 1.35 (CI 95% 1.17-1.56). Early ART was not associated with an increasing risk ($p=0.88$). Adjusted on sex, the increasing risk was OR 1.73 (CI 95%: 1.30-2.29) for women and OR 1.28 (CI 95%: 1.02-1.50) for men. Results for the 1422 patients using Framingham with lipids were similar.

Conclusion:

In a large trial evaluating early ART for HIV infection in Côte d'Ivoire, high CV risk increases overtime but early ART was not significantly associated with this increasing risk.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. More than 75% of the 17.5 million deaths from cardiovascular disease occur in low- and intermediate-resource settings [1]. Sub-Saharan Africa is the region most affected by the AIDS epidemic globally, with 25.8 million people living with HIV (PLHIV) in 2014 [2]. Widespread use of antiretroviral therapy (ART) has favorably changed outcomes for PLHIV in this region, resulting in longer lifespans [3]. However, these drugs contribute to lipid disturbances [4, 5] leading to an increase in the prevalence of cardiovascular risk factors [6-8]. The lengthening of life expectancy, coupled with the role of ART and HIV itself in increasing CV risk [9, 10], calls for special attention to these risk factors in PLHIV.

The severity of CVD, as a chronic and sometimes fatal illness, stresses the importance of its prevention and detection. But what tools exist in countries with limited resources? The Framingham equation, a simple tool, was developed and validated in a large cohort in the US and Europe [11], where it was adapted over time, adding lipids to specify risk [12-13]. Several studies estimated the CV risk specifically in large cohorts of HIV-infected adults, taking ART use into account [14]. However, there has been no validation of this Framingham score in Africa, and few studies exist on this topic.

In the context of increased ART availability since the early 2000s and recommendations for early treatment [15-17], estimating CV risk with and without ART is of great importance. We estimate CV risk at 10 years using the Framingham equation with lipids or BMI in a population of ART-naive patients randomized to receive ART immediately at enrolment or deferred ART, with initiation guided by World Health Organization (WHO) recommendations.

The second objective was to estimate the concordance between Framingham equation with BMI and the Framingham equation with lipids, in order to improve the assessment of CV risk in African settings where lipids measurements are scarce. The study was nested in the Temprano trial ANRS 12136 in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Methods

Patients

All the participants analyzed in the Temprano trial were included in this study. The design and rationale of the Temprano trial have been described in detail elsewhere [16]. Briefly, Temprano is a multi-center randomized open-label trial assessing the benefits and risks of two interventions in HIV infected participants with high CD4 cell counts: early ART initiation and 6-month isoniazid preventive therapy (IPT). The trial was launched in March 2008 in 9 clinical centers in Abidjan, Côte d'Ivoire, and ended in December 2014. The trial protocol was approved by the institutional review board of the French Research Agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS, Paris) and by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee. It has been registered on clinicaltrials.gov under the identifier NCT00495651.

The main trial inclusion criteria were: adult HIV-1 or dual HIV-1/2-infected; signed informed consent; absence of ongoing active TB; CD4 count $\leq 800/\text{mm}^3$; and no criteria to start ART immediately, according to the most recent WHO guidelines. Participants were randomized into one of four arms: (i) Immediate ART, (ii) Deferred ART, (iii) Immediate ART plus 6-month IPT, and (iv) Deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consisted of starting ART at enrollment irrespective of CD4 count and clinical stage. Deferred ART consisted of starting ART when WHO clinical and immunological criteria for ART initiation were met. The trial enrolled 2076 patients who were followed for 30 months. The main outcome was the occurrence of a new episode of severe morbidity, including AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, and any event leading to death.

Follow up

At enrolment (D0), we performed a clinical examination to obtain patient weight, height, waist size, and blood pressure, and we performed chest radiography. Data on previous medical events, socio-demographic characteristics, occupation, socio economic level, level of schooling, and use of tobacco and alcohol were collected using questionnaires. We collected blood samples for analysis of blood cell count, CD4 cell count (True Count[®] technique, FACScan[®], Becton Dickinson), serum transaminases, serum creatinine, and serum glucose. Total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)

and triglycerides levels were measured with Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics). We measured plasma HIV-1 RNA (real-time PCR, Taq Man technology ABI Prism 7000, Applied Biosystems, detectability 100 copies/mL) at D0 and every 6 months, except lipid exams and glucose dosage were administered only at D0 and at M30. Patients were asked to be fasting when they came to the hospital. Preferred first-line ART was a fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300mg and emtricitabine (FTC) 250 mg (Truvada®, Gilead) plus efavirenz (EFV) 600 mg (Stocrin®, MSD). Patients with contraindications to efavirenz or women who were not using hormonal contraception were given either Truvada® plus zidovudine 300 mg or Truvada® plus lopinavir/ritonavir 400/100 mg (Kaletra®, Abbott), Patients were asked to return for scheduled trial visits at Day 8, M1, M2, M3, and every three months thereafter. Standardized questionnaires were used to record baseline and longitudinal data.

Clinical events were reviewed by an event-documentation committee whose members were aware of the randomization assignments; events were classified as definite, probable, or possible according to standardized criteria.

Definitions of cardiovascular risk

CV risk factors have been defined by the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) [18], the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) [19] and the American Diabetes Association. [20] Based on these recommendations, we defined CV risks in our study as: (i) Advanced age (≥ 45 years old for men and ≥ 55 years old for women); (ii) Overweight, defined as BMI 25-29.99 kg/m² or obesity BMI ≥ 30 kg/m². Height and weight were measured once using a stadiometer and digital balance, respectively. Readings were recorded to the nearest 0.5 centimetre and the nearest 0.1 kg. Participants were weighed and measured without shoes and wearing only light clothing; (iii) Abdominal waist circumference ≥ 88 cm for women and ≥ 102 cm for men; (iv) Total cholesterol ≥ 5 mmol/L, low HDL cholesterol (< 1.2 mmol/L for women and < 1.0 mmol/L for men); (v) Triglycerides ≥ 1.7 mmol/L; (vi) Criteria used for the diagnosis of hypertension were proposed by the WHO/International Society of Hypertension using the average brachial systolic BP of 140mmHg or higher, average brachial diastolic BP of 90 mmHg, or use of anti-hypertensive drug at inclusion or at M30; (vii) Diabetes, defined as repeated fasting glucose ≥ 1.26 g/l (7.0 mmol/L) or glucose ≥ 2 g/l (11.1 mmol/L) at all times,

or treatment for diabetes. We defined a smoker as smoking >1 cigarette per day. We assumed that smoking status was unchanged from baseline to M30.

We used two Framingham risk equations to quantify the estimated 10-year absolute CV risk for each individual at D0 and M30. For both equations, variables used for calculating the Framingham risk score included age, sex, smoking status, prevalent diabetes, use of anti-hypertensive drugs, and systolic blood pressure. In the first equation, BMI was used [12], and in the most recent equation, total and HDL cholesterol were used. We defined groups of CV risk: low risk (<10%), moderate (10-20%), and high (>20%).

Life conditions were a composite variable combining access to water, electricity, and refrigerator. We defined life conditions as bad if none of these were at home, moderate if water and electricity, and good if water, electricity, and refrigerator were all available at home.

CV manifestations taken into account in the Framingham Equation were coronary death, myocardial infarction, coronary insufficiency, angina, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, transient ischemic attack, peripheral artery disease, and heart failure.

Statistical Analysis

All the patients analyzed in the Temprano trial were included in this study. None of them presented with CV diseases at baseline. We described baseline characteristics stratified by sex and evolution of CV risk prevalence at D0 and M30. We compared the prevalence of CV risk factors (age, gender, obesity, overweight, waist circumference, diabetes mellitus, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, tobacco, high blood pressure (HBP)) at D0 and M30 for patients who attended the M30 visit stratified by sex with McNemar test, Chi² test, or Fisher's exact test.

The Framingham risk score with BMI or lipid was calculated at baseline and M30. Patients with biological missing data were excluded from this analysis, and those with lipids measurements missing when using Framingham score with lipids. We estimated the concordance between the two Framingham equations using the Pearson correlation test at baseline. Odds Ratio with confidence interval (CI 95%) and p-value are calculated using proportional odds logistic models with random effects to compare the evolution of cardiovascular risk (Framingham score in 3 classes) between M0 and M30. First, we realized

adjusted models on sex and ART arms, and then stratified models on sex, and then on sex and ART arms to estimate the cardio vascular risks for the different populations.

In a univariable and multivariable analysis, we analyzed the association between high or moderate CV risk at month-30, as estimated by the BMI Framingham equation, and the following variables in the population of patients attending a visit in M30 using SAS® version 9.2 (SAS institute Inc., Cary, North Carolina, USA): education level, professional activities, matrimonial status, conditions of life, WHO stage, CD4 cell count, HIV viral load, and duration of ART drug exposure. These analysis were planned after the last version of the protocol.

The protocol was approved by the Ivory Coast National Ethics Committee for Health Research. The sponsor (the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS]) had no role in the conduct of the study or the interpretation of the data.

Merck Sharp & Dohme donated Stocrin (efavirenz) and Gilead Sciences donated Truvada (tenofovir–emtricitabine) for all participants in the study; these companies had no other role in the study. Nouvelle Pharmacie de Santé Publique of Ivory Coast provided all other antiretroviral drugs, with support from the U.S. President’s Emergency Plan for AIDS Relief.

Results

Patient characteristics

Among the 2056 patients analyzed, 1724 patients attended the M30 visit. At study termination, 47 patients (2%) were known to have died, 58 (3%) were considered to have been lost to follow-up, and 227 (11%) did not attend the M30 visit, with no significant differences among the deferred ART and immediate ART strategies (Figure 1).

Figure 1: Flow chart of the Temprano Trial, (N=2056)

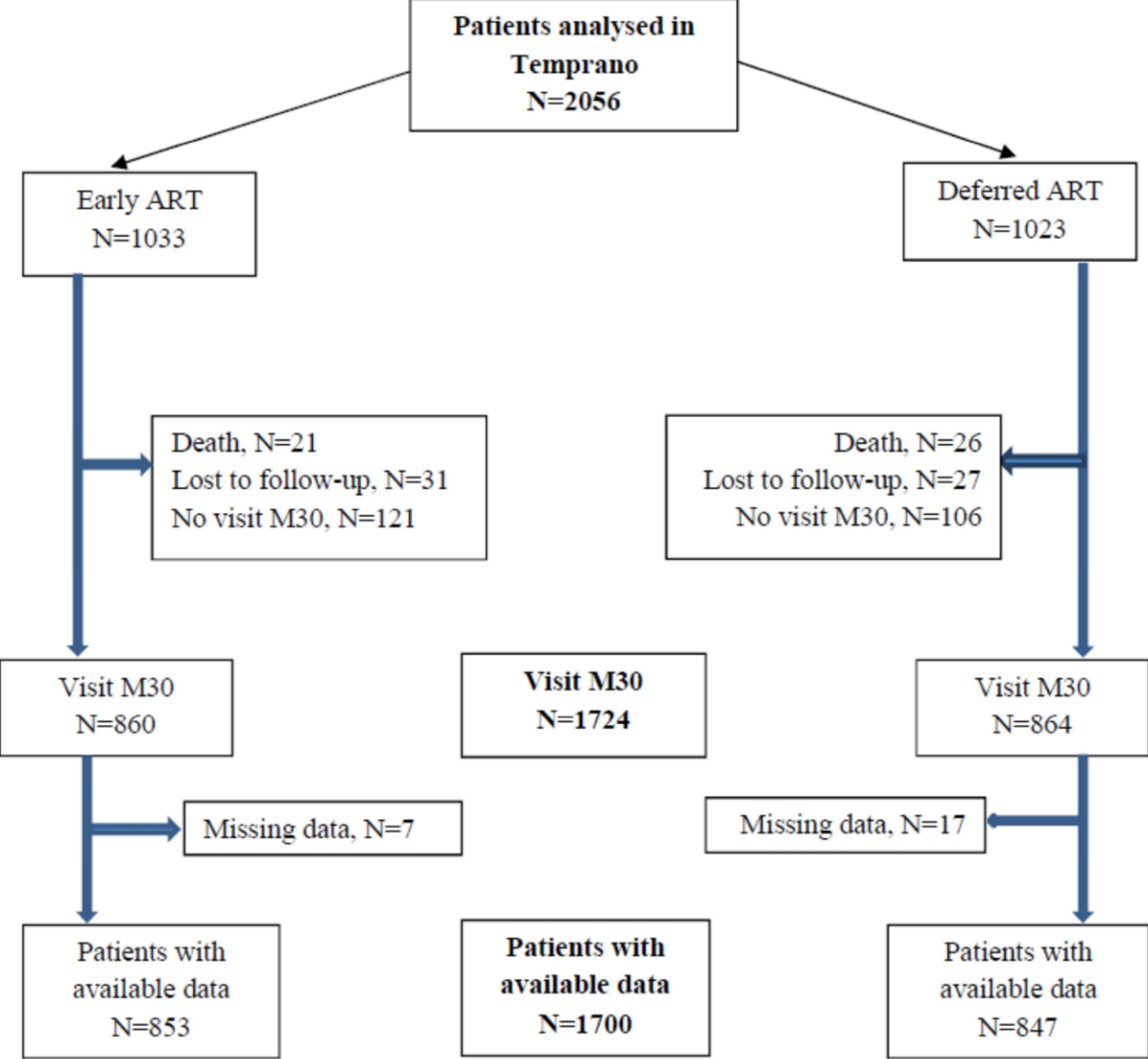


Figure 1: Flow chart of the Temprano Trial, (N=2056)

In Table 1, baseline characteristics of the 2056 patients are detailed by sex. The majority of participants were female (78.5%). In this cohort, women were less educated than men and worked more often in an informal sector. Men were older, more often hypertensive, and more frequently smokers than women. Women were more often overweight or obese and had lower HDL cholesterol levels. Protease Inhibitors (PI) were more often prescribed for women (efavirenz was possible only for women who accepted hormonal contraceptive).

The median time on ART was 15 months (IQR: 3-15) in the differed ART and 29.9 months (IQR : 29.9-30) for the Early ART Arms.

Table 1: Baseline characteristics for patients included in Temprano trial; N=2056

	All	Women	Men	p
<i>Baseline</i>				
Age in years, median (IQR)	35 [30-42]	34 [29-40]	40 [34-46]	0.0001
Schooling, n (%)				0.0001
Never	521 (25.3)	455 (28.2)	66 (14.9)	
Primary	593 (28.8)	517 (32.0)	76 (17.2)	
Secondary	681 (33.0)	469 (29.1)	212 (48.0)	
Superior	261 (12.7)	173 (10.7)	88 (19.9)	
Activity sector, N (%)				0.0001
No activity	604 (29.4)	532 (33.0)	72 (16.3)	
Public or private	501 (24.4)	254 (15.7)	247 (55.9)	
Informal	951 (46.2)	828 (51.3)	123 (27.8)	
No activity,	604 (29.4)	532 (33.0)	72 (16.3)	
Living conditions*, N (%)				0.90
Bad,	358 (17.4)	282 (17.5)	76 (17.2)	
Moderate	907 (44.1)	708 (43.9)	199 (45.0)	
Best	791 (38.5)	624 (38.6)	167 (37.8)	
WHO clinical stage, n (%)				0.54
stage 1	1321 (64.2)	1045 (64.7)	276 (62.4)	
stage 2	537 (26.1)	418 (25.9)	119 (26.9)	
stage 3	187 (9.1)	144 (8.9)	43 (9.7)	
CD4 count, cell/mm ³ Median (IQR)	464 [369-573]	466 [373-573]	457 [358-578]	0.71
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀	4.6 [3.9-5.2]	4.5 [3.9-5.1]	4.9 [4.3-5.4]	0.0001
Body mass Index (Kg/m ²)				0.0001
Median [IQR]	22.4 [20-25]	22.7 [20.3-25.7]	21.5 [19.8-24.2]	
Strata				0.0001
Thin <18.5	196 (9.5)	156 (9.7)	40 (9.1)	
Normal 18.5-24.9	1296 (63.0)	978 (60.6)	318 (71.9)	
Overweight 25-29.9	425 (20.7)	354 (21.9)	71 (16.1)	
Obese ≥30	139 (6.8)	126 (7.8)	13 (2.9)	
High Blood pressure ^h	130 (6.3)	93 (5.8)	37 (8.4)	0.04
TG > 1.7 mmol/l, N(%) ^h	164 (8.0)	103 (6.4)	61 (13.9)	0.0001
TC > 5 mmol/l, N(%) ^h	389 (19.0)	317 (19.7)	72 (16.4)	0.11
HDL-c < 1.2 mmol/l, N(%) ^h	953 (57.6)	953 (60.0)	153(50.7)	0.003
Diabete mellitus, N(%)	21 (1.0)	15 (0.9)	6 (1.4)	0.42
Smokers, N(%)	161 (7.8)	33 (2.0)	128 (29.0)	0.0001
Temprano Arm randomisation				0.19
Early ART	1033 (50.2)	823 (51.0)	210 (47.5)	
Deferred ART	1023 (49.8)	791 (49.0)	232 (52.5)	
<i>Follow-up</i>				
Never started ART, n (%)	426 (20.7)	326 (20.2)	100 (22.6)	0.0001
First-line ART regimen, n (%)				

<i>TDF–FTC plus EFV</i>	1145 (55.7)	822 (50.9)	323 (73.1)
<i>TDF–FTC plus LPV/r</i> ‡	404 (19.7)	388 (24.0)	16 (3.6)
<i>Other</i> §	81 (3.9)	78 (4.8)	3 (0.6)

Foot notes table 1:

μ: missing data (for women, n=2 for BP, n= 6 for viral load, and HDL, n=5 for Triglyceridemia (TG), and Total cholesterol (TC) , for men, n=2 for viral load, n=3 for TG and TC , n=4 for HDL)

§ : p value compare the prevalence of events between men and women (χ^2 test or fisher test)

BMI : Body Mass Index

TG: Triglyceridemia

TC: Total Cholesterol

HDL-c: Serum High Density Lipoprotein cholesterol

ART: Antiretroviral therapy

IQR: interquartile range

N: number

% percentage

PY patient year

*****: Living conditions (see the methods section)

NRTI: Nucleosidic reverse transcriptase inhibitor

NNRTI: Non Nucleosidic reverse transcriptase inhibitor,** 99,7% was Efavirenz

LPV/r: Lopinavir/ ritonavir

‡ Among the 377 patients who started ART with TDF–FTC plus LPV/r, the reason for not receiving an EFV-based regimen was dual infection with HIV-1 and HIV type 2 (15 patients), a history of prevention of mother-to-child transmission with nevirapine (38), declining to use effective contraception (308), and other reasons (16).

§ Other regimens were TDF–FTC–zidovudine (ZDV) (81 patients), ZDV–lamivudine (3TC)–LPV/r (25), ZDV–3TC–EFV (3), ZDV–3TC–nevirapine (3), didanosine–3TC–EFV (1), stavudine (D4T)–3TC–EFV (1), D4T–3TC–LPV/r (1), and 3TC–abacavir–LPV/r (1).

Follow-up

Patients were followed for 4757 person-years (PY). When we compared baseline characteristics of the 332 participants who did not attend the M30 visit to the 1724 who did attend this visit, we found a similar proportion of women (78.6% vs 78.0%; $p=0.81$), and WHO stage (Stage 1: 64.6% vs 62.3%; $p=0.72$). Median CD4 cell count (464/mm³ vs 466/mm³; $p=0.41$) and median HIV viral load (4.6 log₁₀/ml vs 4.7 log₁₀/ml; $p=0.40$) were also comparable. The participants who attended the M30 visit were older (median years (IQR) 35 [30-42] vs 33 [27-40]; $p=0.0002$), less often smokers (124 (7.2%) vs 37 (11.1%); $p=0.01$), and more often overweight or obese (492 (28.5 %) vs 72 (21.7%)). At baseline, the proportion of patients with a high, moderate, and low level of CV risk, as measured with the Framingham equation using BMI, was 1.0%, 4.2% and 94.7%, respectively for the 334 patients who did not attend the M30 visit. These values were 1.5%, 3.1%, and 95.7% for the 1724 participants who attended the last visit ($p=0.47$).

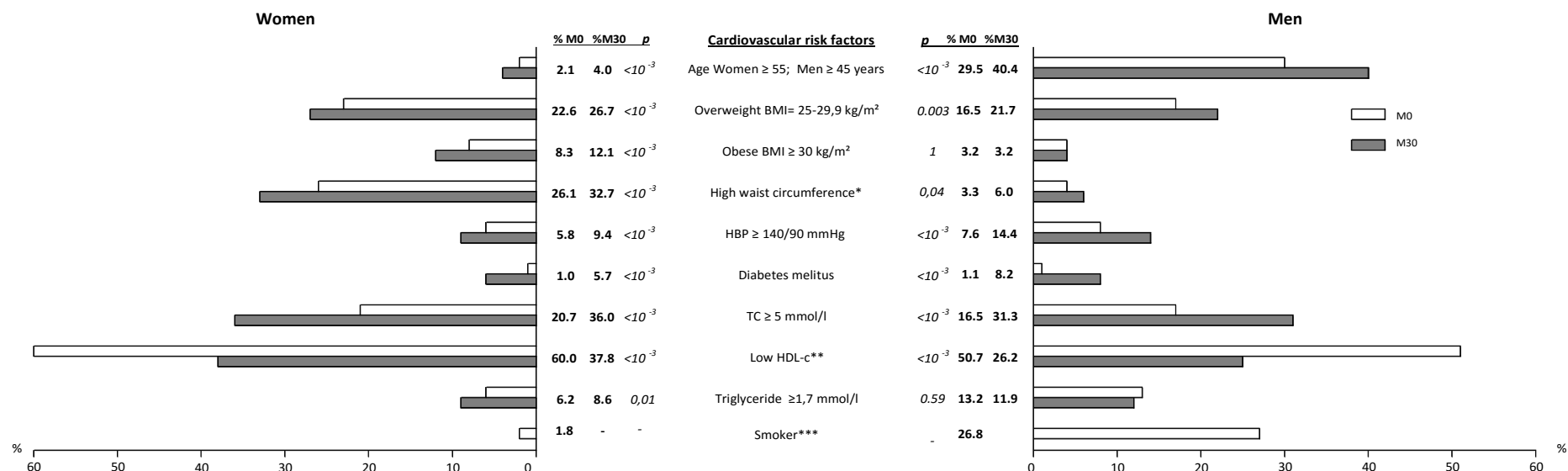
The Framingham equation with BMI was calculated for 1700 patients and the equation with lipids was calculated for 1422 patients. Missing data were mainly on HDL and Cholesterol total (278 patients)

Evolution of CV risk factors between baseline and M30 by sex

Figure 2 shows the evolution of CV risk factors between baseline and M30 for men and women. For women, all the CV risk factors increased significantly (age, overweight status, waist circumference, high blood pressure, diabetes mellitus, total cholesterol, and triglycerides),

For men, only the following CV risk factors did not increase significantly from baseline to M30: proportion of obesity, and triglycerides. Compared to women, men were more often smokers (26.5% vs 1.8%; $p=0.0001$). For both, HDL-cholesterol has decreased.

Figure 2: Changes in prevalence of different cardiovascular risk factors according to sex in patients with available data at M0 and M30, Temprano trial (N=1724)



*High waist circumference: ≥88 cm in women and ≥102 cm in men

** TC: total cholesterol

*** Low HDL-c: High density lipoprotein cholesterol, <1.2 mmol/l in women and <1 mmol/l in men

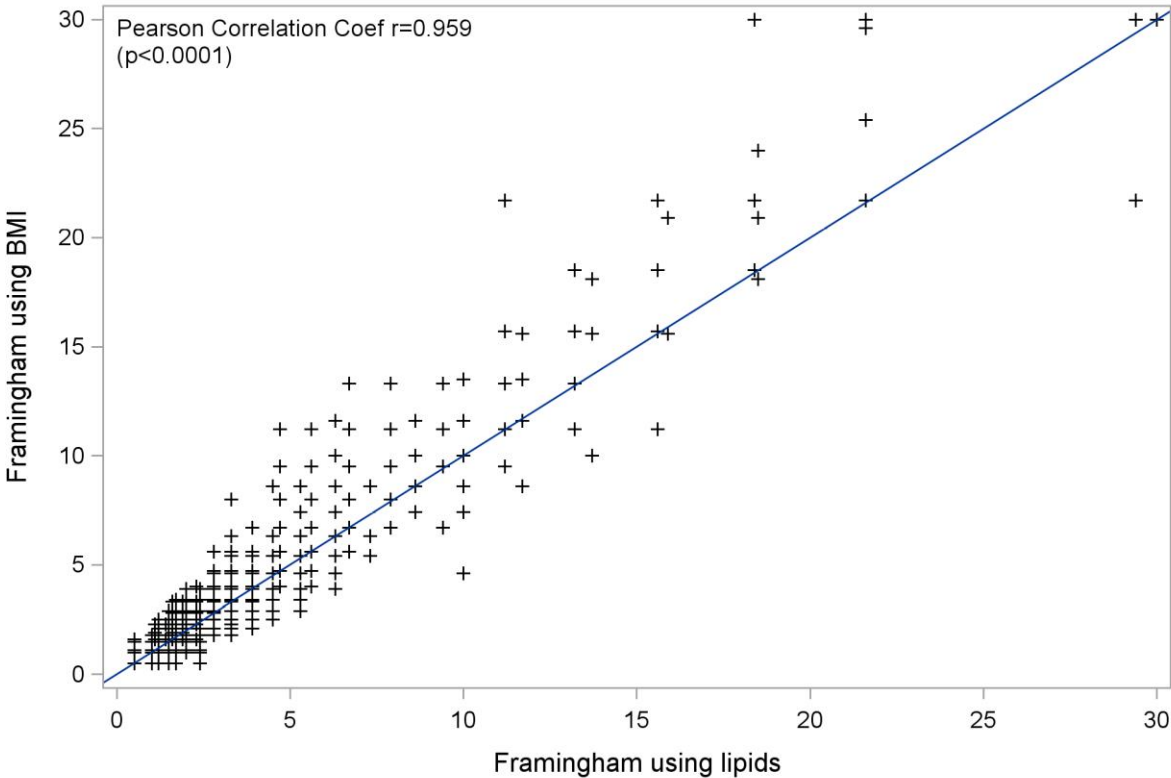
****Smoker is defined as an individual who smokes at least one cigarette per day

BMI: body mass index; **HBP:** high blood pressure; **HDL-c:** high density lipoprotein cholesterol; **P:** p-value of Chi 2 test

Comparison between Framingham using BMI and Framingham using lipids

Figure 3 shows the concordance between CV risks estimated with the Framingham equation using BMI and the Framingham equation estimated using lipids. We used the Pearson correlation test to estimate the concordance for all 1422 patients without missing data at baseline which demonstrated an very strong correlation ($r=0.95$ $p < 0.0001$) between the two Framingham equations using BMI and lipids.

Figure 3: Agreement between the Framingham equations using lipids and BMI; Temprano trial (N= 1422).



Evolution of CV risks with the Framingham equation using lipids and BMI between baseline and M30 (Table 2A, 2B)

For the 1422 participants who attended M30 and available lipids, the increasing risk of being in a high level of risk at months 30 compared to M0 was 1.28 (CI 95% 1.05-1.57). In a model adjusted on sex and Temprano ART arms of randomization, effect of randomization Arms was not significant ($p=0.61$) was not significant. The increasing risk from baseline to M30 for men compared to women was OR 7.01 (CI95% 4.06-10) $p<10^{-3}$ in a model adjusted on sex.

When we stratified the model on sex the increasing risk between M0 and M30 was 1.57 (1.09-2.25) $p= 0,01$ for women and 1.16 (CI95%: 0.91-1.49) for men ($p=0.22$). When stratified by sex and Temprano ART arms, significant increasing risk was for women on differed ART (1.73 (CI95%: 1.04-2.88) $p=0.03$) (S1 table).

For the 1700 patients with Framingham equation using BMI, the level of increasing CV risk was similar between baseline and M30 OR 1.35 (CI 95% 1.17-1.56) $p<10^{-3}$. The effect of Temprano ART arms was not significant in an adjusted model ($p= 0,88$) and the interaction test between sex and visit was limit significant ($p=0.055$). We present then the results stratified by sex. The increasing risk was 1.57 (CI 95%1.09-2.25) for women and 1.73 (CI 95%1.30-2.29) for men. When stratified then by ART arm randomization, significant increasing risk was for women OR 1.74 (CI95%: 1.19-2.88) $p=0.004$ on differed ART and OR 1.72 (CI95% 1.12-2.64) $p=0.01$ on early ART, the increasing risk was not statistically significant for men (S2 table)

Table 2A: Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation (with lipids) between M0 and M30, and OR of being in a high level CV risk at 30 months (Proportional odds cumulative logit model) N=1422*

Framingham equation	Level of	M0	M30	OR (IC 95%) [‡]	<i>p</i>
		N (%)	N %		
All patients					
	Low	1352 (95)	1334 (94)		
	Moderate	59 (4)	57 (4)		
	High	11 (2)	31 (2)		
<u>Model adjusted on Temprano ART Arm and sex</u>				1.28 (1.05-1.57)**	0.01
Differed ART					
	Low	565 (95.6)	555 (93.9)		
	Moderate	20 (3.4)	27 (4.6)		
	High	6 (1.0)	9 (1.5)		
Early ART					
	Low	787 (94.7)	779 (93.7)		
	Moderate	39 (4.7)	30 (3.6)		
	High	5 (0.6)	22 (2.6)		
<u>Model Stratified by sex</u>					
Women					
	Low	1098 (98)	1085 (97)	1.57 (1.09-2.25) ***	0.01
	Moderate	24 (2)	27 (2)		
	High	- -	10 (1)		
Men					
	Low	254 (85)	249 (83)	1.16 (0.91-1.49) ***	0.22
	Moderate	35 (12)	30 (10)		
	High	11 (4)	21 (7)		

Foot notes table 2A :

*HDL cholesterol or Total Cholesterol is missing for 2 patients at baseline and 276 patients at months 30 (274 HDL : 21 for early ART and 253 for differed ART ; 268 CT : 20 for early ART and 248 for differed ART) and therefore it was not possible to estimate the Framingham equation with lipids for these patients.

⊠ Level of cardiovascular risk estimated at 10 years with the Framingham equation; Low (< 10 %), moderate (10-20 %), High (>20 %)

‡ **OR of being in a high cardio vascular risk at month 30 compared to be in a high cardio vascular risk at baseline.**

** OR adjusted on Temprano ART arms of randomisation (Early ART or Differed ART) and on sex, effect of Temprano arm was not significant (p=0,53)

*** OR of high CV risk at months 30, stratified on sex

Table 2B : Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation using BMI between M0 and M30, and OR of being in a high level CV risk at 30 months (Proportional odds cumulative logit model) N=1700

Framingham equation	Level of	M0		M30		OR£ (IC 95%)	P
		N	(%)	N	%		
All patients							
	Low	1590	(94)	1556	(92)		
	Moderate	88	(5)	92	(5)		
	High	22	(1)	52	(3)		
<u>Adjusted on Temprano Arm</u>						1.35 (1.05-1.57)**	<0.001
Differed ART							
	Low	793	(93.6)	775	(91.5)		
	Moderate	43	(5.1)	47	(5.5)		
	High	11	(1.3)	24	(3.0)		
Early ART							
	Low	797	(93.4)	781	(91.6)		
	Moderate	45	(5.3)	45	(5.3)		
	High	11	(1.3.6)	27	(3.2)		
<u>Stratified by sex</u>							
Women							
	Low	1308	(98)	1286	(96)	1.57 (1.09-2.25)***	0.01
	Moderate	28	(2)	32	(2)		
	High	4	(0)	22	(2)		
Men							
	Low	282	(78)	270	(75)	1.73 (1.30-2.29)***	0.0001
	Moderate	60	(17)	60	(17)		
	High	18	(5)	30	(8.0)		

Foot notes table 2B :

¤ Level of cardiovascular risk estimated at 10 years with the Framingham equation; Low (< 10 %), moderate (10-20 %), High (>20 %)

£ **OR of being in a high cardio vascular risk at month 30 compared to be in a high cardio vascular risk at baseline.**

** OR adjusted on Temprano ART arm of randomisation (Early ART or Differed ART) and sex. The effect of ART arms of randomisation was not significant (p=0.88)

*** OR of high CV risk at months 30, stratified on sex

Among the 1700 participants without missing data, 692 (40.7%) increased their CV risk between baseline to M30 with a median (IQR)=+1 (0.5-2.0). 659 (38.8%) did not change their CV risk, and 349 (20.5%) decreased their CV risk (median (IQR)= -1 (-1.7-0.6)) (S3 Table).

Factors Associated with CV risk

Variables associated with increased risk at M0

In a multivariable analysis, factors associated with high or moderate CV risk at baseline were the following: working status (public/private vs no activity (aOR 1.76; 95% CI: 1.07-2.87)); informal vs no activity (aOR=0.73; 95% CI: 0.46-1.17; p=0.001); matrimonial status (married vs single (aOR=3.67; 95% CI: 2.24-6.02); divorced vs single (aOR=5.12; 95% CI:2.74-9.58; p=0.0001) (S4 Table) .

Variables associated with increased risk at M30

In a multivariable analysis, factors associated with increased risk at Month 30 were workers status (public/private vs no activity; aOR 1.35; 95% CI:1.02-1.78)); informal vs no activity (aOR=0.93, 95% CI: 0.73-1.19; p=0.02); matrimonial status (married vs single, aOR=1.51; 95% CI:1.22-1.87); divorced vs single (aOR=1.91; 95% CI: 1.36-2.67; p=0.0002); conditions of life (moderate vs bad (aOR=0.76, 95% CI:0.58-1.02)); best vs bad (aOR=0.68, 95% CI: 0.51-0.92; p = 0.04) (S5 Table).

In a multivariable analysis the factors associated with high or moderate risk at M30 were: worker status (public/private vs no activity (aOR=1.99 95% CI: 1.25-3.16)); informal vs no activity (aOR=0.93; 95% CI: 0.59-1.46; p=0.0005); matrimonial status (married vs single (aOR=3.26; 95% CI: 2.09-5.09); divorced vs single (aOR 4.33 95% CI: 2.42-7.73; p = 0.0001)), WHO stage (2 vs 1 (aOR=1.69; 95% CI: 1.16-2.46), 3&4 vs 1 (aOR=0.90, 95% CI: 0.45-1.80; p= 0.01)) (S6 Table).

Discussion:

In a context where early ART initiation is recommended for PLWHIV [15-17] we describe (i) the frequency of different CV risk factors by sex prior to initiation of treatment; (ii) CV risk evolution according to the Framingham equation methods; (ii) and the concordance between the Framingham equation using BMI and the Framingham equation using lipids in a sub-Saharan African population.

There was an increasing CV risk over time but no association between early ART initiation and CV risk at 10 years as estimated by the Framingham equation at 30 months of follow-up in the Temprano trial. CV risk increased significantly over time in both the deferred ART and early ART strategies. This result can be partially explained by the fact that, in the differed ART arms, 79% of patients finally were on ARV treatment at M30, even if the median time on ART was significantly lower in the differed ART. The role of ART in CV risk was previously shown in large cohorts [14], but recent data show the reduction of CV diseases as a cause of death in HIV-infected patients, despite the fact that ART has been given increasingly earlier in recent years [21- 22].

The role of HIV itself in CV risk was shown 10 years ago in structured treatment interruption (STI) studies; HIV infection contributed to increased inflammation factors (e.g., IL6, TNF...) [9]. If earlier ART is part of the answer to decreasing the CV risk related to this HIV inflammation [23-24], and if new ART regimens are better tolerated, the fact remains that traditional CV risk factors should be taken into account to reduce CV incidence, such as tobacco use [25].

In our study, the most significant factors involved in increased CV risk between M0 and M30 were age, as expected, but also increased prevalence of diabetes, hypertension, and cholesterol over the 30-month period. In women, increased obesity [26] with an associated increase in abdominal circumference, was itself predictive of the myocardial infarction risk [27, 28]. In men, smoking prevalence was higher than in women, as in others studies. [29, 30] Social dynamics, dietary habits, and genetics can explain the different frequencies of risk factors between men and women, as well as the differences between African and Western countries. Indeed, the HIV epidemic in sub-Saharan Africa is mostly female [31], and infected women tend to be younger than men [29, 32-33]. This may explain most of the higher severe risk at 10 years in the Framingham score estimation for men compared to women. Additionally, the lower frequency of hypertriglyceridemia in Africa compared to the West could be explained by differences in expression of the lipoprotein lipase [34, 35].

Although the prevalence of risk factors among African PLWHIV has been described for hypertension [36-33] and hypercholesterolemia [32], few authors have shown the evolution of these risk factors over time with and without ART. Age is a factor that can, alone, explain the increased prevalence of some factors as hypertension [37]; however, the use of the most common protease inhibitors in women in our study could also be a factor that can explain the increase of total cholesterol [38, 39].

The evaluation of CV risk at 10 years has been estimated in other African contexts [32, 29, 40], but no assessment of the correlation between the two Framingham equations with BMI and with lipids has been done, to our knowledge. In a context where the dosage of lipids is not usually made in HIV clinics, as in sub-Saharan Africa, this excellent concordance between the two equations can give a simple way to estimate the CV risk in HIV-infected people. Because the study was not design to estimate the cardio vascular risk factors, we have no trends in smoking at to 30 months, then we assumed that the proportion of smokers didn't change overtime. For physical activity, we don't have any data on this issue, however, professional activity is an indirect marker of the latter. Indeed, people with formal professional activities are often more sedentary than those in informal activity in Africa, and the association between type of work and the higher risk at 30 months shows in our study.

Otherwise, we choose to estimate only Framingham scores and not the DAD score, because HIV patients were naïve of ART at baseline and we didn't collect data on family cardiovascular diseases. However, our main goal was to assess the evolution over time of the risk and to find a simple tool to estimate the cardio vascular risk more than an evaluation of the score itself. None of them (Framingham or DAD scores) have been validated in Africa yet.

In conclusion, early ART has shown its effectiveness in improving infectious diseases outcomes for PLHIV in sub-Saharan Africa. However, even if the CV risk level estimated in our context is less than in other continents, it is too often underestimated in Africa. This type of assessment, performed with simple and accessible tools, should be recommended to facilitate the prevention of modifiable CV disease risk, especially in PLHIV.

Aknowledgments

We are indebted to all patients who participated in this trial.

We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePReF, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulaire, PACCI , PNLS, PNLT, NPSP, CEPAC international, RIP plus and INSERM U897 teams:

Matthieu Abanou, Adrienne Aboua, Isabelle Adou, Judith Agolo, Aman Adou, Assa Kouamela, Ibouaïma Bakayoko, Claude Bayeto, Michel Biali, Léontine Bombo, Loukou Brou, Carine Codo, Gwenaëlle Clouet, Edwige Cissé, Gwenaëlle Clouet, Yaya Coulibaly, Edouard Djobi-Djo, Madikona Dosso, Rachelle Duncan, Etché Noue, Peter Fay, Martin Gbaguidji, Robert Gbê, Jocelyn Goly, Marcellin Irié Bi Tié, Marie-Cécile Kassi, Blaise Kayin, Eugenie Koffi-Ayemou, Justine Koffi, Marcial Koffi, Aholi Koffi-N'Dri, Mamadou Konaté, Patrick Kouabenan, Bertin Kouadio, Cheftin Kouadio , Christian Kouadio, Martin Kouadio, Pélagie Kouadio, Victoire Kouadio, Jacquemin Kouakou, Marie-Jeanne Kouakou, Kouakou Yao, Abo Kouamé, Antoine Kouamé, Ferdinand Kouamé, Gérald Kouamé, Justine Kouamé, Charlotte Kouassi, Isabelle Kouassi, Samuel Kra, Georgette Labibi, Jean Lehou, Edwige Mansilla, Jules Moh, Marie-Julie N'Dri, Véronique Niahoua, Brou N'Goran, Ruth N'takpé , Marie-Pascale Nogbout, Yolande N'zué, Joséphine Oupoh, Abdelh Sidibé, Yamissa Siloué, Amah-Cécile Tchehy, Antoine Tizié, Pascaline Touré, Adja Traoré, Nalourgou Tuo, Simon Tuo, Fatoumata Soro, Ange-Desiré Yapi, Juliette, Rosamonde Yao, Anastasie Yapo, Yoro Guei.

References

1. WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: Policies, strategies and interventions. In: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
2. WHO. Focus on innovations in Africa, Executive summary of the report on the Global health sector response to HIV, 2000-2015. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/2015-progress-report-exsummary/en/>.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1998 ;338(13):853-60.
4. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *Aids*. 2001;15(7):F11-8.
5. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(27):20251-4.
6. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
7. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *The New England journal of medicine*. 2005;352(1):48-62.
8. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *Aids*. 2005;19(7):641-52.
9. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2283-96.
10. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000844.
11. Study. FH. 10-year Framingham cardiovascular risk scores. . <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>. Accessed on April 28, 2016.
12. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.

13. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84.
14. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;(5):491-501.
15. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
16. Group Temprano ANRS Study group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):808-22..
17. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):795-807.
18. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72.
20. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014 ;37 Suppl 1:S81-90.
21. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *Aids*. 2014;28(13):1911-9.
22. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(8):1278-80.
23. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
24. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS one*. 2012;7(9):e44454..

25. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(*). *HIV medicine*. 2011;12(7):412-21.
26. Guehi C, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, Koule SO, Moh R, et al. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS research and therapy*. 2016;13:12.
27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
28. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(7):646-53.
29. Mashinya F, Alberts M, Van Geertruyden JP, Colebunders R. Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study. *AIDS research and therapy*. 2015;12:42.
30. Jaquet A, Ekouevi DK, Aboubakrine M, Bashi J, Messou E, Maiga M, et al. Tobacco use and its determinants in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in West African countries. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(11):1433-9. PubMed PMID: 19861019. Pubmed Central PMCID: 2884027.
31. WHO. Gender and HIV AIDS. Available at: <http://appswhoint/iris/bitstream/10665/68892/1/a85585pdf>.
32. Edward AO, Oladayo AA, Omolola AS, Adetiloye AA, Adedayo PA. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors and evaluation of cardiovascular risk using three risk equations in nigerians living with human immunodeficiency virus. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(12):680-8.
33. Mateen FJ, Kanters S, Kalyesubula R, Mukasa B, Kawuma E, Kengne AP, et al. Hypertension prevalence and Framingham risk score stratification in a large HIV-positive cohort in Uganda. *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1372-8; discussion 8.
34. Yu SS, Castillo DC, Courville AB, Sumner AE. The triglyceride paradox in people of African descent. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(2):77-82.
35. Sumner AE, Zhou J, Doumatey A, Imoisili OE, Amoah A, Acheampong J, et al. Low HDL-Cholesterol with Normal Triglyceride Levels is the Most Common Lipid Pattern in West Africans and African Americans with Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Disease Prevention. *CVD prevention and control*. 2010;5(3):75-80.
36. Eholie SP, Lacombe K, Krain A, Diallo Z, Ouiminga M, Campa P, et al. Metabolic disorders and cardiovascular risk in treatment-naïve HIV-infected patients of sub-saharan origin starting

- antiretrovirals: impact of westernized lifestyle. *AIDS research and human retroviruses*. 2015;31(4):384-92.
37. Maimela E, Alberts M, Modjadji SE, Choma SS, Dikotope SA, Ntuli TS, et al. The Prevalence and Determinants of Chronic Non-Communicable Disease Risk Factors amongst Adults in the Dikgale Health Demographic and Surveillance System (HDSS) Site, Limpopo Province of South Africa. *PloS one*. 2016;11(2):e0147926.
 38. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002 May 15;34(10):1396-405.
 39. Young J, Weber R, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antiviral therapy*. 2005;10(5):585-91.
 40. Kingery JR, Alfred Y, Smart LR, Nash E, Todd J, Naguib MR, et al. Short-term and long-term cardiovascular risk, metabolic syndrome and HIV in Tanzania. *Heart*. 2016 Apr 22.

Supporting Information

S1 Table: Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation (with lipids) between M0 and M30, and results of proportional odds cumulative logit models stratified on sex and Temprano ART arms (OR of being in a high level CV risk at 30 months) N=1422

S2 Table: Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation (with BMI) between M0 and M30, and results of proportional odds cumulative logit models stratified on sex and Temprano ART arms (OR of being in a high level CV risk at 30 months) N=1700

S3 Table: Distribution of change in risk between M30 and M0 according to sex in Temprano trial (N =1700).

S4 Table: Association between patient baseline characteristics and moderate/elevated cardiovascular risk at M0 in Temprano trial, Abidjan (N=2038).

S5 Table: Association between patient baseline and therapeutic characteristics and increase in cardiovascular risk at M30 follow-up in Temprano trial, Abidjan (N=1700).

S6 Table: Association between patient baseline and therapeutic characteristics and moderate/elevated cardiovascular risk at M30 follow-up in Temprano trial, Abidjan (N=1700).

S1 Table: Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation (with lipids) between M0 and M30, and results of proportional odds cumulative logit models stratified on sex and Temprano ART arms (OR of being in a high level CV risk at 30 months) N=1422*

Framingham equation (lipids)	Level of CV risk α	M0	M30	OR (IC 95%) \ddagger M30 vs M0	p
		N (%)	N %		
Women					
Differed ART arm	Low	456 (98)	449 (96)	1.73 (1.04-2.88)	0.03
	Moderate	10 (2)	14 (3)		
	High	0 (0)	3 (1)		
Early ART	Low	642 (98)	636 (97)	1.45(0.87-2.41)	0.14
	Moderate	14 (2)	13 (2)		
	High		7 (1)		
Men					
Differed ART	Low	109 (87)	106 (85)	1.20 (0.86-1.68)	0.26
	Moderate	10 (8)	13 (10)		
	High	6 (5)	6 (5)		
Early ART	Low	145 (83)	143 (82)	1.15 (0.8-1.62)	0.41
	Moderate	25 (14)	17 (10)		
	High	5 (3)	15 (9)		

*HDL cholesterol or Total Cholesterol is missing for 2 patients at baseline and 276 patients at months 30 (274 HDL : 21 for early ART and 253 for differed ART ; 268 CT : 20 for early ART and 248 for differed ART) and therefore it was not possible to estimate the Framingham equation with lipids for these patients.

α Level of cardiovascular risk estimated at 10 years with the Framingham equation; Low (< 10 %), moderate (10-20 %), High (>20 %)

\ddagger OR of being in a high cardio vascular risk at month 30 compared to be in a high cardio vascular risk at baseline.

S2 Table: Evolution of the cardiovascular risk with Framingham equation (with BMI) between M0 and M30, and results of proportional odds cumulative logit models stratified on sex and Temprano ART arms (OR of being in a high level CV risk at 30 months) N=1700

Framingham equation (BMI)	Level of CV risk [⌘]	M0	M30	OR (IC 95%) [£] <i>M30 vs M0</i>	<i>p</i>
		N (%)	N %		
Women					
Differed ART arm	Low	647 (987)	634 (95)	1.74 (1.19-2.52)	0.0038
	Moderate	17 (3)	19 (3)		
	High	2 (0)	13 (2)		
Early ART	Low	661 (98)	652 (97)	1.72 (1.12-2.64)	0.01
	Moderate	11 (2)	13 (2)		
	High	2 (0)	9 (1)		
Men					
Differed ART	Low	146 (81)	141 (78)	1.19 (0.93-1.52)	0.15
	Moderate	26 (14)	28 (15)		
	High	9 (5)	12 (7)		
Early ART	Low	136 (76)	129 (72)	1.28 (0.96-1.71)	0.08
	Moderate	34 (19)	32 (18)		
	High	9 (5)	18 (10)		

⌘ Level of cardiovascular risk estimated at 10 years with the Framingham equation; Low (< 10 %), moderate (10-20 %), High (>20 %)

£ OR of being in a high cardio vascular risk at month 30 compared to be in a high cardio vascular risk at baseline.

S3 Table: Distribution of change in risk between M30 and M0 according to sex in Temprano trial (N = 1700).

	Total		Women		Men	
	N (%)	Δ RCV Median (IQR)	N (%)	Δ RCV Median (IQR)	N (%)	Δ RCV Median (IQR)
Δ RCV (M30-M0)	1700	0 (0, 0.6)	1340	0 (0, 0.6)	360	0 (0, 2.1)
Δ RCV zero	659 (38.8)	0 (0, 0)	535 (40.0)	0 (0, 0)	124 (34.5)	0 (0, 0)
Δ RCV positive	692 (40.7)	1 (0.5, 2.0)	527 (39.3)	0.8 (0.5, 1.6)	165 (45.8)	2.4 (1.6, 4.5)
Δ RCV negative	349 (20.5)	-1 (-1.7, -0.6)	278 (20.7)	-0.8 (-1.3, -0.6)	71 (19.7)	-1.7 (-3.2, -1.1)

RCV: reference change value; **IQR:** interquartile range

S4 Table: Association between patient baseline characteristics and moderate/elevated cardiovascular risk at M0 in Temprano trial, Abidjan (N= 2038).

Variable	Unit	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		OR	CI _{95%}	P	aOR	CI _{95%}	P
Education level	Primary vs Never	0.71	0.44-1.16	<i>0.09</i>	0.86	0.52-1.42	<i>0.15</i>
	Secondary vs Never	0.98	0.63-1.52				
	Superior vs Never	0.44	0.21-0.94				
Employment	Public/Private vs No activity	1.69	1.07-2.67	<i>0.002</i>	1.76	1.07-2.87	<i>0.001</i>
	Informal vs No activity	0.82	0.52-1.29				
Matrimonial status	Married vs Single	3.89	2.39-6.35	<i>0.0001</i>	3.67	2.24-6.02	<i>0.0001</i>
	Divorced vs Single	5.19	2.85-9.47				
Living conditions*	Moderate vs Bad	1.13	0.66-1.90	<i>0.85</i>	-	-	
	Best vs Bad	1.16	0.68-1.98				
WHO stage	2 vs 1	1.44	0.97-2.14	<i>0.18</i>	1.38	0.92-2.08	<i>0.28</i>
	3 & 4 vs 1	1.20	0.65-2.21				
CD4 (cells/mm³)	≤500 vs >500	1.08	0.75-1.57	<i>0.65</i>	-	-	
Viral load (copies/ml)	≤5 vs >5 Log ₁₀	0.67	0.46-0.97	<i>0.03</i>	0.71	0.49-1.03	<i>0.07</i>

OR: odds ratio; **aOR:** adjusted odds ratio; **CI:** confidence interval; **WHO:** World Health Organization; **P:** p-value of the Logistic Model

*see Methods section for definition of living conditions

S5 Table: Association between patient baseline and therapeutic characteristics and increase in cardiovascular risk at M30 follow-up in Temprano trial, Abidjan (N= 1700).

Variable	Unit	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		OR	CI _{95%}	P	aOR	CI _{95%}	P
Education level	Primary vs Never	0.99	0.76-1.30	<i>0.11</i>	1.09	0.83-1.43	<i>0.23</i>
	Secondary vs Never	0.91	0.71-1.18		0.98	0.75-1.29	
	Superior vs Never	0.68	0.49-0.96		0.74	0.51-1.09	
Employment	Public/Private vs No activity	1.27	0.98-1.65	<i>0.15</i>	1.35	1.02-1.78	<i>0.02</i>
	Informal vs No activity	1.04	0.82-1.31		0.93	0.73-1.19	
Matrimonial status	Married vs Single	1.57	1.28-1.94	<i>0.0001</i>	1.51	1.22-1.87	<i>0.0001</i>
	Divorced vs Single	1.92	1.39-2.66		1.91	1.36-2.67	
Living conditions*	Moderate vs Bad	0.75	0.57-0.99	<i>0.02</i>	0.76	0.58-1.02	<i>0.04</i>
	Best vs Bad	0.68	0.51-0.90		0.68	0.51-0.92	
WHO stage	2 vs 1	1.09	0.87-1.36	<i>0.69</i>	-	-	
	3 & 4 vs 1	1.08	0.77-1.51		-	-	
ART duration	/12 Months	1.00	0.91-1.10	<i>0.91</i>	-	-	
CD4 (cells/mm³)	≤500 vs >500	1.09	0.89-1.33	<i>0.37</i>	-	-	
Viral load (copies/ml)	≤5 vs >5 Log ₁₀	0.93	0.76-1.14	<i>0.50</i>	-	-	

OR: odds ratio; **aOR:** adjusted odds ratio; **CI:** confidence interval; **WHO:** World Health Organization; **ART:** antiretroviral therapy; **P:** p-value of the Logistic Model

*see Methods section for definition of living conditions

S6 Table: Association between patient baseline and therapeutic characteristics and moderate/elevated cardiovascular risk at M30 follow-up in Temprano trial, Abidjan (N= 1700).

Variable	Unit	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		OR	CI _{95%}	P	aOR	CI _{95%}	P
Education level	Primary vs Never	0.95	0.59-1.51	0.59	-	-	
	Secondary vs Never	1.00	0.64-1.55		-	-	
	Superior vs Never	0.66	0.35-1.25		-	-	
Employment	Public/Private vs No activity	2.02	1.29-3.17	0.0005	1.99	1.25-3.16	0.0005
	Informal vs No activity	1.00	0.64-1.56		0.93	0.59-1.46	
Matrimonial status	Married vs Single	3.42	2.20-5.32	0.0001	3.26	2.09-5.09	0.0001
	Divorced vs Single	3.93	2.22-6.96		4.33	2.42-7.73	
Living conditions*	Moderate vs Bad	0.98	0.60-1.59	0.96	-	-	-
	Best vs Bad	0.94	0.57-1.54		-	-	
WHO stage	2 vs 1	1.67	1.16-2.42	0.01	1.69	1.16-2.46	0.01
	3 & 4 vs 1	0.81	0.41-1.61		0.90	0.45-1.80	
ART duration	/12 Months	0.99	0.98-1.03	0.91	-	-	
CD4 (cells/mm³)	≤500 vs >500	1.061	0.71-1.43	0.93	-	-	
Viral load (copies/ml)	≤5 vs >5 Log ₁₀	0.90	0.63-1.29	0.57	-	-	

OR: odds ratio; **aOR:** adjusted odds ratio; **CI:** confidence interval; **WHO:** World Health Organization; **ART:** antiretroviral therapy; **P:** p-value of the Logistic Model

*see Methods section for definition of living conditions

6. Conséquences de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients VIH

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les différentes épidémies, du VIH et des facteurs de risque cardiovasculaire ont des impacts sur la mortalité. Une des manières de percevoir le poids de ces différentes épidémies est donc de regarder les causes de mortalité dans les différents contextes.

6.1. Au Nord

Depuis l'arrivée des traitements antirétroviraux hautement efficaces, la mortalité a considérablement chuté (234), cependant, lorsque l'on regarde les incidences de mortalité par rapport à la population générale, il persiste toujours une surmortalité chez les patients infectés.

Les causes de mortalité au Nord chez les personnes infectées par le VIH ont longtemps été dominées par les maladies opportunistes. En France, sur 107 décès survenue en 1998 et 1999 dans la cohorte Aquitaine, les causes sous-jacentes de décès étaient dans 48 % des cas des événements classant Sida, dans 3% des cas des infections non liées au VIH, cirrhose associée à l'hépatite B ou C (14%), les tumeurs malignes non liées au VIH (11%), les événements cardiovasculaires à savoir les myocardiopathies (10%), le suicide et overdose (6%), les décès liés au traitement (4%), les blessures (2%) et inconnus (2%). L'infarctus du myocarde et la fibrillation ventriculaire représentaient 6% des causes immédiates de décès (386) On peut remarquer dans ces études que la part de la tuberculose était marginale dans les causes SIDA de mortalité et ne représentaient que 7,7% des causes de décès pour événement SIDA, les causes plus fréquentes bien devant la tuberculose étaient les lymphomes non Hodgkiniens, le CMV, les Mycobactéries atypiques, la PCP et la toxoplasmose cérébrale ; la LEMP, le sarcome de Kaposi. Comparée aux causes de décès dans la population générale, les causes liées aux hépatites virales, les causes cardiovasculaires et tumorales étaient plus importantes chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale.

Dès les années 2000, la proportion de causes liées au VIH diminuait au profit d'autres causes comme hépatites virales (majoritairement les hépatites C) et les cancers, Sida ou non SIDA, (386, 387). Comparée à la précédente étude qui avait eu lieu en France en 1992, l'âge médian au moment du décès était légèrement plus élevé ainsi que la médiane des CD4 Dans la population infectée par le VIH, la co-infection VHC augmente la morbidité SIDA, (388) et la mortalité. Dans cette population infectée par le VIH et le VHC, il existe des biais en raison des comorbidités chez des personnes plus souvent injecteurs de drogues, consommateur d'alcool et de tabac (389). De plus les patients co-infectés VHC sont plus susceptibles aux effets indésirables des ARV et à l'alcool. Cependant,

l'éradication de l'hépatite C permet une diminution de la progression du VIH et un moindre risque de pathologies hépatique ainsi qu'une moindre mortalité liée aux pathologies non hépatiques (390).

En 2014, Hessamfar et al ont observé une augmentation de l'incidence des causes d'hospitalisations dues aux événements cardiovasculaires (6 à 10/1,000 personnes-années chez les hommes et 6 à 14 personnes-années chez les femmes) et aux cancers non hépatiques, alors que la tendance était globalement à la baisse entre 2000 et 2008 (391). L'étude observationnelle de Barbier et al sur les données des patients VIH admis dans 34 unités de soins intensives en France, a montré une augmentation significative des maladies cardiovasculaires chroniques (d'origine artérioscléreuse) allant de 9.3% entre 1999 et 2001 à 19.8% entre 2008 et 2010 ($p < 0.0001$) ; 1691 et 1348 patients VIH avaient été respectivement reçus à ces périodes. La prévalence des cancers avait significativement augmentée de 6.7 à 16.4%, $p < 0.0001$, quand la prévalence des infections bactériennes non liées au Sida diminuait significativement de 26.0 à 17.5%, $p < 0.0001$ (392).

L'enquête mortalité 2010 sur les causes de décès chez les personnes infectées par le VIH notait une baisse dans la prévalence des causes liées au sida (25% en 2010 contre 36% en 2005 et 47% en 2000), une augmentation des cancers non-SIDA et non liés aux hépatites virales (22 contre 17 et 11%), une augmentation de la prévalence des décès dus aux maladies cardiovasculaires (10 contre 8 et 7%) et les infections non liées au SIDA (9 contre 4 et 7%) . Les décès par maladies cardiovasculaires étaient dus aux cardiopathies ischémiques (40%), aux AVC (26%) et aux insuffisances cardiaques (11%) (393). Une étude rétrospective espagnole sur 1937 patients VIH hospitalisés de 1993 à 2013 a noté une baisse significative des maladies infectieuses entre 2003 et 2013 quand on observait au contraire une augmentation des causes liées aux maladies cardiovasculaires, cancers, et des affections respiratoires chroniques (394). Les causes de décès dans 13 cohortes de patients infectés par le VIH ont été analysées en Europe et en Amérique du Nord suivis de 1996 à 2006 (soit un suivi de 154667 personnes-années sous antirétroviraux). Sur un total de 1597 décès, 49.5% étaient dus au Sida, 11.8% aux cancers non liés au Sida, 8.2% aux infections non liées au Sida, 6.5% aux maladies cardiovasculaires (395). Les maladies cardiovasculaires étaient responsables de 12% (IC_{95%} : 7-18) et 7% (IC_{95%} : 4-9) d'admission en milieu hospitalier respectivement en Europe, Amérique du Nord. Les affections liées au Sida et aux infections bactériennes représentaient 31% (23-39), 27% (23-32) en Europe et 28% (17-38) 27% (20-35) en Amérique du Nord (396).

6.2. Au Sud

Là aussi, l'augmentation exponentielle de l'accès à la trithérapie (+ 84% depuis 2010) (397) a eu comme corollaire une baisse importante des décès liés au SIDA (42% en moins depuis le pic de 2004) avec notamment, selon les estimations de 2014, moins de 34% de décès liés au Sida en Afrique Sub-Saharienne qu'en 2000 (397)

Un des défis majeurs, persistant, est l'identification des causes de décès. Comme au Nord, les épidémiologistes et tous les « planificateurs » en santé souhaitent identifier et quantifier les causes

des maladies et surtout celles à l'origine d'un grand nombre de décès mais il n'y a ni réponse simple ni procédé idéal. Même dans les pays développés, tous sont à la recherche de la bonne méthode. En France, comme dans de nombreux pays où la cause de décès est à déterminer obligatoirement, il a été mis en évidence que jusqu'à 30% des certificats de décès sont manquants (387).

La situation est pire dans les pays en voie de développement (398-400). Or, leur détermination et leur connaissance sont sources évidentes d'élaboration de meilleures stratégies de prévention et de prise en charge. Si l'autopsie est évidemment le meilleur outil diagnostique post-mortem, les cultures de nos sociétés africaines en freinent parfois la réalisation ; de meilleurs outils diagnostiques et des plateaux techniques performants dans les hôpitaux et laboratoires seraient d'un apport conséquent dans l'identification des causes de pathologies morbides liées à l'infection à VIH. Le taux encore élevé de pertes de vue est également un frein à la bonne documentation des étiologies de décès.

Que retenir donc à ce jour des données issues des registres hospitaliers, de cohortes observationnelles ou d'essais cliniques sur les causes de décès en Afrique Sub-Saharienne chez les personnes vivant avec le VIH (diagnostic clinique, syndromique ou biologique ou données autopsiques sur dépouille mortelle ou autopsie verbale) ? Dans un contexte où l'observance au traitement et le succès virologique sous ARV sont comparables maintenant depuis plusieurs années à ceux des patients suivis dans les pays occidentaux (208, 401).

Sans traitement antirétroviral

Les taux d'incidence de mortalité selon les strates de CD4 varient entre 0,9 et 99,9 pour 100 personnes-années et la pathologie la plus fréquente classant SIDA est et demeure la tuberculose (399, 400, 402-404). Viennent ensuite les maladies bactériennes invasives, la candidose œsophagienne, les fièvres prolongées inexpliquées et/ou les diarrhées, les mycobactéries non tuberculeuses. Les pathologies VIH non SIDA étant les maladies bactériennes viscérales (404). Sous traitement antirétroviral les taux d'incidence de mortalité varient entre 0,0 et 5,0/100 personnes-années (405).

Les causes infectieuses

La tuberculose compte parmi les 2 principales causes de décès (jusqu'à 32% de causes des décès)(2, 399, 406). La part de la tuberculose liée à la reconstitution immunitaire tend également à croître depuis plusieurs années (407) La cryptococcose neuro-méningée peut compter jusqu'à 20% des causes de décès (406, 407). Souvent liée au syndrome de restauration immunitaire, la persistance de l'antigène cryptococcique dans le liquide cérébro-spinal en explique la physiopathologie (399). La toxoplasmose cérébrale, est à l'origine quant à elle, de près de 10% des décès dans certaines études (408). Les septicémies (environ 7%) et les pathologies bactériennes invasives (jusqu'à 49%), quel que soit leur localisation digestive, respiratoire, ont une part de responsabilité importante dans les décès chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV. Même si elles sont en baisse et ce grâce à l'utilisation importante du cotrimoxazole en prophylaxie depuis plusieurs années (2, 405, 408). Les germes les plus en cause étant Salmonella non-typhi, Escherichia Coli, Shigella spp et Streptococcus

pneumoniae. Viennent ensuite dans des proportions plus faibles : les infections à *Isospora belli*, cryptosporidiose, *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovirus, herpès simplex (408).

Les causes non-infectieuses

Le sarcome de Kaposi et autres cancers classant SIDA peut compter jusqu'à 14% des causes de décès (407, 409).

Néanmoins en raison d'une augmentation de l'espérance de vie et d'une amélioration de la qualité de vie, l'on note une augmentation des décès liés aux pathologies en rapport avec des affections cardiovasculaires et des cancers non classant SIDA (398). Parmi les autres causes de décès, sont les événements liés à la toxicité médicamenteuse même si aujourd'hui, les ARV sont de mieux en mieux tolérés avec le retrait quasi universel de médicaments tels que la d4T et la Névirapine qui étaient à l'origine de graves événements liés à l'hépatotoxicité et les toxidermies (Stevens Johnson et Lyell notamment). Les facteurs associés à la mortalité les plus fréquemment retrouvés sont le : le stade OMS, le taux de CD4 bas, la charge virale élevée, un indice de masse corporelle faible, un taux d'hémoglobine faible (399, 405, 410).

Une étude récente montrait aussi les causes de décès dans un service hospitalier au Cameroun. De façon intéressante 77% des causes étaient en rapport avec le VIH et la Tuberculose était en cause de façon prédominante. On voyait d'ailleurs une baisse de la courbe de mortalité en fonction du temps dans ce service, alors que le nombre de patients infectés par le VIH était stable. Mais pour les patients non infectés par le VIH les patients mouraient de causes, hépatiques, rénales, insuffisances cardiaques, et AVC (411).

6.3. En Afrique, chez les patients infectés par le VIH, dans Temprano

Ces données sur les causes de mortalité au Sud et au Nord nous invitent à considérer la place éminente de la tuberculose dans les causes de décès. En effet, même si les facteurs de risque cardiovasculaires augmentent dans les pays du Sud et que leur effet peut être potentialisé par l'effet propre du virus par le biais de l'inflammation chez les personnes vivant avec le VIH, il reste que le poids de la Tuberculose est tout à fait dominant dans les personnes infectées par le virus, et « masque » en quelque sorte les effets des facteurs cardiovasculaires. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la mortalité dans Temprano « Suivi Prolongé »(TSP), sur l'effet propre des antirétroviraux et de l'INH dans la réduction de ce risque.

Dans la suite de l'essai Temprano tel que décrit plus haut, nous avons suivi tous les patients jusqu'à Janvier 2015, c'est-à-dire jusqu'à M30 du dernier patient inclus. Durant ce suivi, les patients qui acceptaient ce suivi prolongé venaient tous les 3 mois et avaient leur transport remboursé et les médicaments ARV donnés dans le cadre du programme national. Nous n'avions pas les moyens de faire un recueil de morbidité aussi poussé que dans la durée de l'essai proprement dit, mais nous avons notifiés les décès et cherché activement les perdus de vues de la même manière que pendant

la période de suivi « normal ». L'objectif de notre analyse était de regarder la mortalité prolongée dans Temprano, en intention de traiter selon les bras INH ou sans INH, à l'aide d'un modèle de Cox.

Voici nos résultats en résumé. 2,056 patients (CD4 moyen à 477/mm³) ont été suivis pendant 9,404 patient-années (Temprano 4,755; TSP 4,649). Un total de 86 décès a été observé (Temprano 47; TSP 39), 34 chez les patients randomisés dans les bras INH (probabilité de décès à 6 mois de 4.1%, IC_{95%} 2.9 à 5.7) et 52 chez les patients randomisés sans INH (probabilité de décès à 6 mois 6.9%, IC_{95%} 5.1 à 9.2). Le hazard ratio de décès pour la stratégie INH comparée à non INH était de 0.63 (IC_{95%}, 0.41 à 0.97) après ajustement sur la stratégie ARV (Précoces vs. Différé) et de 0.64 (IC_{95%} 0.41 à 0.98) après ajustement sur la stratégie ARV et les CD4 à l'inclusion. En conclusion, chez ces patients africains infectés par le VIH avec des CD4 élevés, 6 mois d'INH conduit à une réduction de 37% de la mortalité indépendamment des ARV précoces et du niveau de CD4 à l'inclusion.

Efficacy of 6-month isoniazid preventive therapy in HIV-infected adults

Writing Committee

Anani Badje^{1,2}, Raoul Moh^{1,2,3}, Delphine Gabillard^{1,2}, Calixte Guéhi^{1,4}, Mathieu Kabran^{2,5}, Jean-Baptiste Ntakpé¹, Jérôme Le Carrou^{1,2}, Gérard M. Kouame¹, Eric Ouattara^{1,2}, Eugène Messou^{1,2,6}, Amani Anzian^{2,6}, Albert Minga^{1,2,7}, Joachim Gnokoro⁶, Patrice Gouesse⁶, Arlette Emieme^{2,5}, Thomas-d'Aquin Toni^{2,5}, Cyprien Rabe³, Baba Sidibé³, Gustave Nzunetu³, Lambert Dohoun^{2,7}, Abo Yao^{2,7}, Synali Kamagate⁷, Solange Amon⁸, Amadou-Barenson Kouame⁸, Aboli Koua⁸, Kouame-Barenson Amadou⁸, Emmanuel Kouamé⁸, Marcelle Daligou⁹, Denise Hawerlander⁹, Simplicite Ackoundzé⁹, Serge Koule⁴, Jonas Séri⁴, Alex Ani⁴, Fassery Dembélé⁴, Fatoumata Koné⁴, Mykayila Oyebe¹⁰, Nathalie Mbakop¹⁰, Olewole Makaila¹⁰, Carole Babatunde¹¹, Nathanael Babatounde¹¹, Gisèle Bleoué¹¹, Mireille Tchoutedjem¹¹, Alain-Claude Kouadio¹², Ghislaine Sena¹², Sahinou-Yediga Yededji¹², Sophie Karcher^{1,2}, Christine Rouzioux¹³, Abo Kouame¹⁴, Rodrigue Assi¹⁵, Alima Bakayoko¹⁵, Serge K. Domoua¹⁵, Nina Deschamps², Kakou Aka^{2,3}, Thérèse N'Dri-Yoman^{2,16}, Roger Salamon^{1,2}, Valérie Journot¹, Hughes Ahibo^{2,5}, Timothée Ouassa^{2,5}, Hervé Menan^{2,5}, André Inwoley^{2,5}, Christine Danel^{1,2*}, Serge P. Eholié^{1,2,3*}, Xavier Anglaret^{1,2*}, on behalf of the Temprano ANRS 12136 study group**.

* Christine Danel, Serge P. Eholié and Xavier Anglaret contributed equally to this manuscript

** A complete list of the Temprano ANRS 12136 Study Group members is provided in the Supplementary Appendix

Authors affiliation:

¹ Inserm U1219, University of Bordeaux, France

² Programme PAC-CI, ANRS research site, Abidjan, Côte d'Ivoire

³ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁴ Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁵ Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDRoS), CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁶ Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation (CePREF), Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁷ Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁸ Hôpital Général d'Abobo Nord, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁹ Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹⁰ Formation Sanitaire Urbaine Communautaire (FSU Com) d'Anonkoua Kouté, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹¹ Hôpital El Rapha, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹² Centre 'La Pierre Angulaire', Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹³ Laboratoire de virologie, CHU Necker, Paris, France

¹⁴ Programme National de Lutte contre le SIDA, Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹⁵ Service de Pneumologie, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

¹⁶ Service de Gastro-entéro-hépatologie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

Corresponding author:

Xavier Anglaret, MD, PhD

Centre INSERM 1219, Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

France

E-mail : Xavier.Anglaret@isped.u-bordeaux2.fr

Tel : +33 5 57 57 17 65 ; Fax : +33 5 57 57 45 28

Key words: Isoniazid preventive therapy, tuberculosis, antiretroviral treatment, sub-Saharan Africa, randomized controlled trial

Running head: Efficacy of 6-month IPT to reduce mortality

Abstract

Background: Temprano was a factorial 2x2 trial that assessed the benefits of early antiretroviral therapy (ART) and 6-month isoniazid prophylaxis (IPT) among HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. Participants were randomly assigned to four groups (deferred-ART-No-IPT, deferred-ART-plus-IPT, early-ART-No-IPT, early ART-IPT). Early ART and IPT were shown to independently reduce the risk of severe morbidity at 30 months. Here we present the efficacy of IPT in reducing mortality in the long term.

Methods: Participants who completed the trial follow up were invited to participate in a post trial phase (PTP). The PTP endpoint was death in an intention-to-treat analysis. We used Cox proportional models to compare mortality between the IPT and No-IPT strategies from inclusion in Temprano to January 2015.

Results: 2,056 patients (mean baseline CD4 count 477/mm³) were followed for 9,404 patient-years (Temprano 4,757; PTP 4,647). A total of 86 deaths were observed (Temprano 47; PTP 39), 34 in patients randomized to IPT (six-year probability 4.1%, 95% CI 2.9 to 5.7) and 52 in those randomized to No-IPT (six-year probability 6.9%, 95% CI 5.1 to 9.2). The hazard ratio of death for IPT compared to No-IPT was 0.63 (95% CI, 0.41 to 0.97) after adjusting for the ART strategy (Early vs. Deferred), and 0.61 (95% CI, 0.39 to 0.94) after adjusting for the ART strategy, baseline CD4 count and other key factors.

Conclusions: In these African HIV-infected adults with high CD4 counts, 6-month IPT led to a 39% decrease in mortality, independently of ART initiation and baseline CD4 count.

Introduction

Based on repeated evidence that Isoniazid preventive therapy (IPT) decreases the risk of tuberculosis in HIV-infected persons, the World Health Organization (WHO) has consistently recommended since 1993 that persons living with HIV who are unlikely to have active tuberculosis (TB) should receive at least 6 months of IPT. [1] However, 23 years later some countries still have not adopted IPT, and in most of those who did the IPT coverage is low. [2-3]

Among the barrier to adopting IPT at country level are the the lack of a common vision between HIV and TB programs, and the fear that individuals who start IPT with unrecognized active TB may develop drug resistant tuberculosis. [3-5] At the prescriber level, however, there is also the feeling that IPT is a not a user-friendly entity, for several reasons.

First, clinical problems posed by IPT -- such as ruling out TB prior to prescribing IPT, or dealing with symptoms suggesting drug intolerance or active TB in a patient taking IPT -- require different approaches among patients with low *versus*. high CD4 counts, those who take ART *vs.* those who do not, or those who just started ART *vs.* those who have taken it for years. Physicians already having to deal with major clinical problems in a context of limited paraclinical facilities may legitimately fear that such heterogeneity complicates their practice. [6]

Second, randomized controlled trials (RCT) have demonstrated the benefits of IPT in terms of TB reduction, not of mortality. [7-9] Some studies have suggested that these benefits may decrease after the treatment is stopped, leading to considerations of extending treatment from 6 months to 36 months or even to lifelong treatment in settings with a high prevalence of TB. [10-13] In addition, IPT efficacy has been shown to be higher in patients with a positive tuberculin skin test (TST), who represent a minority of HIV-infected individuals. [12] Some physicians may thus feel discouraged from adopting a new intervention whose efficacy in reducing mortality is unclear, and whose benefits may be limited to subgroups of patients and decrease over time.

Finally, most RCTs of IPT have been performed in the pre-ART area and/or in patients with low CD4 counts. [7-9,14] As successful ART also decreases the risk of TB [15-18], some physicians may consider that the priority is to get people on ART and ensure immune recovery through treatment success as early as possible, not to implement IPT.

Between 2008 and 2015, we did a randomized controlled factorial 2x2 trial to assess the benefits of early ART, 6-month IPT, or both among HIV-infected adults with high CD4+ cell counts in Ivory Coast. The trial endpoint was severe morbidity at 30-months. The final analysis showed that immediate ART and 6 months of IPT independently led to lower rates of severe morbidity than did deferred ART and no IPT, both overall and among patients with CD4+ counts of at least 500/mm³. [16] After participants reached 30 months of follow-up in the trial, it was proposed that they continue to be followed in a post trial phase (PTP). Here we present the results of the analysis of the efficacy of IPT in reducing mortality at the end of the PTP.

Methods

Temprano trial

Temprano was a randomized controlled, 2x2 factorial, superiority trial, conducted in nine clinics in Côte d'Ivoire, West Africa. It started in March 2008 and ended in January 2015. The trial design and main results have been previously reported. [16] In summary: The inclusion criteria were HIV infection, 18 years of age or more, CD4 count below 800/mm³, and no criteria for starting ART according to the most recent WHO guidelines. The latter included the absence of active TB, as determined by using a clinical algorithm. [1,19] No systematic Chest X-Ray was performed prior to inclusion. A computer generated sequentially numbered blocked randomization list, stratified by study clinics, was included in a software tool which allowed access to the next available trial ID number and arm. Participants were randomized into one of four arms: arm-1 ('Deferred-ART'), in which ART was deferred until WHO criteria for starting ART were met; arm-2 ('Deferred-ART+IPT'), in which ART was deferred until WHO criteria for starting ART were met and a six-month IPT was prescribed; arm-3 ('Early-ART'), in which ART was started immediately; arm-4 ('Early-ART+IPT'), in which ART was started immediately and a six-month IPT was prescribed. After randomization, all participants had a systematic Chest X-Ray and a series of blood tests including CD4 count, plasma HIV-1 RNA and serum transaminases. The first 50% participants also had a QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube [QFT-GIT] test (Celestis). Tuberculin skin tests were not performed. IPT consisted of 300 mg of isoniazid daily, started at month 1 and stopped at month 7. Patients randomized to receive IPT (arms 2 and 4) but who had images suggestive of active tuberculosis on their baseline chest X-ray, had transaminases level above 2.5 times the upper limit of normal, or developed clinical signs suggestive of tuberculosis during first month were not prescribed IPT. All participants were followed 30 months. The primary endpoint was severe morbidity, defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases (including TB), non-AIDS malignancies, and non-AIDS- invasive bacterial diseases

Post Trial Phase

As recruitment in Temprano started in March 2008, the first participant completed 30 months of follow-up in September 2010. From this date on, all patients who reached their 30-months visit were proposed to continue being followed in a post trial phase (PTP) until the last included patient had been followed 30 months.

Temprano and the PTP had mostly similar procedures. In the PTP, as in Temprano: patients had quarterly visits to their care center, and were asked to visit the medical team at the trial clinic as soon as they had medical problems; CD4 count and plasma HIV-1 RNA were measured every six months; consultations, CD4 count, viral load, and antiretroviral drugs were free of charge; Patients who did not show up for a trial visit were traced by experienced social workers, who used telephone calls and home visits to ascertain their vital status and encouraged them to return to the clinic; Finally, the criteria for initiating ART in patients randomized to deferred ART were the same in Temprano and in the PTP, meaning that patients who completed Temprano follow-up without having started ART were proposed to start ART in the PTP using the same criteria as if they were still followed in the trial.

There were two differences between Temprano and the PTP, however. First, in case of a morbidity event in Temprano, transportation for unscheduled visits, investigations, hospitalization and non-antiretroviral drugs were free of charge. In PTP, patients had to pay for it, just as any other patient followed in routine condition in the same care center. Second, the primary outcome was severe morbidity in Temprano whereas it was mortality in the PTP.

Statistics

All analyses were on intent-to-treat. We refer to trial ‘arms’ each time we show separate data for each of the four arms, and trial ‘strategies’ whenever we show data combining patients assigned to ‘IPT’ (arm-2-and-4), ‘No-IPT’ (arm-1-and-3), ‘Early-ART’ (arm-3-and-4) and ‘Deferred-ART’ (arm-1-and-2).

In each arm and strategy we used the Kaplan-Meier method to estimate the cumulative probability of event occurrence. We estimated rates by dividing the number of first events by the cumulative time at risk. The time at risk started at randomization and ended on the date of the last 30-month visit of the last Temprano participant (January 5, 2015), or at death. Follow-up data were censored when participants were lost to follow-up before January 5, 2015. Patients were defined as lost-to-follow-up if they did not show up at their last quarterly scheduled visit, and no further information on their vital status was available within the 6 months preceding the closing date of the database.

Cox proportional-hazards models were used to compare IPT strategies (IPT vs. no-IPT) with respect to mortality. Because Temprano was a 2x2 factorial trial, we first only adjusted the Hazard ratio for the other trial strategy (Early ART vs. Deferred ART) and for the trial center (as a random effect). Subsequently, adjustment was also made for baseline CD4 count, to explore the influence of the degree of immunosuppression on the results; and for variables recognised as risk factors for mortality and/or TB (age, sex, HIV-1 viral load, hemoglobin, and past history of TB), to explore potential confounding effects of these variables.

Finally, in ancillary analyses we successively: stratified by baseline CD4 count (<500 and $\geq 500/\text{mm}^3$); considered death or loss-to-follow-up as the primary endpoint; restricted the analyses to the sample of patients who had the QFT-GIT test performed at baseline, and stratified the analysis for the result of the test (positive and negative or indeterminate).

Interaction between strategies was tested. The assumption of the proportional hazards was examined. All reported *p*-values were two-sided and were not adjusted for multiple testing. Statistical analyses were performed with SAS[®] 9.3 software.

Funder, registration, and ethics

At the end of the 30-month follow-up in the trial, we asked patients for a new informed consent for participating in the PTP. The Temprano trial protocol, which included the PTP, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT00495651). The sponsor had no role in the conduct of the study and interpretation of the data..

Results

Baseline and follow-up characteristics

The first inclusion in Temprano occurred on March 18 2008, the last inclusion on July 16 2012, the first 30-month visit on August 13 2010 and the last 30-month visit on January 05 2015. Between March 2008 and July 2012, 2,076 patients were randomly assigned to treatment groups; 20 (1%) were subsequently excluded and 2,056 (99%) were included in the analyses (Figure-2 and Supplementary-Appendix-Figure-F1).

Baseline and follow-up characteristics of the 2,056 participants according to IPT strategies (IPT and No-IPT) are shown in Table-1. Characteristics according to the four randomization groups are shown in Appendix-Table-SA-T1. Between March 2008 and January 2015, the 2,056 participants were followed a total 9404 person-years, including 4757 during the trial and 4647 during the PTP. The mean follow-up time was 4.6 years overall (SD 1.4), 4.6 years

(SD 1.4) in the IPT strategy and 4.5 years (SD 1.5) in the No-IPT strategy. Of the 1,030 patients assigned to the IPT strategy, 90% actually started isoniazid, and 94% of these completed the 6-month treatment (Table-1).

Mortality

During follow-up, 86 deaths were recorded. The incidence of death was 0.7/100 person-years in the IPT strategy (95% CI 0.5-0.9) and 1.1/100 person-years (95% CI 0.9-1.4) in the No-IPT strategy; and ranged from 0.6/100 person-years (95% CI 0.3-1.0) in arm 4 (Immediate ART plus IPT) to 1.3/100 person-years (95% CI 0.8-1.8) in arm 1 (Deferred ART, No-IPT). The six-year probability of death was 4.1% (95% CI 2.9-5.7) in the IPT strategy and 6.9% (95% CI 5.1-9.2) in the No-IPT strategy (Figure-3A); and ranged from 3.2% (95% CI 1.9-5.5) in arm 4 (Immediate ART plus IPT) to 7.0% (95% CI 4.7-10.4) in arm 1 (Deferred ART, No-IPT)(Figure-3B).

The hazard ratio of death for IPT compared to No-IPT was 0.63 (95% CI, 0.41 to 0.97) after adjusting for the ART strategy (Early vs. Deferred) and the trial center; 0.64 (95% CI 0.41 to 0.98) after adjusting for the ART strategy, trial center and baseline CD4 count; and 0.61 (95% CI 0.39-0.94) after adjusting for all variables shown in table 1. When restricting the analysis to patients with baseline CD4 count $\geq 500/\text{mm}^3$, the hazard ratio was 0.41 (95% CI, 0.17 to 1.00). Other factors significantly associated with death were baseline CD4 count, Hemoglobin and plasma HIV1 RNA (Table 2).

Mortality or loss to follow-up

During follow-up, 207 patients were lost-to follow-up (IPT: 97; No-IPT: 110), accounting for an overall rate of loss to follow-up of 2.2/100 person-years (95% CI 1.9-2.5). The rate of loss to follow-up was 1.2/100 person-years during the trial phase (95% CI 0.9-1.5), and 3.2/100 person-years during the PTP (95% CI 2.7-3.7); and 2.0/100 person-years in the IPT strategy (95% CI 1.6-2.4) versus. 2.4/100 person-years in the No-IPT strategy (95% CI 1.9-2.8).

The six-year probability of death or loss to follow-up was 17.4% (95% CI 14.7-20.6) in the IPT strategy and 21.3% (95% CI 18.3-24.7) in the No-IPT strategy (Supplementary-Appendix-Figure-F2A); and ranged from 15.8% (95% CI 12.3-20.3) in arm 4 (Immediate ART plus IPT) to 24.3% (95% CI 20.0-29.5) in arm 1 (Deferred ART, No-IPT)(Supplementary-Appendix-Figure-F2B). The hazard ratio of death or loss to follow-up for IPT compared to No-IPT was 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.97) after adjusting for all variables shown in table 1. Other factors significantly associated with death or loss to follow-up were ART strategy, baseline hemoglobin and plasma HIV1 RNA (Table 2).

QuantIFERON-TB Gold In Tube test

Among the 967 patients who had a QTF-GIT test performed at baseline (IPT: 482; No-IPT: 485), the test was positive in 337 (IPT: 164; No-IPT: 173), negative in 597 (IPT: 306; No-IPT: 291), and indeterminate in 33 (IPT: 12; No-IPT: 21) test. The number (%) of patients with positive/negative/indeterminate tests was 269/480/27 (35%/62%/3%) among patients with baseline CD4 $< 500/\text{mm}^3$ vs. 68/117 /6 (36%/ 61%/ 3%) among those with baseline CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ (p=0.95); and 30/50/6 (35%/58%/7%) among patients aged ≥ 50 years vs. 307/547/27 (35%/62%/3%) vs. among those aged < 50 years (p=0.16).

After adjustment for the ART strategy (Early vs. Deferred), ITP strategy (ITP vs. No-ITP) and trial center, the Hazard Ratio of death was 0.59 (95% CI 0.32 to 1.11, p=0.10) for patients with a positive QTF-GIT test compared to those with a negative or indeterminate test at baseline. The six-year probability of death was 3.1% (95% CI 1.3-7.3) in the IPT strategy vs. 5.2% (95% CI 2.6-10.4) in the no-IPT strategy among patients with positive QTF-GIT test

(Figure-3C); and 5.2% (95% CI 3.2-8.3) in the IPT strategy vs. 8.5% (95% CI 5.7-12.4) in the No-IPT strategy among those with negative QTF-GIT test (Figure-3D).

There was no statistical interaction between the result of the QTF-GIT test at baseline and the IPT strategy with regards to mortality ($p=0.96$). When stratifying the analysis by QTF-GIT test results, the hazard ratio of death for IPT compared to No-IPT after adjustment for the ART strategy and trial center was : 0.61 (95% CI 0.20-1.86) among patients with positive QTF-GIT; and 0.63 (95% CI 0.33-1.18) among those with negative or indeterminate QTF-GIT.

Discussion

We followed 2056 HIV-infected adults during a mean of 4.6 years in West Africa. These patients had a median CD4 count of 465 cells/mm³, and were randomly assigned to receive immediate ART, 6 months of IPT, or both. Our primary analysis leads to two major conclusions.

Firstly, IPT led to a 39% reduction in mortality. To our knowledge, this is the first randomized evidence that IPT decreases mortality in HIV-infected adults.

Secondly, IPT efficacy in reducing mortality was independent of ART. Both interventions, IPT and ART reinforced each other, with the maximal benefit being reached in patients who received both. In a recent placebo-controlled trial conducted in South Africa in HIV-infected adults receiving ART and having a median of 216 CD4+ cells/mm³ at baseline, IPT decreased the risk of TB by 37%. [14] Our finding that IPT decreases mortality by 39% independently of CD4 in HIV-infected adults having a median CD4 count of 465 cells/mm³ is consistent with this and widens the spectrum of evidence that IPT should be given in patients on ART at any CD4 count.

Apart from these primary conclusions, our data also shed light on two important issues, namely the durability of IPT beneficial effect, and the effect of IPT in patients with documented latent TB infection as compared to other patients.

In the nineties, pioneer RCTs of IPT in patients off ART reached contrasted conclusions on the sustainability of IPT effect, casting doubt that the efficacy of a 6-month treatment might vanish over time. This led to the question of whether continuous IPT was required to ensure long-term protection in high TB incidence settings. [7-11] The two African RCTs that further compared 6 months to longer durations of IPT gave contradictory answers to this question. One, in Botswana, concluded that 36 months was more effective than 6 months [12], whereas the other, in South Africa, concluded that a continuous IPT taken for a mean of 3.9 years was not superior to 6 months. [20]

In our study, the follow-up time was substantially longer than that in the previous placebo controlled trials of IPT [7-11,14], and the benefits of a 6-month IPT appeared to be sustainable up to 6 years after the intervention. It was as if ART had ensured long-term durability of the benefits of a short-course IPT. This supports the hypothesis that 6 months of IPT and ART may reinforce each other's efficacy through complementary mechanisms: while the former cures latent *M. tuberculosis* infection and prevent new infections during the course of the treatment, the latter leads to immune recovery that decreases the risk of both new TB infection and TB reactivation in the longer term. [21]

Previous RCTs of IPT off ART strongly suggested that the efficacy of IPT was higher, if not restricted to, patients with positive PPD tests. [7-11] In the recent trial of IPT on ART in South Africa, however, subgroup analysis stratified by TST or IGRA results showed that the protective effect of IPT against tuberculosis was statistically significant in patients with a

negative TST or a negative IGRA and not significant in those with a positive TST or a positive IGRA. [14] Importantly, for the IGRA, the adjusted hazard ratios of TB in patients receiving ITP vs. those receiving placebo were similar among subgroups of patients with positive and those with negative IGRA. The fact that one was significant and the other not was likely due to lack of power. Our own findings were consistent with this, as we also found similar adjusted hazard ratios of death in the ITP vs. No-IPT strategies in subgroups analysis of patients with positive vs. negative QTF-GIT. Both were non significant, due to lack of power. Interestingly, the shape of the KM mortality curves in both subgroups suggests that the efficacy of IPT was maximal during the early follow-up in patients with positive QTF-GIT test, and during the late follow-up in those with negative QTF-GIT test. [22]

Our study has several limitations.

First, while we reported the rate of TB and other severe events at 30 months in the initial Temprano paper [16], we do not report long-term morbidity data in the present paper. During the trial phase, the Event Documentation Committee used standardized criteria to validate and classify all severe morbidity events. These criteria were a combination of clinical definitions and paraclinical test results. Clinical definitions sometimes included evolution under standardized care and treatment. [16] During the post trial phase, participants had to pay for paraclinical tests other than routine ART monitoring tests, and for care and treatment other than ART. Therefore, we did not document morbidity events during the PTP, and focused efforts on documenting mortality.

Second, over the entire study period, the overall rate of loss to follow-up was 2.2 per 100 person-years. As expected it was higher during the PTP as compared to the trial phase. Some patients who were lost to follow-up may have died. However, this is unlikely to bias the results, because the rate of loss to follow-up was similar in the No-IPT and ITP strategies and IPT significantly decreased the risk of death or loss to follow-up. Of note, the KM curves of probability of death or loss to follow-up had the same shape as the mortality curves, with the difference between strategies being 1.2% for death and 2.7 % for death or loss to follow-up at 3 years and 2.8% for death and 3.9% for death or loss to follow-up at 6 years.

In conclusion, among these African HIV-infected adults with high CD4 counts, 6 months of IPT led to a 39% decrease in mortality, independently of ART initiation and baseline CD4 count. Six months of IPT should be proposed to all adults who start ART at any CD4 count and have no evidence of active TB in sub-Saharan Africa. [23-24]

Acknowledgements

Funding support:

This trial was supported by grants from the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253): Brigitte Bazin, Géraldine Colin, Jean François Delfraissy (director), Pauline Justumus, Thierry Menvielle, Aurélien Mollard, Claire Rekacewicz, Marie de Solere

We are indebted to all patients who participated in this trial.

We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePreF, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulaire, PACCI, PNLs, PNLt, NPSP, CEPAC international, RIP plus and INSERM U897 teams.

Matthieu Abanou, Adrienne Aboua, Isabelle Adou, Judith Agolo, Aman Adou, Assa Kouamela, Ibouaïma Bakayoko, Claude Bayeto, Michel Biali, Léontine Bombo, Loukou Brou, Carine Codo, Gwenaëlle Clouet, Yaya Coulibaly, Edouard Djobi-Djo, Madikona Dosso, Rachelle Duncan, Etché Noue, Peter Fay, Martin Gbaguidji, Robert Gbê, Jocelyn Goly, Marcellin Irié Bi Tié, Marie-Cécile Kassi, Blaise Kayin, Eugénie Koffi-Ayemou, Justine Koffi, Marcial Koffi, Aholi Koffi-N'Dri, Mamadou Konaté, Patrick Kouabenan, Bertin Kouadio, Cheftin Kouadio, Christian Kouadio, Martin Kouadio, Pélagie Kouadio, Victoire Kouadio, Jacquemin Kouakou, Marie-Jeanne Kouakou, Kouakou Yao, Abo Kouamé, Antoine Kouamé, Ferdinand Kouamé, Gérald Kouamé, Justine Kouamé, Charlotte Kouassi, Isabelle Kouassi, Samuel Kra, Georgette Labibi, Jean Lehou, Edwige Mansilla, Jules Moh, Marie-Julie N'Dri, Véronique Niahoua, Brou N'Goran, Ruth N'takpé, Marie-Pascale Nougout, Yolande N'zué, Joséphine Oupoh, Abdelh Sidibé, Yamissa Siloué, Amah-Cécile Tchehy, Antoine Tizié, Pascaline Touré, Adja Traoré, Nalourgou Tuo, Simon Tuo, Fatoumata Soro, Ange-Desiré Yapi, Juliette, Rosamonde Yao, Anastasie Yapo, Yoro Guei.

We thank Merck Sharp & Dohme, for the donation of Stocrin® and Gilead Sciences, for the donation of Truvada® for all participants in the study; The 'Nouvelle Pharmacie de Santé Publique' of Côte d'Ivoire, for providing all others antiretroviral drugs; and The President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) for supporting the 'Nouvelle Pharmacie de Santé Publique' of Côte d'Ivoire in antiretroviral drugs supply

References

1. World Health Organization. Guidelines on intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained setting, 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf ; Accessed August 14, 2016.
2. Gupta S, Granich R, Date A, Lepere P, Hersh B, Gouws E, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(10):1149-58.
3. Getahun H, Granich R, Sculier D, Gunneberg C, Blanc L, Nunn P, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS* 2010;24 Suppl 5:S57-65.
4. Adams LV, Talbot EA, Odato K, Blunt H, Steingart KR. Interventions to improve delivery of isoniazid preventive therapy: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2014;14:281.
5. Moolphate S, Lawpoolsri S, Pungrassami P, Sanguanwongse N, Yamada N, Kaewkungwal J. Barriers to and motivations for the implementation of a treatment programme for latent tuberculosis infection using isoniazid for people living with HIV, in upper northern Thailand. *Glob J Health Sci* 2013;5(4):60-70.
6. Lester R, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Chandler C, Churchyard GJ, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS* 2010;24 Suppl 5:S45-8.
7. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337(12):801-8.
8. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *Aids* 1998;12(18):2447-57.
9. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342(8866):268-72.
10. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Mutuluza Kityo C, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS (London, England)* 2001;15(16):2137-47.
11. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter J, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS (London, England)* 2001;15(2):215-22.
12. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9777):1588-98.
13. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Mosimaneotsile B, et al. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in HIV-infected adults in Botswana: a posttrial observational analysis. *AIDS* 2015;29(3):351-9.

14. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384(9944):682-90.
15. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud H, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14(4):281-90.
16. Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808-22.
17. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795-807.
18. Granich R, Gupta S, Suthar AB, Smyth C, Hoos D, Vitoria M, et al. Antiretroviral therapy in prevention of HIV and TB: update on current research efforts. *Curr HIV Res* 2011;9(6):446-69.
19. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000391.
20. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
21. Sumner T, Houben RM, Rangaka MX, Maartens G, Boulle A, Wilkinson RJ, et al. Post-treatment effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS* 2016;30(8):1279-86.
22. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *The Lancet* 1998;351(9105):786-92.
23. Charalambous S, Grant AD, Innes C, Hoffmann CJ, Dowdeswell R, Pienaar J, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010;24 Suppl 5:S5-13.
24. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009;23(5):631-6.

Table 1. Baseline and follow up characteristics

	No-IPT (N = 1026)	IPT (N = 1030)
Baseline		
Age, years, median (IQR)	35 (30–41)	35 (30–42)
Sex, female, n (%)	807 (79%)	807 (78%)
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	22.6 (20.2–25.5)	22.3 (20.2–25.2)
WHO clinical stage, n (%)		
stage 1 or 2	931 (90.7%)	927 (90%)
stage 3 or 4	95 (9.3%)	103 (10%)
CD4 cell count/mm ³ , median (IQR)	465 (365–575)	464 (378–573)
CD4 cell count categories, n (%)		
≥500 cells/mm ³	423 (41%)	426 (41%)
<500 cells/mm ³	603 (59%)	604 (59%)
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml, median (IQR)	4.7 (4–5.2)	4.7 (4–5.3)
Plasma alanine aminotransferase >2.5 ×ULN, n (%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)
Hemoglobin <95 g/liter, n (%)	116 (11%)	122 (12%)
Past History of active tuberculosis, n (%)	33 (3.2%)	28 (2.7%)
Positive IGRA for tuberculosis, n (%)	173/485 (36%)	164/482 (34%)
Follow-up		
Follow up Time in patient-years, overall	4636	4768
Temprano trial	2346	2413
Post Trial Phase	2290	2355
Lost to follow-up, n (%)	110 (10.7%)	97 (9.4%)
Temprano trial	35 (3.4%)	23 (2.2%)
Post Trial Phase	75 (7.3%)	74 (7.2%)
Deaths, n (%)	52 (5.1%)	34 (3.3%)
Temprano trial	29 (2.8%)	18 (1.7%)
Post Trial Phase	23 (2.2%)	16 (1.6%)
Ever started cotrimoxazole, n (%)	988 (96%)	1002 (97%)
Ever started ART, n (%)	901 (88%)	930 (90%)
First-line ART regimen, n (%)		
TDF-FTC plus EFV	632 (70%)	652 (70%)
TDF-FTC plus LPV/r	200 (22%)	207 (22%)
Other §	69 (8%)	71 (8%)
Ever started IPT, no. (%) ¶	0	927 (90%)
Completed 6-mo course, no (%) ¶	0	869 (94%)

Footnotes to Table 1

* None of the characteristics differed significantly between IPT and No IPT groups.

N= number; IQR: interquartile range; IPT: Isoniazid Preventive Therapy; WHO: World Health Organization; ART: Antiretroviral Therapy; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ZDV: zidovudine; LPVfr: lopinavir/ritonavir; ALAT: Alanine Amino Transferase; ULN: upper limit of normal.

T Only the first 967 patients enrolled in Temprano (IPT: 482; no IPT: 485) underwent an interferon-gamma release assay (IGRA) for tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold In-Tube, Celestis). Indeterminate results were considered negative.

§ Other regimens were TDF-FTC-zidovudine (ZDV) (81 patients), ZDV-lamivudine (3TC)-LPVfr (25), ZDV-3TC-EFV (3), ZDV-3TC-nevirapine (3), didanosine-3TC-EFV (1), stavudine (D4T)-3TC-EFV (1), D4T-3TC-LPVfr (1), and 3TC-abacavir-LPVfr (1).

£ The reasons for not starting IPT at 1 month were the presence of signs suggestive of tuberculosis on the chest radiograph obtained at baseline (n=16), the presence of clinical signs suggestive of tuberculosis at the 1-month visit (n=47), non-attendance at the 1-month visit (n=24), elevated aminotransferase levels at baseline (n=6), pregnancy (n=4), death before 1 month (n=1), and other reasons (n=5).

¤ The reasons for stopping IPT prematurely were death from an unknown cause (n=1), discontinuation by patients for personal, nonmedical reasons (n=22), discontinuation by physicians because of the presence in the patient of signs or symptoms suggestive of tuberculosis (n=10, of whom 3 were confirmed to have tuberculosis), pregnancy (n=13), and the following 12 adverse events: elevated aminotransferase levels (two grade 2 events, two grade 3 events, and two grade 4 events), psychiatric side effects (two grade 2 events and two grade 3 events), and pruritus (two grade 2 events). None of the episodes of elevated aminotransferase levels led to death.

Table 2. Rates and hazard ratios of death and of 'death or loss to follow-up'

	N	Death				Death or loss to follow-up			
		n	Rate	aHR (95% CI)	<i>p</i>	n	Rate	aHR (95% CI)	<i>p</i>
IPT strategy									
No-IPT	1026	52	1.12	-		162	3.49	-	
IPT	1030	34	0.71	0.61 (0.39-0.94)	0.03	131	2.75	0.77 (0.61-0.97)	0.03
ART strategy									
Deferred ART	1023	49	1.05	-		165	3.54	-	
Immediate ART	1033	37	0.78	0.70 (0.45-1.07)	0.10	128	2.70	0.74 (0.58-0.93)	0.01
Sex									
Female	1614	61	0.82	-		220	2.97	-	
Male	442	25	1.24	1.54 (0.93-2.53)	0.09	73	3.63	1.24 (0.94-1.64)	0.12
Age									
< 50 years	1869	74	0.87	-		265	3.10	-	0.87
≥ 50 years	187	12	1.40	1.55 (0.83-2.89)	0.17	28	3.27	1.03 (0.70-1.54)	
Past history of tuberculosis									
Yes	61	4	1.46	-		13	4.74	-	
No	1995	82	0.90	1.08 (0.33-3.51)	0.89	280	3.07	0.82 (0.46-1.48)	0.51
Baseline CD4 count									
< 500 cells/mm ³	1207	63	1.05	-		190	3.17	-	
≥ 500 cells/mm ³	849	23	0.67	0.61 (0.37-1.00)	0.05	103	3.01	1.05 (0.82-1.34)	0.72
Baseline Plasma HIV-1 RNA									
≥ 5 log ₁₀ copies/ml	706	45	1.41	-		122	3.64	-	
< 5 log ₁₀ copies/ml	1342	41	0.66	0.59 (0.38-0.92)	0.02	171	2.59	0.78 (0.61-0.99)	0.04
Baseline body mass index									
≥ 18.5 kg/m ²	1860	73	0.85	-		263	3.08	-	
< 18.5 kg/m ²	196	13	1.52	1.47 (0.80-2.70)	0.22	30	3.50	1.04 (0.71-1.53)	0.84
Baseline Hemoglobin									
≥ 95 g/liter	1791	61	0.74	-		238	2.90	-	
< 95 g/liter	252	24	2.10	2.65 (1.61-4.35)	0.0001	54	4.73	1.60 (1.18-2.17)	0.003

Footnotes to Table 2

* Of the 2056 patients included in Temprano trial analysis, 13 had missing data for baseline hemoglobin, and 8 had missing data for baseline viral load. The multivariate analyses reported in this table were therefore performed using data from 2035 patients.

N: number of patients

n: number of events (death, and death or loss to follow-up)

Rate: per 100 person-years

aHR: adjusted Hazard Ratio. Hazard ratios were adjusted for study center and all variables shown in the table.

LIST OF FIGURES**Figure 1. Design of Temprano trial and post-trial phase****Footnotes to Figure 1**

IPT: Isoniazid Preventive Therapy; ART: Antiretroviral Therapy

Figure 2. Flow chart**Footnotes to Figure 2**

(1) Of the 886 screened but excluded, 451 declined to participate, 3 were pregnant, 48 had clinical indication to start ART, 261 had CD4+ count below range for inclusion, 88 had CD4+ count above range for inclusion, 2 were already receiving ART and 33 had other reasons.

(2) Of the 12 patients who underwent randomization but were excluded from analysis, 8 were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally), 3 were HIV-seronegative on tests performed at inclusion (these patients were previously found to be HIV-positive locally and were followed in HIV clinics for 76, 95, 148 respectively, before inclusion), and 1 had a history of combined ART that was discovered after inclusion.

(3) Of the 8 patients who underwent randomization but were excluded from analysis, 7 were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally), 1 were HIV-seronegative on tests performed at inclusion (this patient was previously found to be HIV-positive locally and was followed in HIV clinics for 306 days before inclusion).

IPT: isoniazid preventive therapy.

Figure 3. Kaplan Meier curve of probability of death

Figure 3A. Death, according to IPT strategy : all patients (N=2056)

Figure 3B. Death, by randomization arm: all patients (N=2056)

**Figure 3C. Death, according to IPT strategy : Patients with positive QTF-GIT test
(n=337)**

Figure 3D. Death, according to IPT strategy : Patients with negative QTF-GIT test

(n=630)

Footnotes to Figure 3

Vertical bars represent 95% confidence intervals.

IPT: Isoniazid Preventive Therapy; ART: Antiretroviral Therapy; N° at risk: number of patients at risk; QTF-GIT: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

Arm1: Deferred ART, No-IPT

Arm 2: Deferred ART plus IPT

Arm 3: Immediate ART, No-IPT

Arm 2: Immediate ART plus IPT

Figure 1. Study design : Temprano trial, and post-trial phase

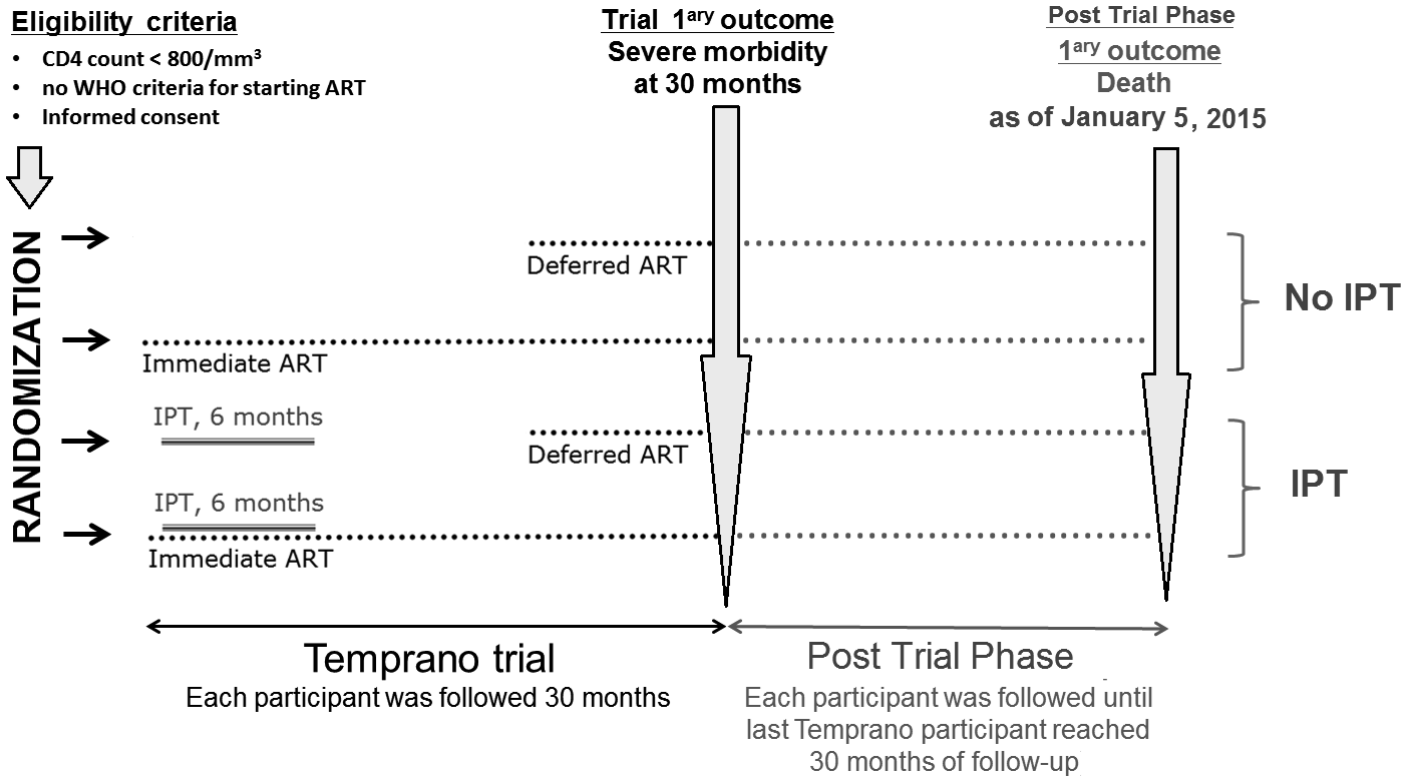


Figure 2. Flow chart

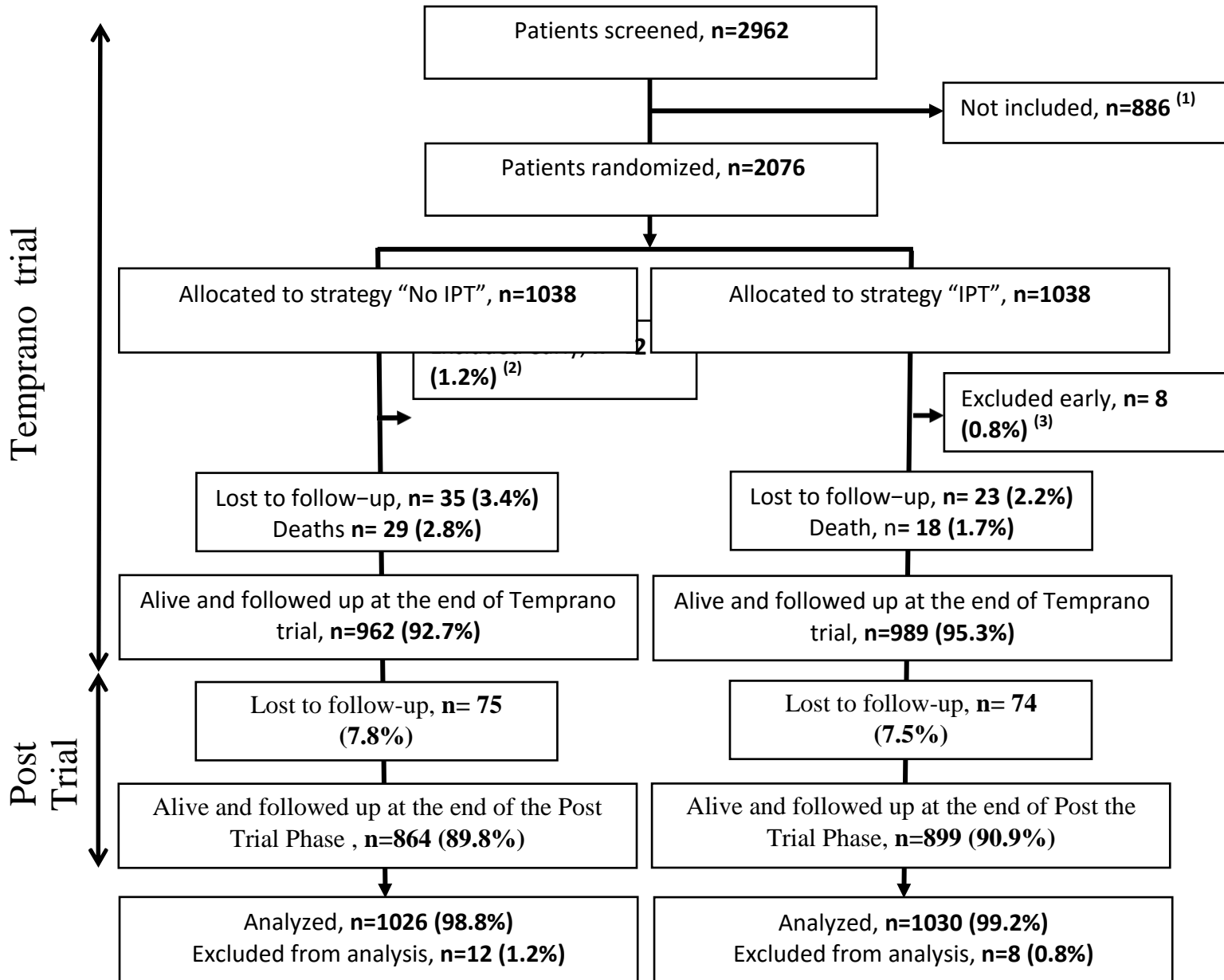
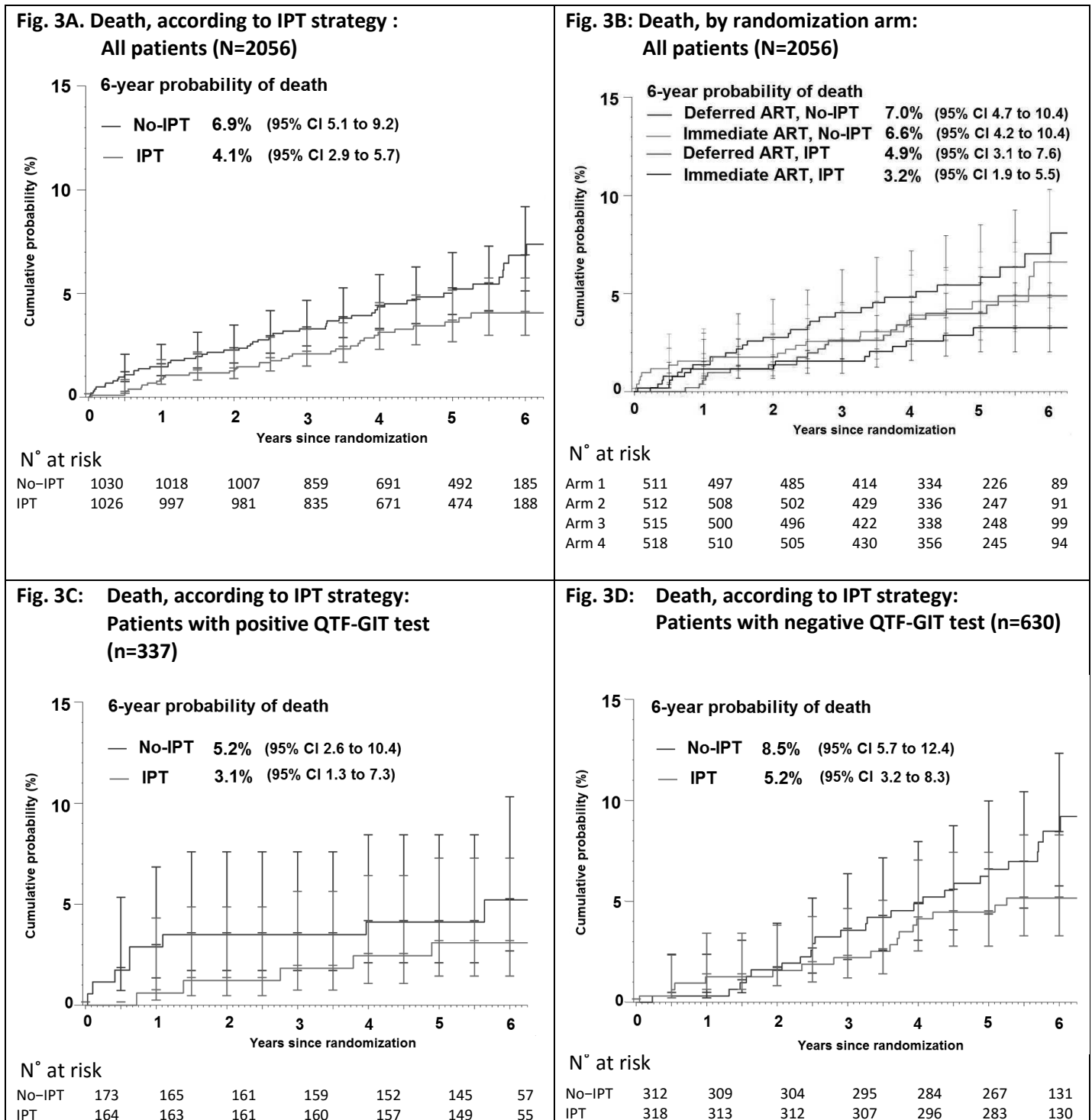


Figure 3. Kaplan Meir curves of probability of death



Conclusion - Perspectives

Durant ce travail, nous avons parcouru l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaire dans différents contextes. Tout d'abord, dans le contexte des pays industrialisés qui sont les premiers à avoir décrits ces risques grâce aux grandes études de cohortes, et où leur prise en compte dans les politiques de prévention a permis une réduction de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Puis nous avons parcouru les données dans les pays du Sud où l'on observe une transition épidémiologique avec un accroissement de ces facteurs de risque cardiovasculaire en Afrique Sub-Saharienne, même si la rareté des données en Afrique fait que les projections réalisées par les enquêtes de type Global Burden of Diseases peuvent poser question.

Dans ce panorama, nous nous sommes particulièrement intéressés aux personnes infectés par le VIH pour voir l'impact de ces facteurs de risque dans cette population spécifique, au Nord comme au Sud.

Nous avons d'abord pu constater les difficultés rencontrées par les pays du Sud en raison

- De la rareté ou l'absence dans de nombreux pays de données sur la prévalence réelle des facteurs de risque cardiovasculaire,
- De l'absence de données réelles sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires en raison des difficultés à établir des diagnostics précis par manque de moyens (imagerie ou de moyens de laboratoire)
- De l'absence de cohorte en population générale ou dans les populations de personnes infectées par le VIH qui permettrait de valider les scores de risque cardiovasculaire développés dans d'autres pays,
- l'absence de score de risque cardiovasculaire développé à partir de données africaines.

Dans ce contexte, nous avons apporté des données originales grâce à l'étude Temprano ANRS12136 particulièrement intéressante car elle nous permet de nous projeter dans l'avenir étant donné que la population incluse dans cette étude à des taux de lymphocytes CD4 assez élevés, et dont on espère que ce sera de plus en plus la population qui arrivera dans les centres de santé à l'avenir.

- Tout d'abord nous avons apporté des données originales concernant les facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH, notamment la prévalence du surpoids et de l'obésité plus importante chez les femmes et son association avec les facteurs de risque tel que l'HTA, les dyslipidémies, ainsi que son évolution sous ARV.
- Nous avons également apporté des éléments importants concernant la corrélation entre les deux scores de Framingham avec IMC et avec lipides, ce qui pourrait être un outil simple et

utilisable dans les Pays en Développement où la mesure des lipides n'est pas habituelle et coûteuse.

- Cependant, nous n'avons pas pu apporter de réponses concernant la validation de ce score étant donné que l'étude Temprano était limitée dans le temps et ce, malgré le suivi prolongé qui n'atteint pas des durées suffisamment longues pour estimer l'incidence de maladies cardiovasculaires à 10 ans. Cela montre la nécessité de grandes cohortes que ce soit chez des patients infectés ou non par le VIH. Ce serait vraiment important dans nos pays pour avoir une réelle idée des conséquences des maladies cardiovasculaires.
- En post-doctorat, je compte publier en collaboration avec les collègues de PACCI des données détaillées des causes de mortalité dans Temprano, et en particulier les quelques cas de décès subits que nous avons pu observer en regardant de près les causes de décès dans cette étude.

Dans notre dernier chapitre, nous avons regardé de plus près les causes de décès parmi les patients infectés par le VIH au Nord comme au Sud, et la réalité reste très différente selon les contextes avec une prévalence beaucoup plus élevée de la tuberculose comme cause de décès dans les pays du Sud. En effet, nous voyons encore peu de causes cardiovasculaires en proportion dans les causes de mortalité au Sud, ceci peut être en raison de l'âge plutôt jeune de la population infectée, mais probablement d'abord en raison de cette prééminence de la tuberculose au Sud et d'autres pathologies infectieuses.

Nous pouvons donc rappeler les grands enseignements qu'a apportés l'étude Temprano à cet égard et dont les résultats ont contribué à changer les recommandations internationales OMS en 2015. Nous présentons de plus des données originales ici avec l'efficacité de la prophylaxie par 6 mois d'INH sur la réduction de la mortalité dans Temprano prolongé. Ces données reposent la question de l'utilisation de cette prévention efficace de la tuberculose sur cette cause majeure de mortalité, et nous savons les réticences et difficultés qu'ont pourtant les programmes africains et notamment en Côte d'Ivoire pour prendre cette décision de la prévention, par crainte de voir augmenter les résistances aux antituberculeux.

Cependant si ces mesures du traitement ARV précoce, et de la prophylaxie antituberculeuse devraient déjà permettre une réduction de la mortalité dans les pays du Sud, cela ne doit pas empêcher la prise de conscience de la transition épidémiologique en train de se vivre avec les conséquences que pourraient avoir des facteurs de risque en expansion sur la mortalité cardiovasculaire et cancéreuse, lorsque les personnes infectées par le VIH cesseront de mourir à cause du VIH ou de la tuberculose.

Il nous paraît donc nécessaire en tant que chercheur et médecin, de continuer de travailler sur ces sujets afin de sensibiliser, avec d'autres, les réseaux de médecins ou sociétés savantes mais aussi les pouvoirs publics et autorités sanitaires sur les enjeux de cette prévention dans les pays du Sud.

Pour cela, il nous semble important d'aider à la mise en place d'une véritable médecine préventive avec pour objectif la maîtrise de la transition épidémiologique qui paraît inéluctable. Il s'agira de développer la recherche opérationnelle qui permettra de connaître les véritables prévalences, et

incidences aussi bien des maladies infectieuses que des maladies non-communicables dont les maladies cardiovasculaires en termes de morbidité et de mortalité. Pour cela, l'organisation du recueil de l'information semble importante en population générale et dans les structures de soins.

L'idéal serait de pouvoir mobiliser les pouvoirs publics et financeurs pour mener des enquêtes de type Stepwise de façon périodique (chaque 3 à 5 ans) car les données sont dynamiques et cette périodicité permettra d'apprécier l'évolution des différents facteurs de risque dans la population et d'évaluer les programmes. L'organisation de telle enquête devrait être supervisée par des structures de recherche nationales ou régionales en vue de permettre la comparabilité des résultats. Il faudrait bien sûr mettre en place des cohortes aussi bien en population générale que dans des populations spécifiques telle la population de personnes infectées par le VIH. Ces cohortes permettront d'élaborer des équations de risque cardiovasculaire ou de valider les équations développées dans d'autres pays. Mais avant ces mesures extrêmement coûteuses dont il est possible que personne n'ait le courage ni la volonté de le faire, on pourrait déjà mettre en place une véritable base de données « mortalité » en collaboration avec les services de police, de gendarmerie et les structures de santé pour connaître les causes de décès et renforcer les capacités des médecins à la pratique de l'autopsie verbale, à défaut de l'autopsie sur dépouille mortelle.

Bien sûr, ces activités de recherches doivent aller de pair avec une véritable politique de santé publique car les données partielles déjà présentes devraient, comme c'est déjà un peu le cas, mobiliser fortement pour la prévention. Cela devrait se traduire par un renforcement des capacités des médecins, des infirmiers et des agents de santé communautaire au dépistage et aux mesures préventives des maladies cardiovasculaires en intégrant les activités de prévention primaire et secondaire dans les programmes, comme cela se fait dans d'autres pays du sud (Mexique et Afrique du Sud). En effet, dans ces initiatives, les communautaires ont été impliqués, sur la base des acquis de la lutte contre le VIH, à dépister et à référer dans les structures sanitaires les personnes à risque(412). Les pouvoirs publics devraient aussi pouvoir réglementer l'industrie alimentaire ainsi que celle des boissons soda sucré dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires pour limiter les teneurs en sucre et en sel; mettre en œuvre les conventions signées avec les organisations internationales notamment la convention cadre de lutte antitabac, qui seraient déjà des mesures élémentaires avant même de pouvoir arriver au niveau médical du dépistage de l'HTA, intolérance au glucose ou dyslipidémies qui coutent cher. L'éducation scolaire et du grand public devrait pouvoir être prise en compte. Enfin, l'engagement des politiques devrait se faire dans le sens du renforcement des plateaux techniques des structures de santé de façon générale et particulièrement le niveau tertiaire (où la pratique de certains actes médicaux devrait être systématique comme l'autopsie en vue de connaître des causes de décès). Il faudrait également encourager la mise en place effective des politiques de couverture maladies universelles et la baisse des prix de certains médicaments (antihypertenseurs, antidiabétiques et statines) qui permettraient aux populations d'avoir accès aux soins de santé. Les politiques devraient agir pour interdire la diffusion de publicités nuisibles (publicité sur le tabac, sucreries, le cube Maggi...).

Pour les personnes vivant avec le VIH, dans l'attente de leur validation, on pourrait recommander une évaluation périodique du risque cardiovasculaire avec soit l'équation DAD ou l'équation de Framingham, en vue de dépister les patients à risque élevé.

De façon parallèle à cette mobilisation des pouvoirs publics, dont on sait qu'ils ont aussi beaucoup d'autres priorités dans les pays du sud entre la mortalité infantile et maternelle, la lutte contre les maladies vectorielles, le développement de réseaux de praticiens ou de chercheurs dans le Sud devrait être une source d'information et de mobilisation pour les système de santé. Ces réseaux pourraient permettre d'avoir des échanges réguliers et d'atteindre des objectifs communs en harmonisant les pratiques en vue de parvenir à des résultats comparables.

Abbréviations

ApoA1: apolipoprotéine A1

ApoB: apolipoprotéine B

ARV: Antirétroviraux

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CRPus: C-Reactive Protéine ultrasensible

CKD Epi: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMV: Cytomégalovirus

DECODE: Diabetes Epidemiology COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe

ECG: Electrocardiogramme

HDL: High Density Lipoprotein

HTA: Hypertension Artérielle

IMC: Indice de Masse Corporelle

IMPACT: International Model for Policy Analysis of Agricultural Commodities and Trade

LDL: Low Density Lipoprotein

Lp (a): Lipoprotéine a

MCV: Maladies Cardiovasculaires

NYHA: New York Heart Association (classification)

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

TBI : Traitement à Base d'Interféron (TBI)

VHC: Virus de l'Hépatite C

V LDL: Very Low Density Lipoprotein

WHO/ISH World Health Organization/International Society of Hypertension

Références

1. OMS. Principales causes de mortalité dans le monde Aide-mémoire N°310, 2014; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>; accessed on october, 12 2016.
2. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808-22.
3. Guehi C, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, Koule SO, Moh R, et al. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS Res Ther* 2016;13:12.
4. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383(9921):999-1008.
5. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
6. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87(2):129-35.
7. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97(18):1766-72.
8. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335-62.
9. Wang Q. Advances in the genetic basis of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(3):235-41.
10. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation* 2004;110(13):1868-73.
11. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
12. Kannel WB, Vasan RS. Is age really a non-modifiable cardiovascular risk factor? *Am J Cardiol* 2009;104(9):1307-10.
13. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(11):1944-50.
14. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113(6):791-8.

15. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(6):513-8.
16. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17(2):83-97.
17. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69(6):509-13.
18. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Jama* 2000;284(23):3008-14.
19. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *Jama* 2007;297(10):1063-72.
20. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *Jama* 2010;303(12):1159-66.
21. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111(23):3063-70.
22. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93(2):172-6.
23. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114(24):2619-26.
24. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
25. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-62.
26. WHO. The Tobacco Atlas. 2012. Available at: <http://www.tobaccoatlas.org/>; accessed on September 5, 2016.
27. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(9):702-6.
28. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368(9536):647-58.
29. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj* 1998;316(7137):1043-7.

30. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gen Med* 2006;3(4):279-91.
31. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(4):341-50.
32. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
33. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108(6):711-6.
34. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
35. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-500.
36. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
37. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
38. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *Jama* 1992;267(1):70-6.
39. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372(9634):224-33.
40. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31(23):2844-53.
41. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259(5):481-92.
42. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115(4):450-8.
43. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506.

44. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10Suppl):1K-34K.
45. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1):42-6.
46. Beacco M, Verges-Patois B, Blonde MC, Crevisy E, Habchi M, Bouillet B, et al. Characteristics of diabetic patients and diabetes care in cardiac rehabilitation. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(6-7):391-7.
47. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(4):455-63.
48. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 1979;241(19):2035-8.
49. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25(7):1135-41.
50. Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-year follow-up of the PROCAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):230-6.
51. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
52. Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Masaki KH, Popper JS, Ross GW, et al. Age-related changes in risk factor effects on the incidence of thromboembolic and hemorrhagic stroke. *J Clin Epidemiol* 2003;56(5):479-86.
53. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22(7):1077-83.
54. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Jr., Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006;37(10):2493-8.
55. Rohr J, Kittner S, Feaser B, Hebel JR, Whyte MG, Weinstein A, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol* 1996;53(7):603-7.
56. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354(9179):617-21.

57. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000;321(7258):405-12.
58. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
59. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998;317(7160):703-13.
60. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27(2):210-5.
61. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(5):879-85.
62. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30(3):213-24.
63. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):239-46.
64. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):72-8.
65. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory. 2008. Available at: <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/>; accessed May, 08 2016.
66. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45(2-3):169-76.
67. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(5):754-61.
68. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 2013;77(2):281-92.
69. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.
70. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363(23):2211-9.
71. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083-96.

72. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364(8):719-29.
73. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359(20):2105-20.
74. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.
75. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
76. Lam DW, LeRoith D. *Metabolic Syndrome*. 2000.
77. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011. Available at: <http://www.ehnheart.org/publications/publications/publication/521-diet-physical-activity-and-cardiovascular-disease-prevention.html>; accessed May, 08 2016.
78. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):497-9.
79. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):535-46.
80. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
81. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136(10):2588-93.
82. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367(9507):320-6.
83. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16(11):761-70.
84. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
85. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>; accessed on August, 15 2016.
86. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38(5):613-9.
87. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28(14):1683-93.

88. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1622-31.
89. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166(8):867-79.
90. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1169-77.
91. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40.
92. Musani SK, Vasani RS, Bidulescu A, Liu J, Xanthakis V, Sims M, et al. Aldosterone, C-reactive protein, and plasma B-type natriuretic peptide are associated with the development of metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic syndrome components: findings from the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2013;36(10):3084-92.
93. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with peripheral arterial disease with versus without elevated C-reactive protein and d-dimer levels. *Am J Cardiol* 2010;105(9):1348-52.
94. Boneu B, Leger P, Arnaud C. Haemostatic system activation and prediction of vascular events in patients presenting with stable peripheral arterial disease of moderate severity. *Royat Study Group. Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(2):129-35.
95. Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, Rattray A, Rumley A, Elton RA, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993;342(8863):84-6.
96. Kleinegris MC, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110(2):233-43.
97. Komarov A, Panchenko E, Dobrovolsky A, Karpov Y, Deev A, Titaeva E, et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J* 2002;23(16):1309-16.
98. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(9):986-92.
99. Musicant SE, Taylor LM, Jr., Peters D, Schuff RA, Urankar R, Landry GJ, et al. Prospective evaluation of the relationship between C-reactive protein, D-dimer and progression of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;43(4):772-80; discussion 780.
100. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1250-8.

101. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Jama* 2003;289(10):1245-6.
102. Aslam F, Alam M, Lakkis NM. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis* 2010;209(2):340-3.
103. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):225-32.
104. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206(4):469-77.
105. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014;20(13):3410-7.
106. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, Lin HH, Fan YC, Huang CJ, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(4):415-23.
107. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014;59(4):1293-302.
108. Zheng L, Sun Z, Sun Z, Zhang X, Jing K, Li J, et al. Human Cytomegalovirus Increases the Risk of Future Hemorrhagic But Not Ischemic Stroke- A Nested Case-Control Study. *Circ J* 2016.
109. Firth C, Harrison R, Ritchie S, Wardlaw J, Ferro CJ, Starr JM, et al. Cytomegalovirus infection is associated with an increase in systolic blood pressure in older individuals. *Qjm* 2016.
110. Cheng J, Ke Q, Jin Z, Wang H, Kocher O, Morgan JP, et al. Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure. *PLoS Pathog* 2009;5(5):e1000427.
111. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke* 1999;30(2):299-305.
112. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116(4):273-8.
113. Chen J, Zhu M, Ma G, Zhao Z, Sun Z. Chlamydia pneumoniae infection and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2013;13:183.
114. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda Ei E, Hashimoto H, Ohno M, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002;105(9):1028-30.
115. Yang KC, Chen MF, Su TC, Jeng JS, Hwang BS, Lin LY, et al. Hepatitis B virus seropositivity is not associated with increased risk of carotid atherosclerosis in Taiwanese. *Atherosclerosis* 2007;195(2):392-7.

116. Wang CH, Chen CJ, Lee MH, Yang HI, Hsiao CK. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: A 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan. *Atherosclerosis* 2010;211(2):624-9.
117. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates. An analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984;101(6):825-36.
118. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *Jama* 1997;277(7):535-42.
119. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388-98.
120. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama* 2005;293(15):1861-7.
121. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352(11):1138-45.
122. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *Bmj* 1994;309(6946):23-7.
123. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000;102(13):1511-6.
124. Bots ML, Grobbee DE. Decline of coronary heart disease mortality in The Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(3):271-6.
125. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004;109(9):1101-7.
126. Cappuccio FP, Capewell S. How to cut down salt intake in populations. *Heart* 2010;96(23):1863-4.
127. Beard TC, Cooke HM, Gray WR, Barge R. Randomised controlled trial of a no-added-sodium diet for mild hypertension. *Lancet* 1982;2(8296):455-8.
128. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1019-28.
129. Wagner A, Ruidavets JB, Montaye M, Bingham A, Ferrières J, Amouyel P, et al. Évolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007. *BEH* 2011.
130. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). Le tabagisme en France. Available at: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/629.pdf>; Accessed on May, 05 2016.
131. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012.

132. Robinson S. Smoking and drinking among adults, 2009: a report on the 2009 General Lifestyle Survey. 2011.
133. OMS. STEPS: l'approche STEPwise de l'OMS pour la surveillance des facteurs de risque des maladies chroniques: manuel de surveillance STEPS de l'OMS. 2006. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43483/1/9789242593839_fre.pdf; accessed on April, 12 2016.
134. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
135. Mensah GA. Descriptive epidemiology of cardiovascular risk factors and diabetes in sub-Saharan Africa. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56(3):240-50.
136. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60.
137. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386(10009):2145-91.
138. Steyn K, Sliwa K, Hawken S, Commerford P, Onen C, Damasceno A, et al. Risk factors associated with myocardial infarction in Africa: the INTERHEART Africa study. *Circulation* 2005;112(23):3554-61.
139. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet* 2012;380(9841):611-9.
140. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25(3):305-13.
141. Mosley JD, Appel LJ, Ashour Z, Coresh J, Whelton PK, Ibrahim MM. Relationship between skin color and blood pressure in Egyptian adults: results from the national hypertension project. *Hypertension* 2000;36(2):296-302.
142. Sanders PW. Dietary salt intake, salt sensitivity, and cardiovascular health. *Hypertension* 2009;53(3):442-5.
143. Rotimi C, Morrison L, Cooper R, Oyejide C, Effiong E, Ladipo M, et al. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans. *Hypertension* 1994;24(5):591-4.
144. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102(20 Suppl 4):IV40-5.
145. Williams DR. Black-White differences in blood pressure: the role of social factors. *Ethn Dis* 1992;2(2):126-41.
146. Bertrand E, Muna WF, Diouf SM, Ekra A, Kane A, Kingue S, et al. [Cardiovascular emergencies in Sub-Saharan Africa]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(12):1159-65.

147. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):568-77.
148. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *Jama* 2009;302(4):401-11.
149. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
150. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):557-67.
151. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31.
152. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011;121(6):2126-32.
153. OMS. Obésité et surpoids Aide-mémoire N°311 Juin 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>; accessed on october, 15 2016.
154. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383(9921):970-83.
155. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378(9785):31-40.
156. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-21.
157. Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB, Sobngwi E, Mbanya JC. New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities. *Heart* 2013;99(14):979-83.
158. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
159. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):578-86.

160. Adamu UG, Okuku GA, Oladele CO, Abdullahi A, Oduh JI, Fasae AJ. Serum lipid profile and correlates in newly presenting Nigerians with arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:763-8.
161. Oguejiofor OC, Onwukwe CH, Odenigbo CU. Dyslipidemia in Nigeria: prevalence and pattern. *Ann Afr Med* 2012;11(4):197-202.
162. Asiki G, Murphy GA, Baisley K, Nsubuga RN, Karabarinde A, Newton R, et al. Prevalence of dyslipidaemia and associated risk factors in a rural population in South-Western Uganda: a community based survey. *PLoS One* 2015;10(5):e0126166.
163. Lepira FB, M'Buyamba-Kabangu JR, Kayembe KP, Nseka MN. Correlates of serum lipids and lipoproteins in Congolese patients with arterial hypertension. *Cardiovasc J S Afr* 2005;16(5):249-55.
164. Doupa D, Seck SM, Dia CA, Diallo FA, Kane MO, Kane A, et al. Dyslipidemia, obesity and other cardiovascular risk factors in the adult population in Senegal. *Pan Afr Med J* 2014;19:181.
165. Vos T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
166. Cherif MH. [The tobacco problem in French-speaking Africa and regional perspectives of the French-speaking African tobacco observatory]. *Promot Educ* 2005;Suppl 4:45-7,61.
167. da Costa e Silva VL. [Health consequences of the tobacco epidemic in West African French-speaking countries and current tobacco control]. *Promot Educ* 2005;Suppl 4:7-12, 54.
168. Legresley E, Lee K, Muggli ME, Patel P, Collin J, Hurt RD. British American Tobacco and the "insidious impact of illicit trade" in cigarettes across Africa. *Tob Control* 2008;17(5):339-46.
169. Brathwaite R, Addo J, Smeeth L, Lock K. A Systematic Review of Tobacco Smoking Prevalence and Description of Tobacco Control Strategies in Sub-Saharan African Countries; 2007 to 2014. *PLoS One* 2015;10(7):e0132401.
170. Sreeramareddy CT, Pradhan PM, Sin S. Prevalence, distribution, and social determinants of tobacco use in 30 sub-Saharan African countries. *BMC Med* 2014;12:243.
171. Programme National de Lutte contre le TABac (PNLTA). Situation de la lutte antitabac en Côte d'Ivoire. 2014. Available at: <http://apanews.net/news/fr/cresabidjan2014/file/5/SITUATION%20LUTTE%20ANTITABAC%20EN%20CI.ppt>; accessed on October 10, 2016.
172. Guindon GE, Boisclair D. Past, current and future trends in tobacco use. Washington DC: The World Bank 2003.
173. Warren CW, Jones NR, Peruga A, Chauvin J, Baptiste JP, Costa de Silva V, et al. Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(1):1-28.
174. Pampel F. Tobacco use in sub-Sahara Africa: estimates from the demographic health surveys. *Soc Sci Med* 2008;66(8):1772-83.
175. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. The Tobacco Atlas. American Cancer Society. World Lung Foundation 2009.

176. Townsend L, Flisher AJ, Gilreath T, King G. A systematic literature review of tobacco use among adults 15 years and older in sub-Saharan Africa. *Drug Alcohol Depend* 2006;84(1):14-27.
177. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188-97.
178. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2138-45.
179. Fox ER, Samdarshi TE, Musani SK, Pencina MJ, Sung JH, Bertoni AG, et al. Development and Validation of Risk Prediction Models for Cardiovascular Events in Black Adults: The Jackson Heart Study Cohort. *JAMA Cardiol* 2016;1(1):15-25.
180. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med* 2004;350(24):2438-40.
181. Fuster V, Voute J. MDGs: chronic diseases are not on the agenda. *Lancet* 2005;366(9496):1512-4.
182. WHO. Chronic diseases and health promotion: preventing chronic diseases: a vital investment. 2005.
183. WHO. Reducing health inequities through action on the social determinants of health", World Health Organization, Geneva. 2009.
184. Chestnov O, Mendis S, Bettcher D. A milestone in the response to non-communicable diseases. *Lancet* 2013;382(9891):481-2.
185. WHO. Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020. 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf; Accessed on July, 21 2016.
186. Kontis V, Mathers CD, Bonita R, Stevens GA, Rehm J, Shield KD, et al. Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25 x 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2015;3(12):e746-57.
187. OMS. Plan d'action 2008-2013 pour la Stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles; Organisation mondiale de la Santé 2010. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44253/1/9789242597417_fre.pdf; Accessed on October, 11 2016.
188. Programme National de Prevention des Maladies Non Transmissibles (PN PMNT). 2014. Available at: <http://www.sante.gouv.ci/index2.php?page=pro&ID=19&type=1>; accessed on October 10, 2016.
189. Lafay V, Fourcade L, Bertrand E. [Sociocultural and medical management of hypertension in sub-Saharan Africa]. *Med Sante Trop* 2014;24(3):283-8.
190. Schmidhuber J. The nutrition transition to 2030: why developing countries are likely to bear the major burden. 97th Seminar of the European Association of Agricultural Economists; Reading. 2005.

191. BeLue R, Okoror TA, Iwelunmor J, Taylor KD, Degboe AN, Agyemang C, et al. An overview of cardiovascular risk factor burden in sub-Saharan African countries: a socio-cultural perspective. *Global Health* 2009;5:10.
192. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, Lin JK, Cowan MJ, Finucane MM, et al. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation* 2013;127(14):1493-502, 1502e1-8.
193. Mourad JJ, Girerd X. Objective for 2015: 70% of treated and controlled hypertensive patients. Seven key points to reach this goal in practice. A joint call for action of the French League Against Hypertension and the French Society of Hypertension. *J Mal Vasc* 2012;37(6):295-9.
194. Addo J, Smeeth L, Leon DA. Hypertension in sub-saharan Africa: a systematic review. *Hypertension* 2007;50(6):1012-8.
195. Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, Minga A, Nerrienet E, Huet C, et al. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(2):149-57.
196. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185-91.
197. Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel FD, et al. Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter. The European-Australian Collaborative Group. *N Engl J Med* 1993;329(5):297-303.
198. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992;327(9):581-7.
199. Montaner JS, Schechter MT, Rachlis A, Gill J, Beaulieu R, Tsoukas C, et al. Didanosine compared with continued zidovudine therapy for HIV-infected patients with 200 to 500 CD4 cells/mm³. A double-blind, randomized, controlled trial. Canadian HIV Trials Network Protocol 002 Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123(8):561-71.
200. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996;335(15):1081-90.
201. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243(4899):1731-4.
202. Katlama C, Valantin MA, Matheron S, Coutellier A, Calvez V, Descamps D, et al. Efficacy and tolerability of stavudine plus lamivudine in treatment-naive and treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1998;129(7):525-31.
203. Molina JM, Chene G, Ferchal F, Journot V, Pellegrin I, Sombardier MN, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1999;180(2):351-8.

204. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *Jama* 1998;279(12):930-7.
205. Cooper EC. Antiretroviral combination treatment prolongs life in people with HIV/AIDS. *AMFAR Rep* 1996:1-5.
206. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *Jama* 1998;279(6):450-4.
207. Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Toure MA, Sow PS, Faye MA, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *Aids* 2002;16(10):1363-70.
208. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):217-24.
209. Akileswaran C, Lurie MN, Flanigan TP, Mayer KH. Lessons learned from use of highly active antiretroviral therapy in Africa. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):376-85.
210. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Toure S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003;8(5):385-93.
211. Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, et al. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Aids* 2003;17 Suppl 3:S5-15.
212. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwangi A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *Jama* 2006;296(7):782-93.
213. Coetzee D, Hildebrand K, Boule A, Maartens G, Louis F, Labatola V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *Aids* 2004;18(6):887-95.
214. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):29-35.
215. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002;360(9326):34-40.
216. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):14-7.
217. Barth RE, Tempelman HA, Moraba R, Hoepelman AI. Long-Term Outcome of an HIV-Treatment Programme in Rural Africa: Viral Suppression despite Early Mortality. *AIDS Res Treat* 2011;2011:434375.

218. Barth RE, van der Loeff MF, Schuurman R, Hoepelman AI, Wensing AM. Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(3):155-66.
219. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367(9527):1981-9.
220. Danel C, Moh R, Chaix ML, Gabillard D, Gnokoro J, Diby CJ, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis* 2009;199(1):66-76.
221. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
222. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1625-31.
223. Baker JV, Duprez D. Biomarkers and HIV-associated cardiovascular disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(6):511-6.
224. Palella FJ, Jr., Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6(4):266-71.
225. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008;13(2):177-87.
226. Fabian J, Katz I, Gerntholtz T, Goetsch S, Naicker S. Chronic kidney disease in human immunodeficiency virus infection. *Panminerva Med* 2007;49(2):51-66.
227. Ikem I, Sumpio BE. Cardiovascular disease: the new epidemic in sub-Saharan Africa. *Vascular* 2011;19(6):301-7.
228. Sliwa K, Wilkinson D, Hansen C, Ntyintyane L, Tibazarwa K, Becker A, et al. Spectrum of heart disease and risk factors in a black urban population in South Africa (the Heart of Soweto Study): a cohort study. *Lancet* 2008;371(9616):915-22.
229. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2012;7(9):e44454.
230. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *Aids* 2001;15(8):983-90.
231. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):951-8.
232. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138(8):620-6.

233. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(2):179-87.
234. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-34.
235. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59-67.
236. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *Aids* 2008;22(4):489-96.
237. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
238. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1559-85.
239. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1632-41.
240. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
241. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* 2010;376(9738):340-5.
242. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1109-16.
243. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):72-7.
244. Egger M, May M, Chene 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* 2002;360(9327):119-29.
245. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(2):183-92.

246. Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, Richter A, Tolson J. HIV antiretroviral treatment: early versus later. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(5):562-9.
247. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *Aids* 2007;21(9):1185-97.
248. Neaton JD, Grund B. Earlier initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive patients: implications of results of treatment interruption trials. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(2):112-7.
249. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10⁶ /l. *Aids* 2002;16(10):1371-81.
250. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *Bmj* 2007;334(7584):76-8.
251. Sterling TR, Chaisson RE, Keruly J, Moore RD. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 2003;188(11):1659-65.
252. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
253. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60.
254. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids* 2007;21(10):1273-81.
255. Podzamczar D, King MS, Klein CE, Flexner C, Katlama C, Havlir DV, et al. High-dose lopinavir/ritonavir in highly treatment-experienced HIV-1 patients: efficacy, safety, and predictors of response. *HIV Clin Trials* 2007;8(4):193-204.
256. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Superior virological response to boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in an observational treatment programme. *HIV Med* 2007;8(2):80-5.
257. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2004;189(1):51-60.
258. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(13):921-9.
259. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002;2(8):487-93.
260. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146(8):591-601.

261. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *Aids* 2009;23(11):1397-404.
262. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373(9657):48-57.
263. Kahn JG, Marseille EA, Bennett R, Williams BG, Granich R. Cost-effectiveness of antiretroviral therapy for prevention. *Curr HIV Res* 2011;9(6):405-15.
264. Garnett GP, Baggaley RF. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we? *Lancet* 2009;373(9657):9-11.
265. 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;365(6):493-505.
266. Rosen S, Sanne I, Collier A, Simon JL. Rationing antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Africa: choices and consequences. *PLoS Med* 2005;2(11):e303.
267. Menon S. Early initiation of antiretroviral therapy and universal HIV testing in sub-Saharan Africa: has WHO offered a milestone for HIV prevention? *J Public Health Policy* 2010;31(4):385-400.
268. Kigozi IM, Dobkin LM, Martin JN, Geng EH, Muyindike W, Emenyonu NI, et al. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(2):280-9.
269. Bautista-Arredondo S, Martz TE, Wirtz VJ, Bertozzi SM. Optimizing HIV treatment programs. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(3):232-6.
270. Laurent C. Commentary: Early antiretroviral therapy for HIV infection in sub-Saharan Africa, a challenging new step. *J Public Health Policy* 2010;31(4):401-6.
271. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2506-12.
272. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *AIDS Rev* 2006;8(4):204-9.
273. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *Aids* 2010;24(2):243-53.
274. Fitch KV, Lo J, Abbara S, Ghoshhajra B, Shturman L, Soni A, et al. Increased coronary artery calcium score and noncalcified plaque among HIV-infected men: relationship to metabolic syndrome and cardiac risk parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(4):495-9.
275. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects. *Atherosclerosis* 2010;208(1):222-7.
276. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.

277. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1119-27.
278. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids* 2009;23(14):1841-9.
279. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, et al. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009;204(2):586-9.
280. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):569-76.
281. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2012;55(4):600-7.
282. Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, Maidji E, Martin JN, Deeks SG, et al. A role for cytomegalovirus-specific CD4+CX3CR1+ T cells and cytomegalovirus-induced T-cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *Aids* 2012;26(7):805-14.
283. Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011;32(8):945-51.
284. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *Aids* 2009;23(8):929-39.
285. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009;10(2):79-87.
286. van Vonderen MG, Hassink EA, van Agtmael MA, Stehouwer CD, Danner SA, Reiss P, et al. Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199(8):1186-94.
287. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *Aids* 2009;23(5):589-96.
288. Pappasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, Hancock A, Reynolds G, Gallo C, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. *Aids* 2008;22(10):1153-61.
289. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1756-62.

290. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1423-7.
291. Grunfeld C, Feingold KR. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDs. *J Nutr* 1992;122(3 Suppl):749-53.
292. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerrler W, Tierney A, Wang J, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;90(2):154-62.
293. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(3):559-65.
294. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94(5):515-9.
295. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(5):1045-52.
296. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(1):35-43.
297. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):787-97.
298. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008;118(2):198-210.
299. Boccara F, Cohen A. Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: prevention and pharmacological therapy. *Adv Cardiol* 2003;40:163-84.
300. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(5):471-7.
301. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360(9347):1747-8.
302. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids* 2003;17(17):2479-86.
303. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201(3):318-30.
304. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-

- infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010;170(14):1228-38.
305. Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. *Aids* 2013;27(3):407-15.
 306. Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo I, Foca E, et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naive patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2012;13(5):245-55.
 307. Overton ET, Arathoon E, Baraldi E, Tomaka F. Effect of darunavir on lipid profile in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2012;13(5):256-70.
 308. Shikuma CM, Day LJ, Gerschenson M. Insulin resistance in the HIV-infected population: the potential role of mitochondrial dysfunction. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;5(3):255-62.
 309. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417-26.
 310. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9(2):72-81.
 311. Brouwer ES, Napravnik S, Eron JJ, Jr., Stalzer B, Floris-Moore M, Simpson RJ, Jr., et al. Effects of combination antiretroviral therapies on the risk of myocardial infarction among HIV patients. *Epidemiology* 2014;25(3):406-17.
 312. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med* 2010;11(2):130-6.
 313. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *Aids* 2009;23(15):2021-7.
 314. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *Aids* 2011;25(16):1993-2004.
 315. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(4):441-7.
 316. El Hadri K, Glorian M, Monsempes C, Dieudonne MN, Pecquery R, Giudicelli Y, et al. In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes. *J Biol Chem* 2004;279(15):15130-41.
 317. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348(8):702-10.
 318. Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week

- efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):39-48.
319. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, Sierra-Madero JG, Aberg J, Heera J, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011;12(1):24-36.
 320. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):292-8.
 321. Benard A, Bonnet F, Tessier JF, Fossoux H, Dupon M, Mercie P, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(7):458-68.
 322. Duval X, Baron G, Garelik D, Villes V, Dupre T, Leport C, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther* 2008;13(3):389-97.
 323. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One* 2014;9(9):e107451.
 324. Petoumenos K, Worm SW. HIV infection, aging and cardiovascular disease: epidemiology and prevention. *Sex Health* 2011;8(4):465-73.
 325. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van den Berg-Wolf M, Labriola AM, Read TR. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health* 2010;100(10):1896-903.
 326. Tesoriero JM, Gieryc SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav* 2010;14(4):824-35.
 327. Crothers K, Goulet JL, Rodriguez-Barradas MC, Gibert CL, Oursler KA, Goetz MB, et al. Impact of cigarette smoking on mortality in HIV-positive and HIV-negative veterans. *AIDS Educ Prev* 2009;21(3 Suppl):40-53.
 328. Broom J, Sowden D, Williams M, Taing K, Morwood K, McGill K. Moving from viral suppression to comprehensive patient-centered care: the high prevalence of comorbid conditions and health risk factors in HIV-1-infected patients in Australia. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012;11(2):109-14.
 329. Jaquet A, Ekouevi DK, Aboubakrine M, Bashi J, Messou E, Maiga M, et al. Tobacco use and its determinants in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in West African countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(11):1433-9.
 330. Iliyasu Z, Gajida AU, Abubakar IS, Shittu O, Babashani M, Aliyu MH. Patterns and predictors of cigarette smoking among HIV-infected patients in northern Nigeria. *Int J STD AIDS* 2012;23(12):849-52.
 331. Kruse GR, Bangsberg DR, Hahn JA, Haberer JE, Hunt PW, Muzoora C, et al. Tobacco use among adults initiating treatment for HIV infection in rural Uganda. *AIDS Behav* 2014;18(7):1381-9.

332. Louwagie GM, Ayo-Yusuf OA. Tobacco use patterns in tuberculosis patients with high rates of human immunodeficiency virus co-infection in South Africa. *BMC Public Health* 2013;13:1031.
333. Holdsworth M, Gartner A, Landais E, Maire B, Delpuech F. Perceptions of healthy and desirable body size in urban Senegalese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(12):1561-8.
334. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ. Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2011.
335. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
336. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
337. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37(12):925-32.
338. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, et al. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):413-21.
339. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Bmj* 2007;335(7611):136.
340. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Bmj* 2008;336(7659):1475-82.
341. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama* 2007;297(6):611-9.
342. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118(22):2243-51, 4p following 2251.
343. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002;33(7):1776-81.
344. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-9.
345. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47(12):2118-28.

346. Gracia M, Betriu A, Martinez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernandez E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):287-96.
347. Junyent M, Martinez M, Borrás M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol* 2010;11:14.
348. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-92.
349. Friedmann PD, Brett AS, Mayo-Smith MF. Differences in generalists' and cardiologists' perceptions of cardiovascular risk and the outcomes of preventive therapy in cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1996;124(4):414-21.
350. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamowicz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *Bmj* 1995;310(6985):975-8.
351. Sheridan S, Pignone M, Mulrow C. Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: a systematic review of tools for clinicians. *J Gen Intern Med* 2003;18(12):1039-52.
352. Bruckert E, Bonny G, Thomas-Delecourt F, Andre L, Delaage PH. Assessment of cardiovascular risk in primary care patients in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104(6-7):381-7.
353. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-81.
354. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 2009;150(4):243-54.
355. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes* 2012;5:373.
356. WHO. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization, 2007. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/PocketGL.ENGLISH.AFR-D-E.rev1.pdf; Accessed on July 20, 2016.
357. Begg EJ, Nicholls MG, Richards AM. The management of mildly raised blood pressure in New Zealand: an alternative view. *N Z Med J* 1996;109(1024):237-40.
358. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18(3):139-85.

359. Schambelan M, Wilson PW, Yarasheski KE, Cade WT, Davila-Roman VG, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118(2):e48-53.
360. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
361. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* 2001;286(2):180-7.
362. Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, Hart CL, Davey Smith G, Watt GC. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract* 2005;55(520):838-45.
363. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):130-9.
364. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):909-16.
365. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(7):452-7.
366. Barros ZM, de Alencar Ximenes RA, Miranda-Filho DB, de Albuquerque Mde F, Melo HR, Carvalho EH, et al. Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Munster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patients in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(6):489-97.
367. Moreira Guimaraes MM, Bartolomeu Greco D, Ingles Garces AH, de Oliveira AR, Jr., Bastos Foscolo R, de Campos Machado LJ. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):739-45.
368. Edwards-Jackson N, Kerr S, Tieu H, Ananworanich J, Hammer S, Ruxrungtham K, et al. Cardiovascular risk assessment in persons with HIV infection in the developing world: comparing three risk equations in a cohort of HIV-infected Thais. *HIV Med* 2011;12(8):510-5.
369. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62.
370. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7(4):218-30.
371. D'Agostino RB, Sr. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis* 2012;205 Suppl 3:S362-7.
372. May M, Sterne JA, Shipley M, Brunner E, d'Agostino R, Whincup P, et al. A coronary heart disease risk model for predicting the effect of potent antiretroviral therapy in HIV-1 infected men. *Int J Epidemiol* 2007;36(6):1309-18.

373. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(5):491-501.
374. Damen JA, Hooft L, Schuit E, Debray TP, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *Bmj* 2016;353:i2416.
375. Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(2):115-21.
376. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Sr., Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Jama* 2004;291(21):2591-9.
377. Wu Y, Liu X, Li X, Li Y, Zhao L, Chen Z, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults. *Circulation* 2006;114(21):2217-25.
378. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362(9380):271-80.
379. Zhang XH, MacMahon S, Rodgers A, Neal B. Determinants of cardiovascular disease in the Asia Pacific region: protocol for a collaborative overview of cohort studies. *CVD Prevention*, 4 pp. 1-9 1999.
380. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, Whitworth J, Alderman M, Lim S, et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens* 2007;25(8):1578-82.
381. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):339-55.
382. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet* 2008;371(9616):923-31.
383. Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hofer IE, Eijkemans MJ, Asselbergs FW, Anderson TJ, et al. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. *PLoS One* 2015;10(7):e0132321.
384. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378(9799):1297-305.
385. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-80.
386. Bonnet F, Morlat P, Chene G, Mercie P, Neau D, Chossat I, et al. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med* 2002;3(3):195-9.

387. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34(1):121-30.
388. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C, et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):612-22.
389. Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-infection in vulnerable populations. *Aids* 2005;19 Suppl 3:S13-9.
390. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012;55(5):728-36.
391. Hessamfar M, Colin C, Bruyand M, Decoin M, Bonnet F, Mercie P, et al. Severe morbidity according to sex in the era of combined antiretroviral therapy: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *PLoS One* 2014;9(7):e102671.
392. Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1906-15.
393. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *Aids* 2014;28(8):1181-91.
394. Mejjide H, Mena A, Rodriguez-Orsorio I, Pertega S, Castro-Iglesias A, Rodriguez-Martinez G, et al. Trends in hospital admissions, re-admissions, and in-hospital mortality among HIV-infected patients between 1993 and 2013: Impact of hepatitis C co-infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016.
395. Gill J, May M, Lewden C, al. E. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1387-96.
396. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2015;2(10):e438-44.
397. ONUSIDA. Le Sida en chiffres 2015. Available at: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015; Accessed on October 11, 2016.
398. Lartey M, Asante-Quashie A, Essel A, Kenu E, Ganu V, Neequaye A. Causes of Death in Hospitalized HIV Patients in the Early Anti-Retroviral Therapy Era. *Ghana Med J* 2015;49(1):7-11.
399. 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(15):1897-908.
400. Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(1):36-41.

401. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.
402. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(1):23-9.
403. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Hone NM, Tappero JW, Nyirenda ST, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(1):55-63.
404. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):714-23.
405. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *Aids* 2007;21(18):2483-91.
406. Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Gueye NF, Gueye PM, Laniece I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *Aids* 2006;20(8):1181-9.
407. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *Aids* 2005;19(11):1113-24.
408. Lewden C, Drabo YJ, Zannou DM, Maiga MY, Minta DK, Sow PS, et al. Disease patterns and causes of death of hospitalized HIV-positive adults in West Africa: a multicountry survey in the antiretroviral treatment era. *J Int AIDS Soc* 2014;17:18797.
409. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *Aids* 2006;20(18):2355-60.
410. Kouanda S, Meda IB, Nikiema L, Tiendrebeogo S, Doulougou B, Kabore I, et al. Determinants and causes of mortality in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Burkina Faso: a five-year retrospective cohort study. *AIDS Care* 2012;24(4):478-90.
411. Mbuagbaw J, Jingi AM, Noubiap JJ, Kaze AD, Nansseu JR, Bigna JJ, et al. Patterns and trends in mortality among HIV-infected and HIV-uninfected patients in a major Internal Medicine Unit in Yaounde, Cameroon: a retrospective cohort study. *JRSM Open* 2016;7(9):2054270416654859.
412. S AG, Denman CA, Ta G, Ns L, T P. Challenges Facing Successful Scaling Up of Effective Screening for Cardiovascular Disease by Community Health Workers in Mexico and South Africa: Policy Implications. *Health Syst Policy Res* 2016;3(1).

Titre : Facteurs de risqué cardiovasculaire chez les patients avant et après initiation des antirétroviraux en Afrique sub saharienne, expérience de l'Essai Temprano ANRS 12136

Résumé

Les initiatives internationales pour l'accès au traitement antirétroviral (ARV) ont permis une réduction de la morbi-mortalité liée au VIH. Parallèlement, il existe croissance des risques cardio vasculaire (FRCV) dans les pays en développement, témoin d'une transition épidémiologique. Notre objectif était d'évaluer l'importance des FRCV avant et après mise sous antirétroviraux chez des personnes infectées par le VIH en Afrique. L'essai Temprano avait pour objectif d'évaluer les bénéfices et risque du traitement antirétroviral précoce et d'une chimio prophylaxie par 6 mois d'isoniazide (IPT) après 30 mois de suivi. Cette étude a conclu à l'efficacité des 2 interventions sur la réduction de la morbidité sévère, conduisant l'OMS, dès 2015, à recommander les ARV dès que les CD4 sont inférieurs à 500 CD4/mm³. Dans ce travail, nous avons évalué la prévalence des FRCV, et en particulier l'importance de l'obésité et du surpoids, à l'inclusion puis après 24 mois d'ARV. Nous avons ensuite calculé le score de risque cardio vasculaire selon l'équation de Framingham, avec et sans lipides à l'inclusion et à la fin du suivi. Il existait (i) une bonne corrélation des 2 équations (ii) une augmentation plus marquée du risque cardiovasculaire chez les femmes et (iii) une absence de différence de l'augmentation du risque selon les stratégies thérapeutiques. Enfin, dans le suivi long terme de Temprano nous montrons une efficacité de l'IPT sur la réduction de la mortalité, ce qui apporte un espoir dans un contexte où, malgré la transition épidémiologique en cours, les causes de mortalité sont toujours dominées par la Tuberculose en Afrique sub-saharienne.

Mots Clés: Facteurs de risques cardio vasculaires, VIH, Afrique, Obésité, scores de risques

Title : Cardiovascular risk factors in patients before and after antiretrovirals initiation in Sub-Saharan Africa, Temprano trial ANRS 12136 experience

Abstract

The international initiatives for promoting access to antiretroviral therapy (ART) have reduced HIV-related morbidity and mortality. Meanwhile, there are growing cardiovascular risk factors (CVRF) in developing countries, which are witnessing an epidemiological transition. Our objective was to assess the significance of CVRF before and after initiating antiretroviral therapy in HIV-infected people in Africa. Temprano trial aimed to assess the benefits and risks of early antiretroviral therapy and 6-month isoniazid preventive therapy (IPT) after 30-month follow-up. This study concluded that both interventions are effective to reduce severe morbidity, what led WHO, in 2015, to recommend starting ART immediately if CD4 count drop below 500 cells / mm³. In this study, we assessed the prevalence of CVRF and the significance of obesity and overweight at baseline and after 24 months of ART in particular. We then assess the cardiovascular risk score according to the Framingham equation, with and without lipids, at baseline and at the end of follow-up. There were: (i) a positive correlation between the 2 equations (ii) a sharper increase in cardiovascular risks among women and (iii) no difference in the risk increase according to treatment strategies. Finally, in the long-term follow-up of Temprano trial, we are showing the efficacy of IPT on the reduction of mortality, which brings hope in a context where, despite the on-going epidemiological transition, the causes of deaths are still dominated by Tuberculosis in sub-Saharan Africa.

Key Words: Cardio vascular risks factors, HIV, Africa, Obesity, Risk Score