



HAL
open science

Infection par le VIH chez les patients migrants suivis en France

Laure-Amélie de Monteynard

► **To cite this version:**

Laure-Amélie de Monteynard. Infection par le VIH chez les patients migrants suivis en France. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066674 . tel-01591518

HAL Id: tel-01591518

<https://theses.hal.science/tel-01591518>

Submitted on 21 Sep 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.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Epidémiologie clinique

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris : Epidémiologie et Sciences de
l'information Biomédicale

Présentée par

Laure-Amélie de Monteynard

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Infection par le VIH chez les patients migrants suivis en France

soutenue le 5 décembre 2016 devant le jury composé de :

Dr Annabel Desgrées du Loû
Pr Vincent Le Moing
Pr Olivier Bouchaud
Dr Pierre Chauvin
Mme Dominique Costagliola
Dr. Sophie Abgrall

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

*A mes parents,
A ma sœur,*

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Dominique Costagliola pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ces travaux de recherche et pour la confiance qu'elle m'a accordée. Avec votre savoir et votre rigueur scientifique, vous m'avez permis d'enrichir ma formation et mes connaissances en épidémiologie. Votre suivi et votre aide ont favorisé l'avancement et l'aboutissement de mes travaux. Ce fut un réel plaisir d'échanger avec vous à chaque rencontre, d'où je ressortais toujours très satisfaite et soulagée, avec l'impression de m'être enrichie, d'avoir progressé et appris. Je finis ce doctorat avec le sentiment d'avoir évolué dans le domaine de l'épidémiologie mais aussi dans l'écriture, dans ma façon de m'exprimer, de raisonner, et plus personnellement dans la prise de confiance.

Je remercie ensuite Madame Sophie Abgrall d'avoir accepté de me prendre en stage de M2 puis de co-diriger ma thèse. Vos commentaires toujours pertinents, vos suggestions et vos encouragements m'ont accompagné tout au long de mon parcours. J'ai beaucoup appris de nos nombreux échanges et de votre encadrement. Merci d'avoir été souvent présente pour répondre aux très nombreuses questions qui ont jalonné ce travail de recherche. Vous allez beaucoup me manquer.

Difficile en quelques mots de vous témoigner à toutes les deux, ma reconnaissance et mon estime. Je suis très heureuse et honorée d'avoir été encadrée par deux personnalités exceptionnelles, d'excellentes encadrantes, à la fois pédagogues, justes, à l'écoute et de bons conseils.

Je remercie tous les membres du groupe de réflexions sur « Les Migrants » : Rosemary Dray-Spira, Jacques Gilquin, Sophie Grabar, Marie-Aude Khuong-Josses, Odile Launay, Aba Mahamat, Sophie Matheron, Jean-Luc Meynard, Juliette Pavie, David Rey, Anne Simon et Pierre de Truchis, pour leur coopération, leur contribution scientifique et leur soutien.

Je suis reconnaissante à Madame Annabel Desgrées du Loû et Monsieur le Professeur Vincent Le Moing d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail.

Je remercie aussi Olivier Bouchaud et Pierre Chauvin d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie,

Tous les membres de l'équipe INSERM, en passant par l'équipe de nuit (Nasrat, Mélissa, Rémi), l'équipe du déjeuner dans la cuisine (Serge, Maxime, Lise, Hélène), l'équipe du café et des after work (Kadidja, Gabriella, Rachid)

Béatrice, Sandra, Serge, Alain et Lydie pour avoir toujours réglé rapidement tous les problèmes administratifs et informatiques avec le sourire.

Marguerite, pour sa rigueur, sa disponibilité, sa franchise, ses conseils et le partage de son expérience, surtout au cours des derniers mois.

Laurence, Valérie Jean-Marc, pour m'avoir aidé à adopter et dompter la base FHDH et merci à Jonathan pour tous les conseils statistiques ; je te dois un énorme cadeau pour tous les problèmes que tu as su résoudre, merci pour tous les soirs où tu es resté avec moi pour m'aider à coder, pour m'écouter ou simplement m'encourager.

Murielle, 4 ans que nous nous connaissons, 4 ans de multiples conversations, de soutien, d'écoute, de conseils, de joie et de bonne humeur. J'espère rencontrer d'autres Murielle lors de mes prochaines expériences. Enfin, merci pour ta relecture.

Sylvie, merci pour ton écoute, tes solutions, ta réactivité à chacun de mes mails (de détresse), malgré ton absence au laboratoire tu as été très présente à la fin de ma thèse, j'espère que nous garderons contact. Tu es une superbe personne.

Lambert, merci pour ta bonne humeur, et merci de ne pas m'avoir rejetée quand je venais te poser 15 questions en moins d'une heure...

Merci à mes collègues doctorants Aliou, Sofia, Shimsey et Fabienne de m'avoir accompagnée pour la dernière année et surtout une grande pensée à Mira qui m'a accueillie et m'a confié tous les codes pour être une bonne doctorante.

Et bien sûr merci à tous les autres collègues avec qui j'ai pu converser dans un couloir, dans la cuisine... : Michelle, Hilma, Valérie, Hassiba, Laetitia, Luisa, Sihem, Hannah, Lambert, Ophelia, Yassin, Lydie, Virginie, Philippe, Joséphine, Nawel, Hamani, Laura, Laurette, Isna, Angélique, Marie-Hélène mais aussi Monsieur Cabrol.

Marion, 13 ans d'amitié et 13 ans que tu crois en moi, rien que cela...

Boudi, je me rappellerai toujours cette conversation dans l'avion en rentrant de Milan où tu m'as confié ta philosophie de vie. Depuis le début de ma thèse, chaque fois que j'allume mon ordinateur, je pense « aujourd'hui je ferai mieux qu'hier ». Tu es mon modèle.

Enora, tu m'as soumis l'idée de faire une thèse, au départ je t'ai répondu « jamais de la vie », et finalement je t'ai écouté et grâce à ton idée, je vais devenir Docteur. J'espère un jour pouvoir collaborer avec toi. Tu seras une très grande chercheuse.

Mes autres amis, Chansou (tu es mon blagueur préféré), Bordes, Eva, H (ma normande préférée, merci pour ton écoute et tes précieux encouragements d'ancienne doctorante, tu m'auras beaucoup manqué cette année), les fufous, les auvergnats, les balletomanes, pour m'avoir aidée à garder la motivation lors de voyages, de spectacles et de soirées inoubliables.

Mes grands-parents paternels, qui à chaque appel téléphonique me demandent si je vais recevoir le « prix Nobel » et Mamie qui m'a toujours regardée avec des yeux pleins d'admiration.

Mr Momboisse, Marie Chantal Farges, Maria Melchior et Bruno Falissard, les 4 rencontres importantes au cours de mon cursus scolaire et universitaire grâce à qui j'ai pu construire ce parcours.

Catherine, ma deuxième maman, merci de m'avoir appris l'exigence et le perfectionnisme.

L'Opéra de Paris pour me changer les idées à la fin d'une dure journée de travail, et bien que je sois très contente d'avoir partagé mon bureau dans d'excellentes conditions de travail, je remercie Tchaïkovski et Gustav Mahler pour avoir maintenu ma concentration lors de grands vacances.

Papa, tu le témoignes plus souvent aux autres qu'à moi-même mais je sais que tu es fier de moi. Tu m'as toujours dit qu'il fallait poursuivre ses rêves jusqu'au bout. Encore un rêve qui se réalise. Merci de m'en avoir donné la possibilité. Je te dédie en premier ma thèse.

Kakine, la meilleure des sœurs au monde. Merci de m'avoir divertie pour oublier mon travail. Grâce à toi je garde plein de merveilleux souvenirs de ces trois années et je serai prête à recommencer, c'était si bon. Merci. « jte kiff »

Maman, il faudrait que je rédige une autre thèse pour te remercier. Tu connais toute mon aventure au sein du laboratoire, dans les moindres détails. Merci d'avoir été là pour m'écouter égrainer chacune de mes journées passées au labo, te décrire les personnes rencontrées, les congrès où j'ai eu la chance d'aller, le stress, les nombreux pleurs, rires et joies par lesquels je suis passée, et tous les résultats décrits en long et en large que j'avais trouvés dans la journée. Merci aussi pour tes nombreuses relectures de mails et du manuscrit. Merci pour tout l'intérêt que tu as porté à mon travail. Merci pour ton soutien infaillible et indéfectible. Merci de vouloir mon bonheur et ma réussite. Merci de m'aimer. Tu es la meilleure maman du monde.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	9
ABSTRACT	10
PRODUCTION SCIENTIFIQUE	11
GLOSSAIRE.....	13
INTRODUCTION.....	16
CHAPITRE 1. ETAT DE L'ART : INFECTION PAR LE VIH ET MIGRANTS	20
1. Migrants : processus complexe de migration, facteurs de vulnérabilité et accès aux soins en France.....	20
1.1. Migrants.....	20
1.1.1. Définition.....	20
1.1.2. Les migrants dans le monde	20
1.1.3. Les migrants en Europe	23
1.1.4. Les migrants en France.....	25
1.1.4.1. Histoire de l'immigration en France.....	25
1.1.4.2. Les migrants en France aujourd'hui	26
1.2. Le processus complexe de la migration.....	29
1.3. La vulnérabilité des migrants	31
1.4. Santé et accès aux soins des migrants	32
2. Epidémie du VIH.....	39
2.1. Epidémie du VIH dans le monde.....	39
2.2. Epidémie du VIH en France	42
3. Epidémie du VIH chez les migrants	47
3.1. Epidémie du VIH chez les migrants en Europe.....	47
3.2. Epidémie du VIH chez les migrants en France	51
3.2.1. Evolution de l'épidémie du VIH chez les migrants en France	51
3.2.2. Caractéristiques des migrants actuellement infectés par le VIH en France	52

CHAPITRE 2. MATERIEL ET METHODES..... 57

1. La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, FHDH-ANRS CO4)	57
1.1. Création de la cohorte FHDH-ANRS CO4 (FHDH).....	57
1.2. Les objectifs	58
1.3. Données recueillies dans la FHDH.....	59
1.4. Publications et apports de la FHDH	60
2. Choix de la population, sélection des données dans la FHDH et méthodologie du travail de thèse	62
2.1. Les migrants dans la FHDH	62
2.2. Sélection des nouveaux patients pris en charge dans la FHDH.....	63
2.3. Variable combinée « origine géographique, sexe et groupe de transmission » et choix de la population de référence	65
3. Evaluation du délai d'initiation du traitement antirétroviral à un stade non avancé de la maladie selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission	65
3.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH	65
3.2. Délai d'introduction du traitement antirétroviral.....	66
4. Evaluation de la réponse biologique et clinique après initiation du traitement antirétroviral selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission du VIH.....	67
4.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH	67
4.2. Délai entre initiation du traitement antirétroviral et charge virale indétectable, restauration des CD4, apparition d'un évènement clinique.....	71
5. Evaluation de la morbidité définissant le SIDA ou non après initiation du traitement antirétroviral, selon l'origine géographique, chez les hommes hétérosexuels et chez les femmes hétérosexuelles	73
5.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH	73
5.2. Taux d'incidences des évènements cliniques	74
5.3. Comparaison des risques d'évènements cliniques.....	74

CHAPITRE 3 : COMPARAISON DU DELAI DE L'ENTREE DANS LE SOIN A L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE, LE SEXE ET LE GROUPE DE TRANSMISSION EN FRANCE, EN DEHORS DE L'ACCES AUX SOINS TARDIF 77

CHAPITRE 4 : EVALUATION DE LA REPOSE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE APRES INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL EN FRANCE SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE, LE SEXE ET LE GROUPE DE TRANSMISSION DU VIH 92

CHAPITRE 5 : MORBIDITE ET MORTALITE CLASSANTES ET NON CLASSANTES SUIVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES PERSONNES HETEROSEXUELLES HOMMES OU FEMMES EN FRANCE, SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE 106

CHAPITRE 6 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 127

1. Discussion méthodologique..... 127

1.1. Limites et avantages de la FHDH..... 127

1.2. Importance de combiner l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission du VIH 130

2. Discussion des résultats..... 132

2.1. Initiation retardée du traitement antirétroviral chez les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises, en dehors du contexte de dépistage tardif.. 132

2.2. Probabilité de restauration immunitaire plus faible chez les migrants 134

2.3. Des résultats virologiques et cliniques moins bons chez les hommes hétérosexuels quelle que soit leur origine..... 135

2.4. Le poids de la morbidité après initiation du traitement 136

3. Enjeux futurs de la recherche 137

BIBLIOGRAPHIE 140

ANNEXE 163

RESUME

Les migrants, en particulier ceux originaires d'Afrique sub-Saharienne, représentent une part importante des personnes infectées par le VIH en France. Bien que le dépistage et la prise en charge soient de plus en plus précoces en France, un sur-risque de diagnostic tardif et d'initiation retardée du traitement est rapporté chez les migrants, particulièrement chez les hommes, par rapport aux autres personnes infectées par le VIH. Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'étudier le délai d'initiation du traitement antirétroviral puissant en dehors de l'urgence thérapeutique ($CD4 > 200/\mu L$ et pas de statut clinique définissant le SIDA) et d'évaluer l'efficacité biologique et clinique après initiation du traitement, selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission à VIH. Pour ce faire, les données issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4) ont été utilisées. Par rapport aux hommes nés en France ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH non migrants), seuls les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises avec des $CD4 > 350/\mu L$ à l'entrée dans le soin ont une probabilité plus faible de démarrer le traitement ARV. Les délais nécessaires à l'obtention d'une couverture de santé une fois entré dans le soin ne suffisent pas à expliquer cette différence. Après initiation du traitement antirétroviral, quel que soit le stade d'avancement de la maladie et malgré la prise en compte des caractéristiques démographiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques à l'initiation du traitement, comparé aux HSH non migrants, les migrants ont une probabilité plus faible de remonter leurs CD4. En revanche, les hommes hétérosexuels quelle que soit leur origine géographique, ont une probabilité plus élevée de moins bonne réponse virologique et d'avoir un premier évènement clinique. Un rôle majeur du niveau de CD4, du statut clinique et de l'âge à l'initiation du traitement est observé. Ces différences pourraient également être influencées par des facteurs socio-économiques, des facteurs de risques comportementaux ou le mode de vie, pour lesquels nous n'avons pas d'information dans la FHDH. Les évènements ne définissant pas le SIDA sont responsables d'une grande morbidité, avec la survenue de beaucoup d'évènements infectieux notamment. Une fois entrés dans le soin et traités, hormis les risques d'infections non SIDA plus élevés chez les hommes et les femmes hétérosexuels originaires d'ASS/ANF, il n'y a pas d'autre différence de comorbidités entre migrants et non migrants, chez les hommes hétérosexuels et chez les femmes hétérosexuelles.

Mots clefs : VIH, épidémiologie, cohorte, France, origine géographique, sexe, groupe de transmission, délai d'initiation du traitement, réponse biologique et clinique au traitement

ABSTRACT

Migrants, mainly from sub-Saharan Africa (SSA), represent an important part of people living with HIV in France. Despite early screening and access to care have both increased in France, an excess risk of late diagnosis and delayed treatment initiation is reported among migrants, particularly in men, compared with other HIV-infected individuals. The objectives of this thesis were to study time between entry into care and combined antiretroviral therapy (cART) initiation, excluding late access to care, and to evaluate biological and clinical outcome after cART initiation, according to geographic origin, sex and transmission group. Data from the French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS CO4) were used. Compared with French native men who have sex with men (MSM), only men originating from SSA and non-French West Indies with CD4 $>$ 350/ μ L at entry into care are more likely to begin cART later. Administrative delays in obtaining healthcare coverage do not appear to be the only one responsible. After cART initiation, whatever the CD4 cell count at cART initiation, and after taking into account demographic, immunovirological, clinical and therapeutic characteristics at cART initiation, compared with French native MSM, migrants have a lower likelihood of CD4 cell recovery. However, heterosexual men, whatever the geographic origin, are more likely to have worse virological and clinical outcomes. Older age, a lower CD4 cell count and pre-existing AIDS status at cART initiation had the biggest impact on outcomes of cART but socio-economic level, and lifestyle or behavioral risk factors which are not available in the FHDH could also influence outcomes of cART. Non-AIDS defining events are responsible for a higher morbidity, with a higher incidence of severe infections. After entry into care and cART initiation, apart from the higher risks of non-AIDS infections observed in heterosexual migrant men and women from SSA/NFW than in heterosexual non-migrant men and women, there is no difference of comorbidities between migrants and non migrants among heterosexual men and heterosexual women.

Keywords: HIV, epidemiology, cohort, France, geographic origin, sex, transmission group, time to cART initiation, biological and clinical outcomes of cART

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Article original publié

de Monteynard L-A, Dray-Spira R, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Gilquin J, Rey D, Simon A, Pavie J, Mahamat A, Matheron S, Costagliola D and Abgrall S. Later cART Initiation in Migrant Men from Sub-Saharan Africa without Advanced HIV Disease in France. *Plos One* 2015; 10: e0118492.

de Monteynard L-A, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. Influence of geographic origin, gender and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy (cART) in France. *AIDS* 2016; 30:2235-2246.

Article en preparation

de Monteynard L-A, Grabar S, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. AIDS and non AIDS-morbidity and mortality after first-line cART initiation in heterosexually HIV-infected patients in France according to geographic origin, by sex.

Communications orales

de Monteynard L-A, Dray-Spira R, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Gilquin J, Rey D, Simon A, Pavie J, Mahamat A, Matheron S, Costagliola D and Abgrall S. Initiation tardive du traitement antirétroviral chez les hommes migrants originaires d'Afrique subsaharienne et des Antilles non françaises infectés par le VIH vivant en France par rapport aux patients nés en France. *7^{ème} Conférence Internationale Francophone sur le VIH et les Hépatites, Montpellier, France, 27-30 Avril 2014*

de Monteynard L-A, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. Influence de l'origine géographique, du sexe et du groupe de transmission VIH sur la réponse au traitement antirétroviral (ARV) initié en France. *8^{ème} Conférence Internationale Francophone sur le VIH et les Hépatites, Bruxelles, Belgique, 20-23 Avril 2016*

de Monteynard L-A, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. Influence de l'origine géographique, du sexe et du groupe de transmission VIH sur la réponse au traitement antirétroviral (ARV) initié en France. *Sidaction - Convention Nationale de lutte contre le sida. Paris, France, 3-4 Juin 2016*

Communications affichées

de Monteynard LA, Gilquin J, Pavie J, Meynard JL, Rey D, Khuong-Josses MA, Simon A, Mahamat A, Costagliola D, Abgrall S. Outcomes on CART in France according to Geographic Origin, Sex and Transmission Group. *23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, Massachusetts, USA*: 2016, February 22-25, Boston, USA. Poster 943.

de Monteynard L-A, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. Influence of geographic origin, gender and HIV transmission group on outcome after combined Antiretroviral Therapy (cART) initiation in France. *19th International Workshop in HIV Observational Databases, Catania, Sicilia*, 2015, March 26-28.

de Monteynard L-A, Dray-Spira R, Grabar S, Khuong-Josses MA, Gilquin J, Rey D, Simon A, Mahamat A, Costagliola D, and Abgrall S. Initiation tardive du traitement antirétroviral chez les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises infectés par le VIH vivant en France par rapport aux patients nés en France. *8^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique, Bordeaux, France*, 14-16 Mai 2014.

de Monteynard L-A, Dray-Spira R, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Gilquin J, Rey D, Simon A, Pavie J, Mahamat A, Matheron S, Costagliola D and Abgrall S. Later combination antiretroviral therapy (cART) initiation in HIV-1-infected migrant men from sub-Saharan Africa and non-French West Indies living in France than in native French men who have sex with men. *18th International Workshop in HIV Observational Databases, Sitges, Spain*, 2014, March 26-28.

GLOSSAIRE

AC7 : Action Coordonnée Cohorte 7

AME : Aide Médicale de l'Etat

ANRS : France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hepatites

ANSP : Agence Nationale de Santé Publique

ART-CC : Antiretroviral Cohort Collaboration, ensemble de cohortes Européennes et Américaines permettant d'étudier la morbidité SIDA et la mortalité des personnes infectées par le VIH-1

ARV : Traitement antirétroviral

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CASCADE : Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe, ensemble de cohortes Européennes de patients diagnostiqués au moment de la séroconversion

CEPCM : Centre Européen de Prévention et Contrôle des Maladies

CESEDA : Code de l'entrée, du séjour des étrangers et du droit d'asile

CIM : Classification Internationale des Maladies

CISIH : Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine

CMU : Couverture Maladie Universelle

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des libertés

CNR : Centre National de Référence

COHERE : Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe, ensemble de cohortes Européennes de patients infectés par le VIH permettant de réaliser de grandes études longitudinales

COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre l'infection par le VIH

cp/mL : Copies/mL

CST : Carte de séjour temporaire

CV : Charge virale

DMI2 : Dossier Médico-économique de l'Immunodéficience humaine

DOM : Département d'Outre-Mer

DOMEVIIH : Dossier Médico-Epidémiologique du VIH

ECDC : European Centre for Disease Control and Prevention (CEPCM, voir dans la liste ci-dessus)

EI : Etendue Interquartile

EUROCOORD : European Network of HIV/AIDS Cohort Studies, réseau d'excellence mis en place par plusieurs des plus grandes cohortes et collaborations VIH en Europe

FHDH : French Hospital Database on HIV, Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH

GEC : Groupe d'Epidémiologie Clinique

GEE : Generalized Estimating Equation, équations d'estimation généralisées

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

IC : Intervalles de Confiance

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRIS : Syndrome de restauration immunitaire

NCA : Non classé ailleurs

NIH : National Institute of health, Insitut National de la Santé aux Etats-Unis

NRTI : Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

NNRTI : Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

ONU : Organisation des Nations Unies

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA

OPTIMAL : Optimized Phase III Trial of Immuno-stimulation with Maraviroc, a CCR5 antagonist, combined with Anti Retroviral Therapy (cART) in advanced, Late diagnosed HIV-1 infected patients with an AIDS-defining event and/or CD4 counts below 200 cells/mm³, essai européen, de phase III, multicentrique, randomisé, versus placebo, en double-aveugle, comparant 2 stratégies de traitement.

PA : Personnes-Années

PASS : Permanences d'accès aux soins de santé

PI/b: Boosted protease inhibitor, inhibiteur de protéase / boosté

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PRIMO : Cohorte Primo-infection

PUMA : Protection Universelle Maladie

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

SAI : Sans précision

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

START : Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment, un essai clinique randomisé contrôlé conçu pour définir plus clairement le moment optimal pour les personnes infectées par le VIH pour commencer un traitement antirétroviral

TEC : Technicien(ne)s d'Etudes Cliniques

TEMPRANO : A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa, un essai contrôlé randomisé mené en Côte d'Ivoire pour définir plus clairement le moment optimal pour les personnes infectées par le VIH pour commencer un traitement antirétroviral

UDI : Usagers de drogues par voie intraveineuse

UE : Union Européenne

UMR_S : Unité Mixte de Recherche

UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture

VESPA : VIH : Enquête Sur les Personnes Atteintes

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Alors que les immigrés comptent pour environ 9% de la population en France (**Brutel C INSEE 2015**), ils représentent près de la moitié des personnes ayant découvert leur séropositivité en France en 2013 (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015**). L'épidémie de VIH/SIDA touche les immigrés, mais de façon variable selon leur origine géographique. Les migrants originaires d'Afrique sub-saharienne, représentent la part la plus importante des migrants vivant avec le VIH, une proportion en constante augmentation, avec près de deux tiers des nouveaux diagnostics chez les migrants en 2013, contre 13% de migrants nés en Amérique et 9% nés en Europe (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015**). Cette situation en partie due au contexte épidémiologique mondial de l'épidémie, le continent Africain étant le plus touché (**ONUSIDA 2016**), s'inscrit dans un contexte politique et économique d'immigration de ce continent vers l'Europe. Mais les migrants sont aussi à risque de contracter le VIH après leur arrivée en Europe (**Whyte J AIDS Care 2015, Desgrées du Loû AIDS 2016**). La Commission Européenne et le Centre Européen pour la prévention et le Contrôle des maladies (ECDC) a identifié les migrants comme groupe à risque majeur de l'infection par le VIH (**ECDC 2009 (a), ECDC 2009 (b), ECDC 2011 (a), ECDC 2011 (b), ECDC 2013 (a), ECDC 2013 (b), ECDC 2014, Commission Européenne 2014**).

Après l'arrivée de la trithérapie dans les pays développés comme en France, de profondes inégalités sociales et démographiques ont émergé, avec un nombre de cas de SIDA qui ne diminuait pas chez les migrants, faute d'accès aux soins (**Savignoni A INVS 1999**). La préoccupation précédemment focalisée sur le risque de contagion des nationaux est remplacée par la question du tribut payé par les étrangers face à la maladie (retard au diagnostic, accès difficile au traitement). Devant la convergence des indicateurs soulignant les risques spécifiques que rencontrent les immigrés africains, le Plan national de lutte contre le SIDA de 2001 (**Ministère de l'emploi et de la solidarité 2001**) considère les migrants comme une population prioritaire. Un programme spécifique de lutte contre le VIH/SIDA en direction des migrants/étrangers est développé à partir de 2004 (**Ministère de la Santé et des solidarités 2004**): programmes de prévention ciblés, campagnes de communication pour promouvoir l'utilisation du préservatif, incitation au dépistage, lutte contre la discrimination des personnes séropositives.

Bien que la précocité du dépistage et de l'accès à la prise en charge aient globalement progressé pour l'ensemble des PVVIH depuis le début des années 2000, un décalage subsiste au détriment des PVVIH immigrées. En France, comme dans d'autres pays d'Europe, les migrants, et plus particulièrement les hommes, sont diagnostiqués plus tardivement que les non migrants (**Montlahuc J Acquir Immune Defic Syndr 2013, Dray-Spira R Bull Épidémiol Hebd 2013, Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015, Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015, Massari V BMC Infect Dis 2015, Guiguet J Immigr Minor Hleath 2016**). Ces populations, pouvant cumuler plusieurs facteurs de précarité sur le plan socio-économique, relationnel et/ou administratif, peuvent cumuler différents facteurs de vulnérabilité. Le nombre de personnes quittant leur pays d'origine en raison de l'absence de soins de santé est très faible (**Chauvin P MdM 2009**). En outre, un premier obstacle aux soins de santé pour les migrants dans les pays d'accueil est la méconnaissance du système de santé et d'assurance. Différents indicateurs montrent que les immigrés atteints par le VIH, et particulièrement ceux originaires d'Afrique subsaharienne, sont en situation de plus grande précarité socio-économique, relationnelle et/ou administrative (carte de séjour à renouveler, taux de chômage élevé, difficultés financières, moins de logement personnel), notamment quand la migration est récente, comparativement à la population immigrée dans son ensemble et à la population VIH non migrante. D'autres facteurs de vulnérabilité relèvent de la maladie, soit par ses conséquences directes (rejet, isolement, difficultés à construire des unions, notamment pour les femmes), soit parce qu'elle aggrave les difficultés socio-économiques rencontrées par ailleurs ou compromet la capacité à y faire face (accès au logement et à l'emploi, niveau de revenu). En outre, les migrants donnent la priorité à l'emploi et de ce fait il est rare qu'ils consacrent du temps ou de l'argent aux soins de santé, et encore moins aux soins de santé préventifs (**Lert F Populations et Société 2004, Calvez M Bull Épidémiol Hebd 2006, Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)**).

Sur le plan de la santé publique, le retard au dépistage, avec une incidence directe sur la morbidité et la mortalité liées au SIDA, participe de façon significative à la dynamique de l'épidémie. Réduire le délai entre l'infection et son traitement grâce à un diagnostic et une entrée dans la filière de soins précoce constitue un facteur déterminant du succès thérapeutique au niveau individuel et contribue à réduire la survenue de complications et à améliorer l'espérance de vie. De ce fait, des programmes de lutte ont été mis en place par le Ministère de la Santé, ainsi que des recommandations par le groupe d'experts sur la prise en charge des PVVIH, à destination de populations à risque, dont les migrants. Ils se traduisent

par la définition de stratégies, d'interventions et de messages spécifiques axés principalement autour du dépistage et de l'entrée dans le soin. Deux objectifs précis ont été définis, « réduire le retard au dépistage en améliorant son accessibilité » et « réduire la transmission du VIH au sein de cette population ». Des évolutions favorables ont été observées au cours du temps : une baisse de l'incidence et du nombre de découvertes de séropositivité, ainsi qu'une diminution des dépistages à un stade clinique SIDA (**Cazein Bull Épidémiol Hebd 2015**). Malgré ces avancées, l'incidence reste élevée.

Dans le programme national de lutte contre le VIH/SIDA 2010-2014, parmi les axes spécifiques proposés dans le programme en faveur des migrants, le dernier s'intitule « Axe 5 : Recherche et observation » dont l'objectif stratégique est de mieux connaître la situation épidémiologique du VIH/SIDA chez les migrants en France pour mieux adapter les stratégies d'intervention (**Ministère de la santé et des sports 2010**). Or, une fois entrés dans le soin, la connaissance épidémiologique sur le suivi des migrants infectés par le VIH, notamment en termes d'évolution biologique et clinique est réduite voire manquante.

Le vieillissement de la population infectée par le VIH grâce à l'arrivée des traitements, laisse place à une fréquence plus importante de comorbidités et de mortalité ne définissant pas le SIDA (**Lewden C J Acquir Immune Defic Syndr 2008, Berry SA J Acquir Immune Defic Syndr 2012, ART-CC (May M) Clin Infect Dis 2010, Mocroft A J Acquir Immune Defic Syndr 2010, Weber R HIV Med 2013, INSIGHT START Study group (Lundgren JD) N Engl J Med 2015**). L'évaluation du suivi biologique et clinique sur plusieurs années d'une manière générale puis selon l'origine géographique est indispensable, afin de mettre en place si nécessaire, de nouvelles stratégies de prise en charge clinique des PVVIH sous traitement antirétroviral, en faveur des PVVIH en France, et de façon plus spécifique en faveur des migrants.

Maintenant, la riposte au VIH/SIDA a une priorité unique pour les 15 années à venir : mettre fin à l'épidémie d'ici à 2030. De ce fait, l'ONUSIDA a élaboré une approche d'accélération pour atteindre un ensemble de cibles assorties de délais d'ici à 2020 (**ONUSIDA 2015**). Les cibles sont notamment : 90% de toutes les PVVIH connaissent leur statut VIH, 90% des personnes qui connaissent leur statut VIH ont accès au traitement, et 90% des personnes sous traitement ont une charge virale supprimée. Elles comprennent également la réduction des nouvelles infections à VIH de 75% et la réduction des discriminations. Au regard des enjeux et des priorités actuelles de la lutte contre le VIH, le moindre niveau de

couverture par des traitements efficaces au sein de la population immigrée ne peut être considéré comme satisfaisant, ni en termes de santé individuelle des personnes, ni du point de vue de l'intérêt collectif, compte tenu de la part de cette population dans l'épidémie.

Après le dépistage, les personnes migrantes en France expérimentent-elles une initiation au traitement, une prise en charge, une efficacité thérapeutique biologique et une morbi-mortalité sous traitement différentes des personnes nées en France ?

Le manuscrit de cette thèse commence par une revue de la bibliographie sur les migrants et le VIH dans le monde et en France. Le chapitre 2 est consacré à la description de la population d'étude et de la méthodologie employée. Les résultats sont présentés sous forme d'articles dans les chapitres 3, 4 et 5 pour répondre aux objectifs suivants :

-Evaluer l'accès au traitement en dehors de l'urgence thérapeutique, chez les migrants par rapport aux non migrants, selon le sexe et le groupe de transmission,

-Evaluer l'efficacité virologique, immunologique et clinique du traitement chez ces personnes,

-Décrire les problèmes de santé rencontrés après la mise en route des traitements.

La discussion des résultats et une conclusion générale sont présentées avec les perspectives de la thèse dans le dernier chapitre.

CHAPITRE 1. ETAT DE L'ART : INFECTION PAR LE VIH ET MIGRANTS

1. Migrants : processus complexe de migration, facteurs de vulnérabilité et accès aux soins en France

1.1. Migrants

1.1.1. Définition

L'Organisation des Nations Unies comptabilise comme migrants internationaux les personnes nées à l'étranger (**ONU 2015**). C'est une catégorie générale à laquelle appartiennent notamment les réfugiés, mais aussi les étudiants étrangers ou les travailleurs venus d'autres pays... En France, les études statistiques définissent comme immigrée une personne née étrangère à l'étranger (ce qui exclut les Français nés à l'étranger et inclut les migrants qui ont acquis la nationalité française) (**INSEE 2012 (b)**).

1.1.2. Les migrants dans le monde

Selon les chiffres des Nations Unies, le nombre de migrants internationaux dans le monde a crû rapidement au cours des quinze dernières années pour atteindre 244 millions en 2015 comparativement à 173 millions en 2000. Toutefois, ces migrants ne représentent qu'une faible part de la population mondiale : environ 3.3%. Les réfugiés, estimés à 19.5 millions en 2014, représentent seulement 8% des migrants internationaux (**ONU 2015**).

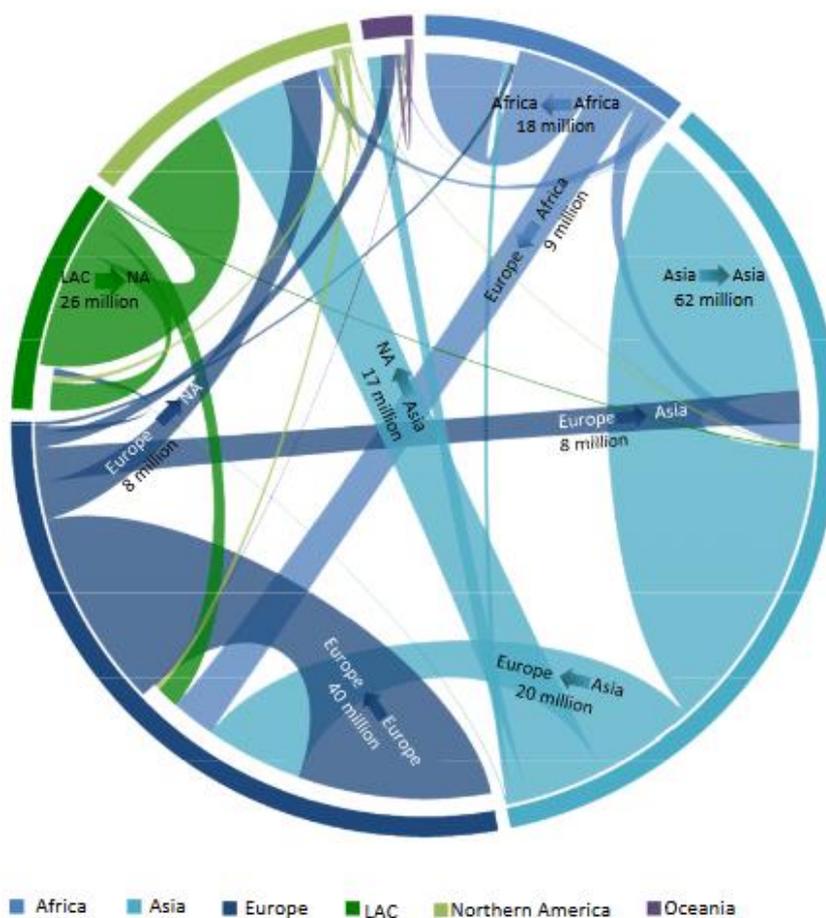
En 2015, 173 millions (71%) de migrants internationaux vivent dans un pays à revenus élevés, 61 millions (25%) dans un pays à revenus intermédiaires et 9 millions (4%) dans un pays à faibles revenus. Un quart des migrants sont originaires de pays à revenus élevés, plus des deux tiers des migrants proviennent de pays à revenus intermédiaires et 10% des migrants sont originaires d'un pays à faibles revenus (**ONU 2015**).

En 2015, l'Europe et l'Asie rassemblent respectivement 76 millions et 75 millions de migrants internationaux, soit près des deux-tiers. La répartition selon les pays montre que la majorité (67%) de tous les migrants internationaux est répartie dans seulement vingt pays : 47 millions (soit un migrant sur cinq) aux Etats-Unis, loin devant l'Allemagne et la Russie (12 millions chacun), l'Arabie Saoudite (10 millions), le Royaume-Uni (9 millions), et les Emirats

Arabes Unis (8 millions). En revanche, les immigrés représentent 14% de la population totale américaine contre 88% dans un Etat pétrolier comme les Emirats Arabes Unis, qui affiche la plus forte proportion d'immigrés parmi la population générale. Entre 2000 et 2015, le nombre de migrants internationaux a augmenté plus vite que la population mondiale (2.8% en 2000 et 3.3% en 2015), avec des différences considérables entre les grandes régions majeures. Malgré cette croissance continue, les migrants internationaux représentent moins de 2% de la population en Afrique, Asie, et Amérique latine et Caraïbes. En revanche, en Europe, en Amérique du Nord et en Océanie, les migrants internationaux représentent au moins 10% de la population (**ONU 2015**).

La migration se produit principalement entre les pays qui se trouvent dans la même région du monde, la majorité des migrants originaires d'Asie (60%), d'Europe (66%), d'Océanie (59%) et d'Afrique (52%) vivant dans un autre pays appartenant à leur région d'origine. Cependant, certains migrants comme ceux originaires d'Amérique Latine et des Caraïbes (84%) et d'Amérique du Nord (73%) résident en majorité dans un pays en dehors de leur région d'origine (**ONU 2015**) (voir Figures 1 et 2).

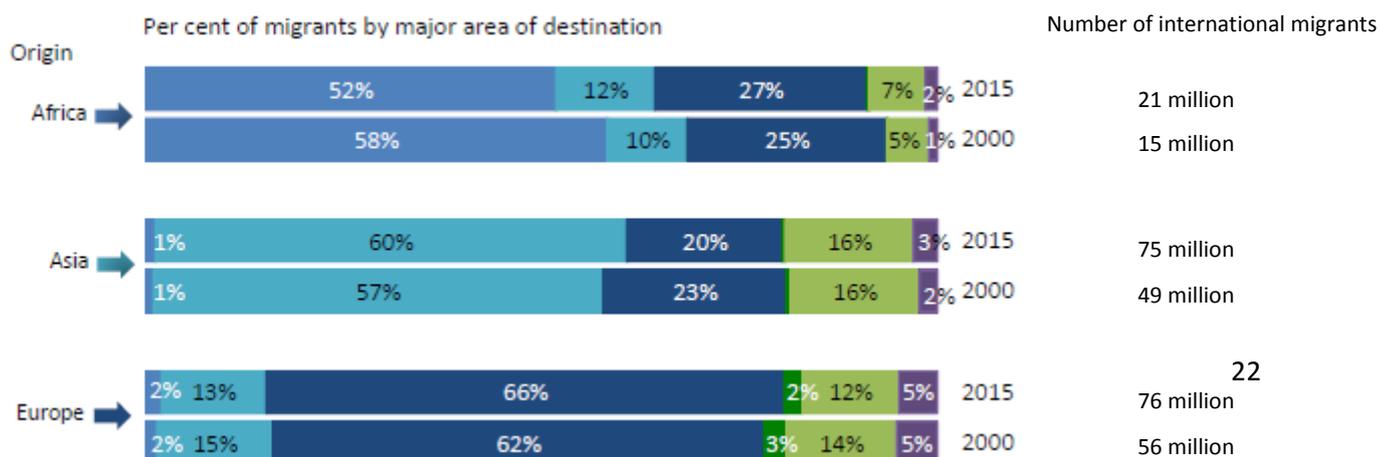
Figure 1 : Nombre de migrants internationaux par région d'origine et classification croisée par région principale de destination en 2015 (**Source : ONU 2015**)



Notes: See note to figure 8. "LAC" stands for Latin America and the Caribbean and "NA" for Northern America.

Toutefois, l'Asie est le continent à l'origine du plus grand nombre de personnes qui vivent en dehors de leur région de naissance (42 millions), devant l'Amérique Latine et les Caraïbes (32 millions) et l'Europe (22 millions) (voir figure 2). L'Inde est le premier pays avec la plus grande «diaspora» dans le monde (16 millions), suivie par le Mexique (12 millions), la Russie (11 millions), la Chine (10 millions), le Bangladesh (7 millions), et le Pakistan et l'Ukraine (6millions, chacun) (ONU 2015).

Figure 2 : Nombre de migrants internationaux par région de destination et distribution en pourcentage selon leur région d'origine, en 2000 et 2015 (Source : ONU 2015)



Avec un âge médian des migrants internationaux dans le monde de 39 ans, 72% des migrants sont âgés de 20 à 64 ans, comparativement à 58% de la population totale en 2015. Les migrants vivant en Afrique sont les plus jeunes, avec un âge médian de 29 ans en 2015 **(ONU 2015)**.

Les femmes représentent 48% des migrants internationaux en 2015. Toutefois ce pourcentage varie selon les régions et est plus élevé pour les femmes migrant en Europe (52.4%) et en Amérique du Nord (51.2%), des proportions en augmentation depuis 2000 (respectivement 51.6% et 50.5%) **(ONU 2015)**.

1.1.3. Les migrants en Europe

Historiquement, la relative prospérité économique et la stabilité politique de l'Union Européenne (UE) ainsi que le vieillissement de la population semblent avoir eu un effet d'attraction considérable sur les immigrants. Au 1^{er} janvier 2014, les Etats membres de l'UE comptent 506,8 millions d'habitants, dont 51,4 millions de personnes nées en dehors du pays dans lequel elles résident et parmi lesquelles 33,5 millions sont nées en dehors de l'UE-28. **(EUROSTAT 2015)**.

En chiffres absolus, le plus grand nombre de migrants vivant dans les Etats membres de l'UE (+ Islande, Liechtenstein, Norvège et Suisse) au 1^{er} Janvier 2014 se trouvent dans 5 pays : en Allemagne (9.8 millions), au Royaume-Uni (8 millions), en France (7.7 millions), en

Espagne (6 millions) et en Italie (5.7 millions), soit un cumul de 69% du nombre total de migrants résidant dans l'ensemble des Etats membres de l'UE (+ Islande, Liechtenstein, Norvège et Suisse) (EUROSTAT 2015). Cependant, en termes relatifs, ils y représentent 9 à 13 % de la population générale. Les deux Etats présentant la proportion la plus élevée de migrants sont le Liechtenstein et le Luxembourg, avec respectivement 63.1% et 43.3% de la population totale, bien plus que la France (11.6%) (EUROSTAT 2015) (voir tableau 1). Dans la plupart des Etats membres de l'UE (à l'exception de l'Irlande, de Chypre, du Luxembourg, de la Hongrie et de la Slovaquie), la majorité des migrants sont citoyens d'un pays tiers (hors UE).

Tableau 1 : Population née à l'étranger par pays de naissance, en 2014 (EUROSTAT 2015)

	Total		Nés dans un autre État membre de l'UE		Nés dans un pays tiers	
	(en milliers)	(en % de la population)	(en milliers)	(en % de la population)	(en milliers)	(en % de la population)
Belgique	1 773,1	15,8	835,5	7,5	937,7	8,4
Bulgarie	109,2	1,5	40,5	0,6	68,7	0,9
Rép. tchèque	396,2	3,8	155,1	1,5	241,1	2,3
Danemark	559,6	10,1	191,6	3,4	378,0	6,7
Allemagne	9 818,0	12,2	3 838,5	4,8	5 979,5	7,4
Estonie	196,6	14,9	13,1	1,0	183,4	13,9
Irlande	741,3	16,1	471,5	10,2	269,8	5,9
Grèce	1 246,5	11,4	334,3	3,1	912,2	8,4
Espagne	5 958,3	12,8	2 027,5	4,4	3 930,8	8,5
France	7 661,7	11,6	2 167,1	3,3	5 494,6	8,3
Croatie	568,7	13,4	70,5	1,7	498,2	11,7
Italie	5 737,2	9,4	1 815,4	3,0	3 921,8	6,5
Chypre	191,6	22,3	111,3	13,0	80,3	9,4
Lettonie	271,1	13,5	27,9	1,4	243,2	12,2
Lituanie	137,4	4,7	17,6	0,6	119,8	4,1
Luxembourg	237,8	43,3	177,6	32,3	60,3	11,0
Hongrie	447,0	4,5	300,1	3,0	146,9	1,5
Malte	40,2	9,4	18,9	4,4	21,2	5,0
Pays-Bas	1 953,4	11,6	508,4	3,0	1 445,0	8,6
Autriche	1 410,9	16,6	639,4	7,5	771,5	9,1
Pologne	620,3	1,6	222,0	0,6	398,3	1,0
Portugal	859,1	8,2	221,6	2,1	637,5	6,1
Roumanie	211,2	1,1	81,5	0,4	129,7	0,7
Slovénie	235,3	11,4	68,8	3,3	166,5	8,1
Slovaquie	174,9	3,2	146,3	2,7	28,6	0,5
Finlande	297,8	5,5	109,0	2,0	188,9	3,5
Suède	1 532,6	15,9	509,6	5,3	1 023,0	10,6
Royaume-Uni	8 035,6	12,5	2 806,3	4,4	5 229,3	8,1
Islande	37,1	11,4	24,3	7,4	12,9	3,9
Liechtenstein	23,4	63,1	8,1	21,7	15,4	41,4
Norvège	704,4	13,8	318,1	6,2	386,4	7,6
Suisse	2 183,2	26,8	1 321,9	16,2	861,3	10,6

(*) Il est possible que la somme des valeurs pour les différentes catégories de pays de naissance n'équivalait pas au total en raison de l'arrondissement.

Source: Eurostat (code des données en ligne: migr_pop3ctb)

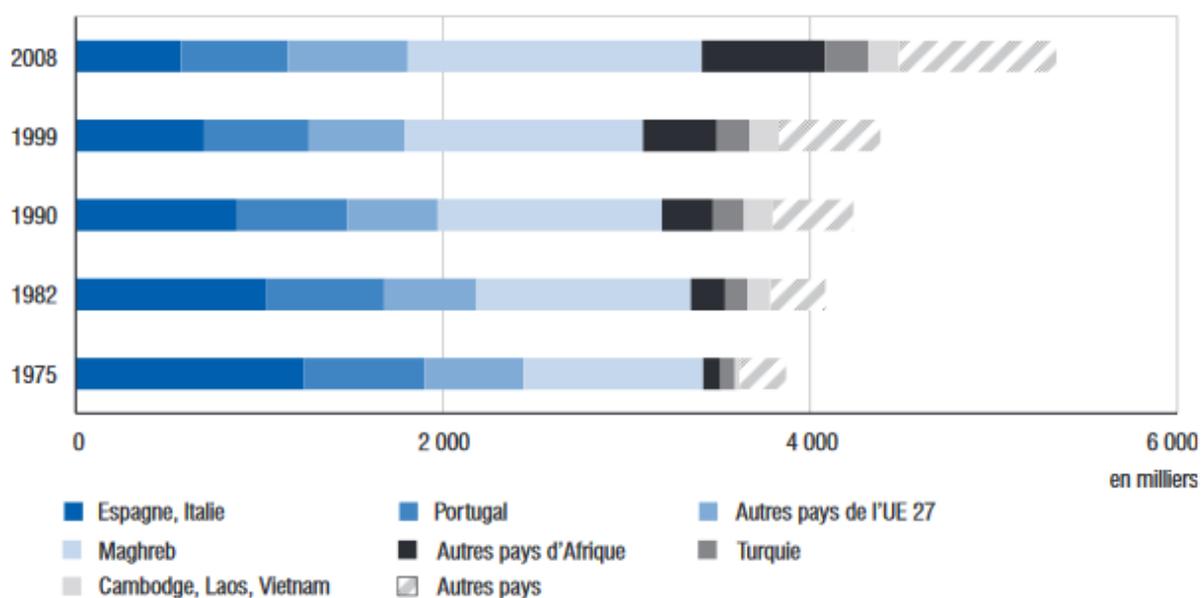
1.1.4. Les migrants en France

Par sa situation géographique qui en fait un lieu de croisement des commerces et des populations, puis par son histoire d'ancienne puissance coloniale, la France a été depuis le milieu du XIX^{ème} siècle, le premier et le plus grand pays d'immigration européen jusqu'aux années 1960.

1.1.4.1. Histoire de l'immigration en France

Tout au long du XX^{ème} siècle, les communautés présentes sur le sol français métropolitain se sont diversifiées et sont venues de pays de plus en plus éloignés. Avant la Première Guerre mondiale, l'immigration était quasi-exclusivement européenne, majoritairement d'Italie et de Belgique. C'est vers 1910 que l'on peut situer le début de l'immigration des personnes originaires du Maghreb. A partir des années 1960 jusqu'au milieu des années 1970, l'éventail des origines s'est ouvert avec l'arrivée d'immigrés du Portugal, du Maroc, d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud-Est. De 1975 à 2008, la part des immigrés présents en France venus de l'ensemble de l'Europe a constamment baissé passant de 66% à 38% (nombreux décès ou retours au pays d'origine) (INSEE 2012 (a)) (voir figure 3).

Figure 3 : Evolution du nombre d'immigrés en France par pays d'origine (INSEE 2012 (a))



Champ : France.

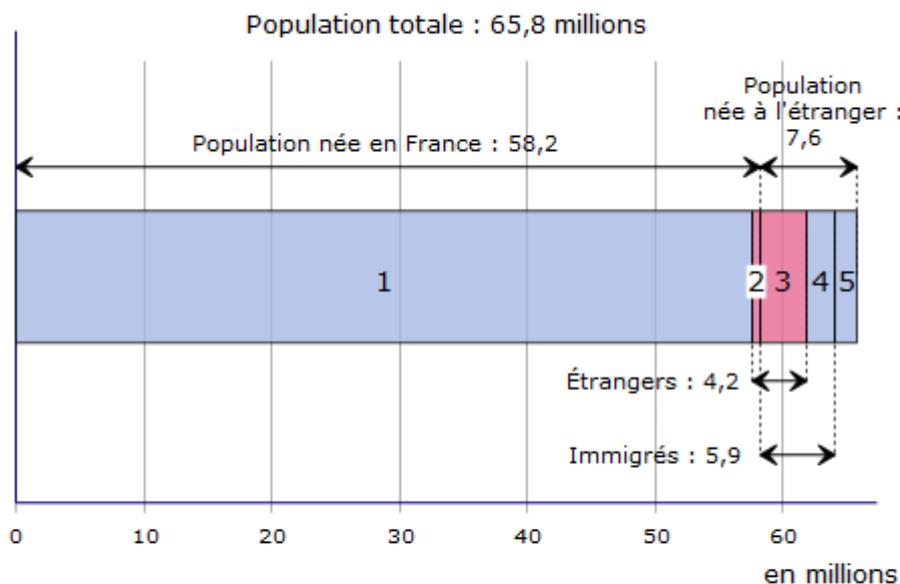
1.1.4.2. Les migrants en France aujourd'hui

En France, un immigré est considéré comme toute personne résidant en France et née étrangère dans un pays étranger, à la différence de Eurostat et de l'ONU où toutes les personnes nées à l'étranger sont considérées (**INSEE 2012 (b)**).

Au 1^{er} janvier 2014, 65,8 millions de personnes vivent en France, hors Mayotte : 11.6% d'entre elles sont nées à l'étranger (7.6 millions) et 8.9% sont immigrées (5.9 millions) (voir figure 4). La part des migrants dans la population française s'est accrue de 0.8% entre 2006 et 2014 (**Brutel C INSEE 2015**).

Figure 4 : Décomposition de la population vivant en France hors Mayotte au 1^{er} janvier 2014
(Source : Brutel C INSEE 2015)

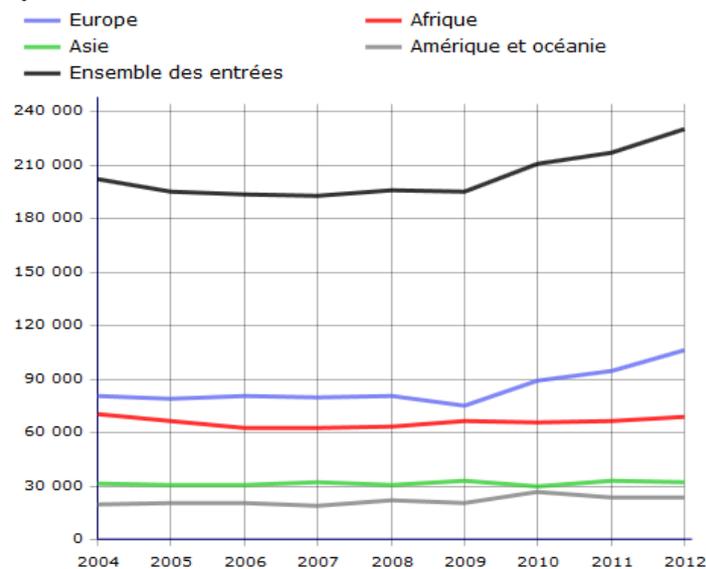
Moyenne du 1^{er} janvier 2014
 Personnes de nationalité française
 Personnes de nationalité étrangère



- 1 : Personnes nées en France de nationalité française
 - 2 : Personnes nées en France de nationalité étrangère
 - 3 : Personnes nées à l'étranger de nationalité étrangère
 - 4 : Personnes nées à l'étranger ayant acquis la nationalité française
 - 5 : Personnes nées à l'étranger avec la nationalité française
- Champ : France hors Mayotte.

Bien que depuis 1975 la tendance principalement observée a été l'arrivée importante des populations originaires d'Afrique, ainsi que de migrants originaires de Turquie et de Chine, l'immigration s'est européanisée ces dernières années avec près de la moitié des migrants entrés en France en 2012 nés en Europe (majoritairement portugais, britanniques, italiens et allemands). Les nouveaux immigrés d'origine africaine viennent quant à eux pour moitié du Maghreb (**Brutel C INSEE 2014**) (voir figure 5).

Figure 5 : Evolution du nombre d'entrées d'immigrés de 2004 à 2012 par région de naissance
 (Source : Brutel C INSEE 2014)



En 2012, parmi l'ensemble des immigrants présents en France, 36,8% sont originaires d'Europe, 29,6% de 3 pays d'Afrique du Nord (Algérie, Maroc et Tunisie), 14,4% d'Asie, 13,6% de pays d'Afrique hors Maghreb, majoritairement Afrique sub-saharienne, et 5,6% d'Amérique ou d'Océanie (**INSEE 2016**) (voir tableau 2)

Tableau 2 : Effectifs des immigrants et étrangers par pays de naissance ou nationalité, en 2012
(Source : INSEE 2016)

Origine ou nationalité	Immigrés
Portugal, Italie, Espagne	1 137 000
Autre pays de l'UE (27)	701 000
Total UE 27	1 838 000
Algérie, Maroc, Tunisie	1 692 000
Autres pays d'Afrique	778 000
Total Afrique	2 470 000
Turquie	248 000
Autres pays hors UE 27, Turquie et Afrique	1 158 000
Total pays hors UE 27	3 876 000
Total	5 714 000

Source : Insee, recensement 2012

La population immigrée se concentre plus souvent dans les grandes villes et leurs banlieues, surtout en région Parisienne (**Brutel C INSEE 2016**). La proportion d'immigrés reste relativement faible dans les DOM excepté la Guyane qui compte 29,2% d'immigrés dans sa population globale en 2011 (**Secrétariat général du comité interministériel de contrôle de l'immigration 2012**). La population immigrée se répartit différemment sur le territoire selon le pays de naissance. De manière générale, la population immigrée née en

Afrique et en Asie se concentre dans les grandes zones urbaines alors que les immigrés de l'Europe de l'Est sont plus dispersés sur le territoire (**Brutel C INSEE 2016**).

La population immigrée est restée longtemps à majorité masculine avant de se féminiser à partir du milieu des années 1970, et ceci, quelle que soit l'origine. En 2008, 51% des immigrés sont des femmes, contre 44% en 1968, la raison la plus courante de la migration étant de rejoindre leur conjoint. Moins d'hommes migrants (48%) que de femmes (72%) sont en couple à leur arrivée, les hommes attendant généralement d'être installés pour fonder une famille (**INSEE 2012 (c)**).

L'âge médian des immigrés vivant en France en 2008 est inférieur à celui des non migrants, notamment chez les Africains (**INSEE 2012 (d)**).

La répartition selon le statut d'activité des immigrés est liée à l'ancienneté des vagues migratoires : Espagnols et Italiens, âgés, sont fréquemment à la retraite. Les immigrés portugais sont les plus jeunes, donc en âge d'être actifs, avec un taux d'emploi très élevé. Les ressortissants des pays tiers (hors UE) sont en âge de poursuivre des études ou de travailler, mais rapportent toutefois un taux élevé de chômage, notamment chez les migrants originaires de Turquie et du Maghreb (**INSEE 2016**).

1.2. Le processus complexe de la migration

« La migration n'est pas qu'un simple acte de passage de frontières, mais plutôt un long processus qui affecte les vies des personnes impliquées. » UNESCO

L'immigration en France est un phénomène ancien : au début du XX^{ème} siècle, la France métropolitaine comptait déjà plus d'un million d'immigrés, soit près de 3% de sa population. Après la fin des deux grandes guerres mondiales, suite à la perte considérable d'hommes jeunes, l'Etat encourage l'immigration massive afin de remédier à la perte de main d'œuvre. L'immigration familiale est admise. En 1952, la France signe la convention de Genève et crée l'Office français de protection des réfugiés et apatrides qui attribue ou non la qualité de réfugié et en assure la protection. En 1974, la croissance économique ralentit et le gouvernement restreint l'immigration au regroupement familial et aux demandes spécifiques émanant d'employeurs (**INSEE 2012 (e)**). Parmi les hommes, les immigrés arrivés adultes de Turquie, d'Europe, d'Amérique ou d'Océanie ont le plus souvent constitué un couple avant la migration. A l'inverse la vie conjugale avant la migration est plus rare pour les immigrés

d’Afrique et d’Asie du Sud-Est (**INSEE 2012 (f)**). Les familles migrantes posent un certain nombre de challenges pour les systèmes scolaires, les systèmes de sécurité sociale et les systèmes de santé (**Cattacin S 2007**).

La migration internationale est influencée par une combinaison de facteurs économiques, politiques et sociaux, causes de départ du pays d’origine ou effet d’attraction du pays de destination. Les principales raisons de la mobilité des populations à travers le monde incluent : les tendances démographiques (vieillesse de la population des pays développés, croissance de la population des pays en voie de développement), l’inégalité de répartition des richesses, la crise politique, le changement climatique... Malgré des facteurs limitants, tels que les politiques sécuritaires et protectionnistes de fermeture des frontières (**MIGREUROPE 2009**), notamment en Europe, la majorité des personnes choisit d’émigrer vers des lieux où la vie paraît meilleure (**OCDE 2008, OIM 2008**).

La migration n’est plus considérée comme le parcours d’un lieu à un autre mais comme un processus complexe, cyclique et multi-étapes (**Darmon N Public Health Nutr 2001, Zimmerman PLoS Med 2011**), pouvant interférer avec la santé et le recours aux soins de l’individu migrant. La santé des migrants, avant le départ, peut déjà être affectée par des caractéristiques individuelles (biologiques, génétiques, socio-économiques et culturelles), sanitaires (prévalences de maladies chroniques ou infectieuses dans le pays d’origine), environnementales (conditions climatiques, facteurs nutritionnels...), politiques (violations des droits humains, violences...), de santé publique (politique de santé, prévention, accès aux soins) ; des caractéristiques qui peuvent continuer d’affecter les migrants après la migration, même longtemps après leur arrivée dans le pays de destination (**Gushulak BD Emerg Themes Epidemiol 2006, Gushulak BD PLoS Med 2011, Boulogne R Soc Sci Med 2012**). Par la suite, l’individu migrant peut passer par des lieux de transit, pour de plus ou moins longues durées, au cours desquelles des pathogènes peuvent avoir été transportés et être à l’origine de changements dans l’épidémiologie locale et internationale des maladies transmissibles (**Klinkenberg E Eur Respir J 2009, Lynch C PLoS Med 2011**). De plus, certains migrants, notamment en situation irrégulière, peuvent avoir été victimes de différents traumatismes (mode de transports précaires, actes criminels). Avant l’installation dans le pays, un petit groupe de migrants particulièrement à risques (demandeurs d’asiles, réfugiés, personnes déplacées, victimes de trafic, immigrés en situation irrégulière) doit faire face aux dispositifs législatifs, administratifs et politiques mis en place par l’UE depuis les années 1990 pour accueillir, trier, contrôler et renvoyer les étrangers. Ces dispositifs sont matérialisés par l’installation de centres ou camps, dont les durées de détention s’allongent, se

transformant parfois en lieu de dérives, d'abus et de violation des droits humains (**MIGREUROP 2012**), ce qui entraîne des effets délétères sur la santé mentale et physique des migrants (**Keller AS Lancet 2003, Steel Z Br J Psychiatry 2006**). Par ailleurs, une fois installés, un retour temporaire au pays de départ peut être effectué et, comme lors de la phase de départ, être à l'origine d'introduction de pathogènes (**Davies AA PLoS Med 2011**).

1.3. La vulnérabilité des migrants

Une fois arrivés dans le pays d'accueil, les déterminants sociaux, les politiques d'inclusion ou d'exclusion, les politiques de santé et d'accès aux soins à destination des migrants peuvent impacter leur santé lors de l'installation dans le lieu de destination (**McKay L MRC Social & Public Health Sciences Unit 2003, WHO 2003, Carballo M 2005, Davies A AMAC 2006, Mladovsky P Social and Demographic Analysis 2007, Dieleman M 2008**). Plusieurs vulnérabilités liées à la migration impactent le parcours de santé :

- La vulnérabilité symbolique : renvoie à la stigmatisation des migrants. Des phénomènes de discrimination et de xénophobie à l'encontre des étrangers, dans les pays d'accueil, lors de la fréquentation des services de santé, sont rapportés (**Brixl O Paris 1998, Editorial Lancet 1999, Nazroo JY Am J Public Health 2003, Williams DR Am J Public Health 2003, Grove NJ Soc Sci Med 2006, Carde E Santé Publique 2007**).

- La vulnérabilité culturelle : tente de rendre compte des pratiques et des attitudes différentes des migrants en matière de santé ou de sexualité en raison de leur origine culturelle différente. La langue est la première barrière culturelle pour une personne migrante. L'impossibilité pour elle de se faire comprendre est un obstacle majeur à un accès correct à l'information mais aussi au système de santé. Parfois, il est possible d'avoir un recours à l'interprétariat mais ce service est encore relativement rare. Malgré l'existence de brochures et documents en langues étrangères, toutes les langues ne sont pas prises en compte (**Chaouchi S ORS Languedoc-Roussillon 2006, Lert F RESP 2007, Huber M DG Employment, Social Affairs and Equal Opportunities 2008**).

- La vulnérabilité institutionnelle : fait état de l'accès restreint des migrants aux droits sociaux et économiques, en raison de leur statut de séjour dans un contexte de gestion répressive du phénomène migratoire. En effet les migrants connaissent généralement des conditions socio-économiques plus précaires que les non migrants dans les pays d'accueil, non seulement économiques (revenus inférieurs, taux de chômage plus élevé, pénibilité au

travail, conditions de logement insalubre, niveau de vie inférieur....) (**INSEE 2005, Gosselin A Population et Sociétés 2016**), mais également juridiques (absence ou caractère provisoire du titre de séjour, obstacle à l'hébergement et à l'emploi, exploitation économique) (**Garsion JP OCDE 1999, Gosselin A Population et Sociétés 2016**). Ces conditions de vie précaires constituent des éléments préjudiciables à la santé des personnes qu'elles affectent, à la mise en œuvre de comportements préventifs et à l'accès aux soins des patients concernés (**Chauvin P Questions en santé publique 2005**).

- La vulnérabilité sociale/familiale : Le déracinement est toujours un évènement qui bouleverse la vie personnelle et familiale, et induit une rupture avec la culture, le mode de vie sociale. L'isolement est également un facteur qui contribue à leur vulnérabilité. Cela concerne principalement les hommes qui, pour la plupart, sont venus en France pour travailler en laissant leur famille au pays et qui sont alors confrontés à un réel isolement affectif et géographique. Cette situation favorise la méconnaissance de la maladie, des traitements et des réseaux de soins. Le bénéfice du regroupement familial est important car la présence et l'accompagnement d'un proche jouent un rôle primordial dans l'adhésion au traitement. La solidarité familiale contribue à améliorer la vie quotidienne et la prise en charge de la santé. Mais actuellement, les conditions d'accès au regroupement familial se durcissent (**OMS 2008, Jusot F Revue Économique 2009, Berchet Revue économique 2010**).

- La vulnérabilité de genre : renvoie aux plans culturels et matériels, à la domination masculine et à ses corollaires pour les femmes, ainsi qu'à la construction sociale des hommes et des femmes, qui explique certaines différences dans les modes d'agir et de percevoir entre ces deux groupes. Alors que les hommes entament leur processus d'installation par le travail, les femmes, plus souvent venues pour rejoindre un conjoint ou de la famille, débutent le leur par l'accès à un logement personnel puis par l'accès au titre de séjour (**Gosselin A Population et Sociétés 2016**).

1.4. Santé et accès aux soins des migrants

Les connaissances portant sur la santé des immigrés en France restent limitées en raison d'un manque d'information sur la nationalité et le pays de naissance, dans la plupart des enquêtes de santé, un sujet demeurant sensible en France (**Fassin D Cahiers de l'URMIS 1999, Lombrail P Sciences Sociales et Santé 1999**). Certains travaux montrent néanmoins que la population immigrée présente un état de santé et un recours aux soins

fondamentalement différents de ceux de la population autochtone en raison notamment, du parcours lié à la migration, de la situation économique des immigrés dans le pays d'accueil, d'une perte de lien social, de barrières informationnelles ou d'une réponse différenciée des filières de soins (**Berchet C Bull Épidémiol Hebd 2013**).

Les premiers travaux français datant des années 1980, ont mis en évidence des différences de santé en faveur des immigrés, avec une espérance de vie des étrangers sensiblement plus élevée que celle des français (**Brahimi M Population 1980, Bouvier-Colle MH Rev Epidemiol Sante Publique 1985, Wanner P Migrations Santé 1997**) en raison d'un meilleur état de santé des étrangers (**Mizrahi A Credes 1993, Khlat M Population 1998**). La première hypothèse est la sélection des immigrés en bonne santé, encore appelé « healthy migrant effect », selon laquelle seuls les individus en bonne santé et les plus motivés, majoritairement des hommes, sont les personnes les plus aptes à migrer parmi les membres de leur communauté d'origine (**Razum O Int J Epidemiol 2000, Fennelly K Minn Med 2007**). Un second processus de sélection, qualifié de « biais du saumon » ou « salmon bias », suppose un retour au pays des immigrés vieillissants ou lorsqu'ils sont gravement malades ou en fin de vie (**Attias-Donfut C Population 2005, Razum O Int J Epidemiol 2006**). Une dernière hypothèse suggère un effet protecteur des habitudes culturelles ou alimentaires sur l'état de santé, avec notamment la faible consommation d'alcool et de tabac ou le régime alimentaire riche en fruits et légumes de certaines populations étrangères (**Wanner P RESP 1995, Darmon N Public Health Nutr 2001, Khlat M Int J Epidemiol 2003, Méjean C BMC Public Health 2007**).

Les études françaises plus récentes, développées à partir des années 2000, se sont enrichies d'informations permettant d'identifier les migrants (notamment le pays de naissance) et apportent des résultats contradictoires en suggérant un moins bon état de santé de la population immigrée, en terme de santé subjective et de déclaration des maladies chroniques (**Jusot F Revue Économique 2009, Berchet C Économie publique 2009, Berchet C Revue Économique 2010**), malgré une mortalité déclarée qui reste plus faible (**Ikram UZ Eur J Epidemiol 2015**). Ce paradoxe peut être attribué tout d'abord à une modification des flux migratoires, l'immigration motivée par l'emploi étant remplacée par le regroupement familial et l'asile politique. Il est, par ailleurs, envisageable que la définition d'un immigré ne soit pas complètement comparable entre les différentes études ou entre les différentes périodes d'une même enquête. L'état des migrants semblent s'altérer à mesure que leur durée de résidence s'accroît sur le territoire français (**Attias-Donfut C Retraite et**

Société 2005, Lert F RESP 2007). Un « effet d'usure » lié à des emplois plus pénibles ou à une situation économique et sociale plus précaire (**INSEE 2005, Jusot F Revue Économique 2009, Gosselin A Population et Sociétés 2016**) explique, en partie, leur plus mauvais état de santé ou leur moindre recours à la médecine de ville (**Dunn J Soc Sci Med 2000, Attias-Donfut C Retraite et Société 2005, Jusot F Revue Économique 2009, Dourgnon P Questions d'Économie de la Santé 2009**). L'incohérence des résultats peut aussi s'expliquer par la variété des indicateurs de santé utilisés. Les études plus anciennes suggérant un meilleur état de santé des populations immigrées s'appuient sur des indicateurs objectifs de santé tels que la mortalité ou la prévalence de certaines maladies. En revanche les travaux plus récents sont basés sur des indicateurs plus subjectifs tels que la santé perçue qui indique, en dehors des maladies, un mal-être lié à l'isolement social ou à des conditions de vie difficiles, facteurs auxquels les immigrés sont davantage exposés, ce qui contribue à la dégradation de l'état de santé des immigrés (**Leclere FB J Health Soc Behav 1994, OMS 2008, Berchet C Économie publique 2009, Berchet C Revue Économique 2010**).

En termes de morbidité, la littérature européenne (**Rechel B Maidenhead 2011, Rechel B Lancet 2013**) montre, à partir des données disponibles dans les pays européens, que les migrants semblent plus vulnérables pour certaines maladies infectieuses, en particulier la tuberculose (**ECDC 2010**), le VIH (**euroHIV INVS 2007**) et les hépatites (**Meffre C INVS 2005, Marcellin P J Hepatol 2006**), et qu'ils sont également, plus à risque de cancers liés à des agents infectieux (estomac, nasopharynx, foie, col de l'utérus, sarcome de Kaposi, et certains lymphomes) (**Arnold M Eur J Cancer 2010**). Cela s'explique par certains facteurs de risque et profils de maladies dans leur pays d'origine, comme par exemple une plus forte prévalence des maladies infectieuses. Concernant les pathologies non infectieuses, les migrants semblent avoir moins de risque de cancers, un risque qui toutefois, a tendance avec le temps à converger vers le risque des populations d'accueil (**Stirbu I Int J Cancer 2006, Visser O Eur J Cancer 2007, Harding S Eur J Cancer 2009**). Concernant les pathologies cardio-vasculaires, les risques diffèrent au sein du groupe de migrants, avec des taux d'incidence d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de mortalité liée à l'AVC plus élevés chez les migrants Africains (population avec des taux élevés d'hypertension artérielle) (**Agyemang C Global Health 2009, Agyemang C Public Health Nutr 2009**), mais de faible taux de pathologies coronariennes (lié au profil lipidique, à une moindre consommation de tabac) dans cette même population (**Agyemang C Global Health 2009**). En général, on observe des taux d'incidences, de prévalences et de mortalités plus élevés pour le diabète en particulier chez les migrants d'Afrique du Nord, des Caraïbes, de l'Asie du Sud et des pays en voie de

développement (Afrique sub-Saharienne essentiellement) (**Vandenheede H Eur J Epidemiol 2012**), ce qui peut être attribué à une urbanisation croissante, des facteurs génétiques, des changements d'habitudes alimentaires ou d'activité physique (**Misra A Nutrition 2007**), des changements de statut socio-économique (**Vandenheede H Eur J Epidemiol 2012**), et à un moindre contrôle médical. L'obésité est également plus fréquente chez les migrants originaires de pays en voie de développement, car ceux-ci tendent à abandonner leurs habitudes alimentaires traditionnelles et à adopter une alimentation occidentale, riche en graisse et un mode de vie plus sédentaire (**Labree LJ Obes Rev 2011, Ujic-Voortman JK Obes Rev 2012**). Les migrants, surreprésentés dans les emplois peu qualifiés, temporaires et à risques, semblent plus à risque d'accidents et de maladies professionnelles (**Ahonen EQ Scand J Work Environ Health 2007, Schenker M Occup Environ Med 2008**). Une partie des migrants, en majorité les demandeurs d'asile, les réfugiés et les personnes en situation irrégulière, confrontés à des facteurs de stress ou à des épisodes de violence, dans leur pays d'origine ou lors des diverses étapes de la migration, semblent plus à risque de problèmes de santé mentale (**Lindert J Soc Sci Med 2009**).

Les inégalités de santé sont aussi confirmées par des inégalités en matière de recours au soin. Les études françaises constatent un moindre recours au généraliste et au spécialiste par la population immigrée (**Attias-Donfut C Retraite et Société 2005, Mizrahi A Journal d'Économie Médicale 2008, Dourgnon P Questions d'Économie de la Santé 2009, Berchet C Leda-Legos 2011, Coirier E DSED 2015**). Des disparités cohérentes avec le renoncement aux soins sont mises en évidence dans certains travaux, les difficultés financières figurant comme les premières raisons de ce renoncement (**Boisguerin B Études et Résultats 2008, Beauchemin C INED 2010**). En matière de prévention, des disparités sont également retrouvées dans les études françaises, les migrants rapportant moins de vaccination contre l'hépatite B et moins de dépistage du VIH dans les douze derniers mois (**Delpierre C Int J STD AIDS 2007, Dourgnon P Questions d'Économie de la Santé 2009, Lapostolle A J Immigr Minor Health 2013**), moins de vaccination contre la poliomyélite et le tétanos (**Wanner P RESP 1995**), et un moindre recours au frottis cervico-vaginal et au dépistage du cancer du sein chez les femmes étrangères (**Wanner P RESP 1995, Grillo F Prev Med 2012, Rondet C PLoS One 2014**). Enfin d'autres travaux réalisés en France, plus rares, concernent les disparités de santé ou de recours aux soins résultant de phénomènes de stigmatisation ou de discrimination, avec des pratiques différentielles, défavorables et illégitimes qui entravent l'accès aux soins des minorités ethniques et des étrangers en particulier (**Carde E Santé Publique 2007, Larchanche S Soc Sci Med 2012**).

Au cours des trente dernières années, l'émergence de nouvelles priorités de santé publique, en premier lieu la lutte contre l'épidémie de VIH/SIDA, ont progressivement conduit les pouvoirs publics à prendre en compte les spécificités des populations migrantes en matière de santé. En France, jusqu'au 31 décembre 2015, l'accès aux soins était organisé selon le dispositif suivant (**CNS 2014, Service Public 2016**):

- Sécurité sociale de base (dont couverture maladie universelle (CMU) de base) : protection maladie pour la prise en charge des frais médicaux, pour toute personne vivant en France en situation régulière et depuis au moins trois mois. Les immigrés ayant acquis la nationalité française ont, par définition, accès à l'ensemble des dispositifs de droit commun de prise en charge médicale et sociale de l'assurance maladie, par affiliation soit au régime salarié, soit à la CMU. Pour les immigrés étrangers, cet accès est conditionné, légalement depuis 1993, au critère de la régularité de leur présence sur le territoire, au regard de la législation sur l'entrée, le séjour et le droit d'asile des étrangers en France.

- CMU complémentaire : les personnes qui ont de faibles ressources (et ne peuvent donc pas souscrire une mutuelle ou une assurance complémentaire privée) peuvent bénéficier de la CMU complémentaire. Elle permet au patient de se faire soigner sans frais pour les consultations (à l'hôpital et chez le médecin de ville), les examens de laboratoire et les médicaments.

S'agissant des étrangers en situation irrégulière, à la différence de très nombreux pays, le système de protection sociale français s'est doté, à la fin des années 1980, de dispositifs sociaux spécifiques, permettant sous certaines conditions, d'assurer leur accès à la prise en charge médicale :

- Aide médicale de l'Etat (AME) : dispositif relevant des systèmes de protection sociale permettant aux étrangers en situation irrégulière (sans titre de séjour, ni de récépissé de demande, ni de document attestant d'une démarche d'obtention d'un titre de séjour) de bénéficier d'un accès gratuit à 100% des soins médicaux hospitaliers, dans la limite des tarifs de la sécurité sociale. Elle est attribuée pour un an, sous conditions de résidence stable (en France de manière ininterrompue depuis plus de 3 mois) et de faibles ressources, et doit être renouvelée chaque année.

- Permanences d'accès aux soins de santé (Pass) : Les étrangers ne remplissant pas les conditions pour obtenir l'AME et nécessitant une prise en charge qui ne peut être différée, peuvent toutefois bénéficier des soins nécessaires dans le cadre du dispositif dit « soins

urgents ». Contrairement à l'AME, il ne s'agit pas d'un droit individuel à prestation mais d'un fond permettant aux établissements de soins de recouvrer, sous certaines conditions, les dépenses qu'ils ont consenties en vertu de l'obligation déontologique de délivrer des soins aux personnes démunies et dépourvues de droit à l'AME. Seules ces permanences de l'hôpital public peuvent délivrer les soins nécessaires.

- Le dispositif dit du « droit au séjour pour raisons médicales », également dit dispositif « étrangers malades », relève en revanche du droit au séjour des étrangers. Défini par l'article L. 313-11-11 du Code de l'entrée, du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA), il prévoit d'accorder de plein droit un titre de séjour régulier à l'étranger « dont l'état de santé nécessite une prise en charge médicale dont le défaut pourrait entraîner, pour lui, des conséquences d'une exceptionnelle gravité, sous réserve de l'absence d'un traitement approprié dans le pays dont il est nécessaire ». Sous réserve de ces conditions relatives à la disponibilité d'un traitement dans leur pays d'origine, ce dispositif permet aux étrangers présents en France et atteints de pathologies graves, dont l'infection à VIH, de résider légalement sur le territoire au titre des soins que requiert leur état de santé. Le bénéfice de ce droit est d'application générale et peut être reconnu aussi bien à des étrangers en situation irrégulière au moment de la demande, qu'à des étrangers en situation légale de séjour à un autre titre (salarié, étudiant, demandeur d'asile, etc..). En tant que détenteurs d'un titre de séjour régulier, de type carte de séjour temporaire (CST) « vie privée et familiale », les bénéficiaires ont accès à l'ensemble des prestations sociales de droit commun de l'assurance maladie.

Depuis le 1^{er} janvier 2016, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 (**Service Public 2016, Légifrance 2016, Assurance Maladie 2016**) met en place une protection universelle maladie (Puma) du fait de l'activité professionnelle ou de la résidence régulière et stable en France. De ce fait, la CMU de base est supprimée. En effet, avec la Puma, toute personne qui travaille ou réside en France de manière stable et régulière (c'est-à-dire de manière ininterrompue depuis plus de trois mois, en Métropole, Guadeloupe, Guyane, Martinique, La Réunion, Saint-Barthélemy, Saint-Martin, Mayotte) a droit à la prise en charge de ses frais de santé à titre personnel et de manière continue tout au long de la vie. Cette réforme parachève ainsi la logique initiée par la CMU de base en 1999, qui visait à ouvrir des droits à l'assurance maladie aux personnes résidant en France de façon stable et régulière, et qui ne relevaient d'aucune couverture maladie obligatoire. De ce fait, les conditions d'ouverture de droits sont simplifiées. En revanche, les personnes de nationalité étrangère hors

Espace Economique Européen/Suisse et en situation irrégulière demeurent toujours bénéficiaires de l'AME.

2. Epidémie du VIH

2.1. Epidémie du VIH dans le monde

Jusqu'à aujourd'hui, plus de 35 millions de personnes sont décédées d'une cause liée au VIH, dont 1.1 millions en 2015 (Intervalle de confiance à 95% (IC95%) [940 000-1.3 millions]). On comptabilise 36.7 millions de personnes vivant avec le VIH (IC95% [34.0-39.8]), dont 2.1 millions de nouvelles infections en 2015 (IC95% [1.8-2.4]) (**ONUSIDA 2016**). Grâce à l'utilisation de plus en plus large des antirétroviraux - en décembre 2015, 17 millions de personnes vivant avec le VIH (43%) avaient accès à la thérapie antirétrovirale - 30 millions de nouvelles infections à VIH et 7.8 millions de décès ont pu être évités depuis 2000 (**ONUSIDA 2016, OMS 2016**).

L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée avec 25.5 millions de personnes vivant avec le VIH en 2015 (IC95% [23.0-28.3]), les femmes représentant plus de la moitié des personnes infectées. Bien que 12.1 millions de personnes aient eu accès aux ARV en 2015, soit 47.4% de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH dans cette région, l'Afrique concentre près de 65.2% des nouvelles infections dans le monde (**ONUSIDA 2016**) (voir tableaux 3 et 4).

Avec 91 000 nouvelles infections (IC95% [89 000-97 000]) en Europe Occidentale et centrale et Amérique du Nord, nombre stable depuis 2000, on comptabilise, en 2015, 2.4 millions de personnes infectées par le VIH (IC95% [2.2-2.7]). En Europe Occidentale, bien que le nombre de nouvelles infections semble constant, il augmenterait dans le groupe des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Par ailleurs, la moitié des nouveaux cas déclarés viennent de populations en difficultés sociales et de travailleurs migrants (**ONUSIDA 2014, ONUSIDA 2016**) (voir tableaux 3 et 4).

En Europe Orientale et Asie centrale, avec 190 000 nouvelles infections (IC95% [170 000-200 000]), un nombre qui a augmenté de 57% depuis 2010, on comptabilise en 2015, 1.5 millions de personnes infectées par le VIH (IC95% [1.4 millions-1.7 millions]). En Europe de l'Est, on observe depuis quelques années, une flambée de l'épidémie, en particulier chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI). La couverture pour le traitement antirétroviral est seulement de 21% (IC95% [20%-23%]) (**ONUSIDA 2016**) (voir tableaux 3 et 4).

Entre 2010 et 2015, en Amérique Latine et dans les Caraïbes, le nombre de nouvelles infections n'a pas changé, avec plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral. En Asie/Pacifique (Chine, Indonésie et Inde majoritairement), le nombre de nouvelles infections a baissé de 5%, avec une couverture antirétrovirale de 41%, tandis qu'au Moyen-Orient/Afrique du Nord, le nombre de nouvelles infections a augmenté de 4%, avec une couverture antirétrovirale de seulement 17% (ONUSIDA 2016) (voir tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Données régionales pour le VIH en 2015 (ONUSIDA 2016)

Région	Personnes vivant avec le VIH (total)	Nouvelles infections à VIH			Décès liés au sida (total)	Bénéficiaires d'une thérapie antirétrovirale (total)
		Total	15 ans et plus	0 à 14 ans		
Afrique orientale et australe	19 millions [17,7 millions–20,5 millions]	960 000 [830 000–1,1 million]	910 000 [790 000–1,1 million]	56 000 [40 000–76 000]	470 000 [390 000–560 000]	10,3 millions
Amérique latine et Caraïbes	2 millions [1,7 million–2,3 millions]	100 000 [86 000–120 000]	100 000 [84 000–120 000]	2100 [1600–2900]	50 000 [41 000–59 000]	1,1 million
Afrique occidentale et centrale	6,5 millions [5,3 millions–7,8 millions]	410 000 [310 000–530 000]	350 000 [270 000–450 000]	66 000 [47 000–87 000]	330 000 [250 000–430 000]	1,8 million
Asie et Pacifique	5,1 millions [4,4 millions–5,9 millions]	300 000 [240 000–380 000]	280 000 [220 000–350 000]	19 000 [16 000–21 000]	180 000 [150 000–220 000]	2,1 millions
Europe orientale et Asie centrale	1,5 million [1,4 million–1,7 million]	190 000 [170 000–200 000]	190 000 [170 000–200 000]	---*	47 000 [39 000–55 000]	320 000
Moyen-Orient et Afrique du Nord	230 000 [160 000–330 000]	21 000 [12 000–37 000]	19 000 [11 000–34 000]	2 100 [1 400–3 200]	12 000 [8700–16 000]	38 000
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2,4 millions [2,2 millions–2,7 millions]	91 000 [89 000–97 000]	91 000 [88 000–96 000]	---*	22 000 [20 000–24 000]	1,4 million

* Les estimations n'étaient pas disponibles au moment de la publication

Tableau 4 : Pourcentage de sujets bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale, par région, dans le monde en 2015 (ONUSIDA 2016)

	Pourcentage d'adultes (15 ans et plus) vivant avec le VIH qui ont accès à la thérapie antirétrovirale	Pourcentage d'enfants (0 à 14 ans) vivant avec le VIH qui ont accès à la thérapie antirétrovirale	Pourcentage de femmes enceintes qui ont accès aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH
Afrique orientale et australe	53% [50–57%]	63% [56–71%]	90% [82–>95%]
Amérique latine et Caraïbes	55% [47–64%]	64% [54–76%]	88% [77–>95%]
Afrique occidentale et centrale	29% [24–35%]	20% [16–25%]	48% [40–58%]
Asie et Pacifique	41% [35–47%]	41% [30–37%]	39% [34–44%]
Europe orientale et Asie centrale	21% [19–22%]	---*	---*
Moyen-Orient et Afrique du Nord	16% [12–24%]	20% [16–25%]	12% [9–18%]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	59% [56–68%]	>95% [92–>95%]	92% [87–>95%]
Monde	46% [43–50%]	49% [42–55%]	77% [69–86%]

* Les estimations n'étaient pas disponibles au moment de la publication

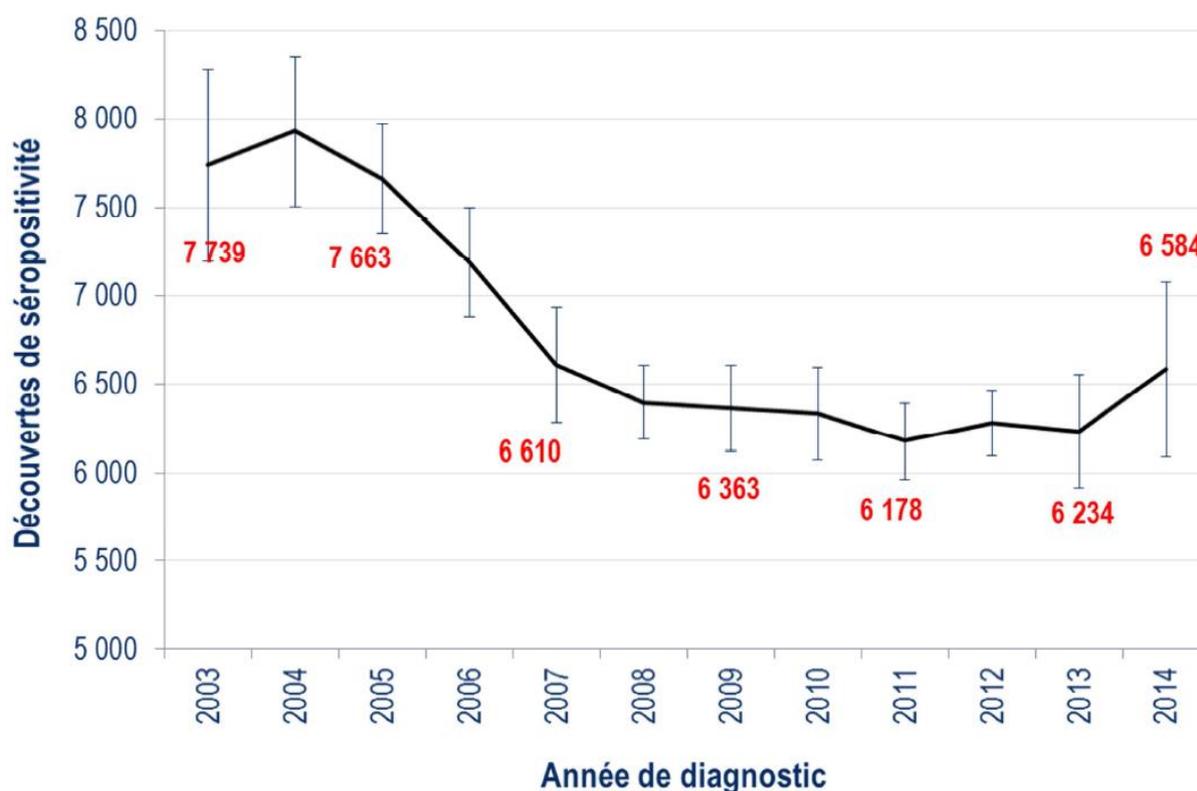
Parmi les 36.7 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde, on estime qu'actuellement près de 17 millions ne connaissent pas leur statut. Le dépistage précoce et élargi de l'infection par le VIH plus particulièrement ciblé sur les populations à risque, l'extension du traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH et la mise à disposition des nouvelles stratégies de prévention pourraient aider à éviter 21 millions de décès liés au sida et 28 millions de nouvelles infections d'ici à 2030 (OMS 2016).

2.2. Epidémie du VIH en France

Les données de surveillance des diagnostics d'infection à VIH et de SIDA en France sont obtenues à partir de la déclaration obligatoire du VIH/SIDA coordonnée par l'institut de veille sanitaire (InVS) jusqu'en 2015 inclu et par l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP) depuis, ainsi qu'à partir de la surveillance virologique réalisée par le Centre national de référence (CNR) du VIH à Tours (**Lot F INVS 2015, Lot F INVS 2016**).

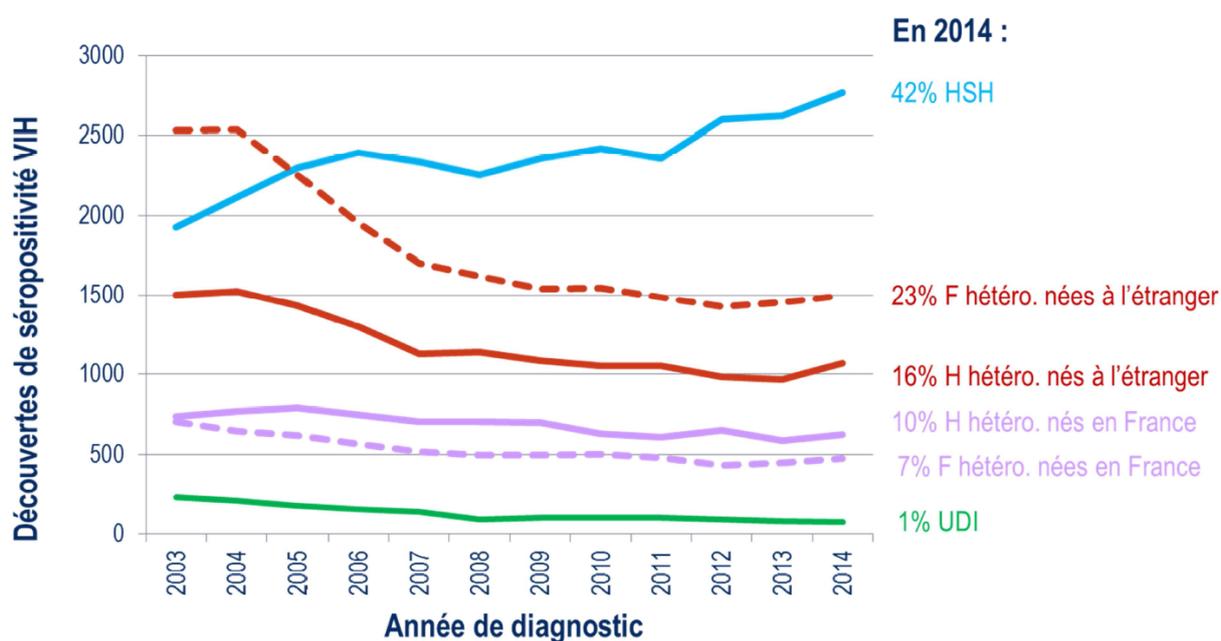
En France, le nombre de nouvelles découvertes de séropositivité à VIH est estimé à près de 6600 en 2014 ; ce nombre est stable depuis 2007 (voir figure 6) (**Lot F INVS 2016**). Sachant qu'un cas diagnostiqué peut être déclaré de façon variable après le diagnostic (dans l'idéal la première, parfois la deuxième ou troisième année, ou jamais), ces données sont corrigées pour les délais de déclaration, la sous-déclaration et les valeurs manquantes. On observe de ce fait un écart important entre les données françaises du nombre estimé de découvertes de séropositivité en France (**Lot F INVS 2016**) et les données non corrigées présentées par l'ECDC (exemple en 2014 : n=4327) (**ECDC 2015 (a)**).

Figure 6 : Nombre estimé de découvertes de séropositivité VIH en France, 2003-2014 (**Source : Lot F INVS 2016**)



Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2014, 42% sont des HSH (dont 82% d'hommes nés en France), 23% sont des femmes hétérosexuelles migrantes, 16% sont des hommes hétérosexuels migrants, 7% sont des femmes hétérosexuelles nées en France, 10% sont des hommes hétérosexuels nés en France et 1% sont des usagers de drogues. Les personnes hétérosexuelles migrantes sont en majorité originaires d'Afrique sub-Saharienne (voir figure 7) (**Lot F INVS 2016**).

Figure 7 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par pays de naissance, France, 2003-2014 (**Source : Lot F INVS 2016**)

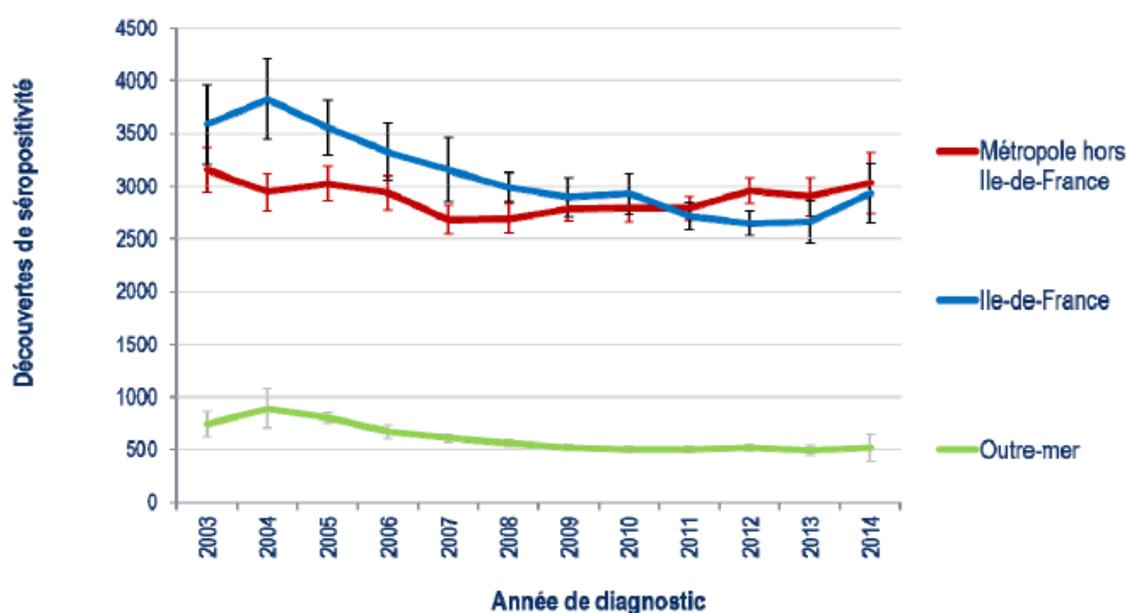


Une stabilité du nombre de découvertes de séropositivité VIH est observée dans tous les groupes, sauf chez les HSH chez lesquels le nombre augmente de façon significative entre 2011 et 2014 (voir figure 7).

Parmi les découvertes de nouveaux cas en 2014, dont l'âge médian au diagnostic est de 38 ans, les personnes de 25 à 49 ans représentent 69% des découvertes. Les personnes de moins de 25 ans représentent 11% des découvertes de séropositivité en 2014, et 20% de nouveaux diagnostics concernent des personnes âgées de 50 ans et plus en 2014 (**Lot F INVS 2016**).

Depuis 2012, un nombre plus élevé d'infections a été déclaré en métropole hors Ile-de-France (3100 cas en 2012) qu'en Île-de-France (2650 en 2012), même si les effectifs se rapprochent en 2014 (respectivement 3000 et 2900). La région Île-de-France concentre encore néanmoins 44% des personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2014 et les DOM 8% (voir figure 8) (**Lot F INVS 2015**).

Figure 8 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de domicile, France, 2003-2014 (**Source : Lot F INVS 2015**)

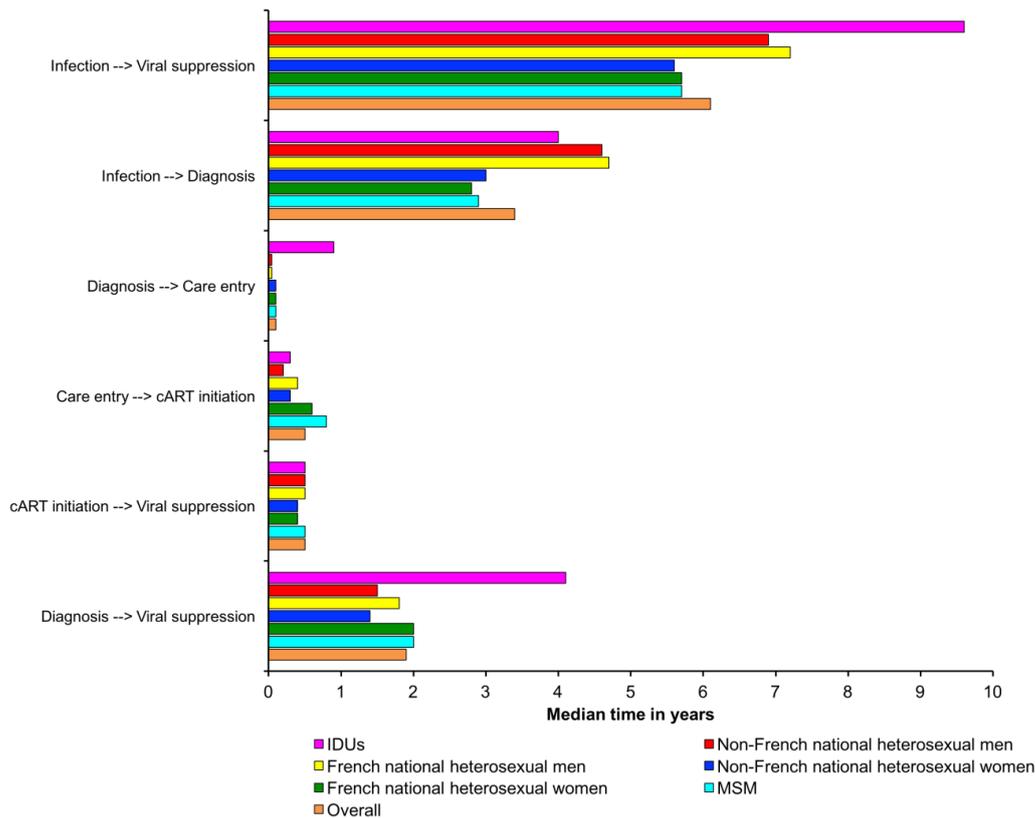


La surveillance de l'épidémie liée à l'infection par le VIH dans les pays à revenus élevés, dont la France, repose principalement sur les données issues de la déclaration obligatoire des nouveaux diagnostics de séropositivité et des cas de SIDA. Ces données ne renseignent pas directement sur le nombre de nouvelles infections à VIH (i.e. incidence de l'infection par le VIH) qui surviennent chaque année ou sur le nombre de personnes qui ignorent leur séropositivité. En 2013, alors que le nombre estimé de découvertes de séropositivité VIH en France est de 6234 (**Lot F INVS 2016**), l'incidence estimée du nombre d'infections par le VIH (nouvelles infections diagnostiquées et non diagnostiquées en 2013) est d'environ 7100 (**Marty L AIDS Conference 2016**). Celle-ci est plus importante chez les HSH dans les trois régions françaises les plus touchées par les nouvelles infections (Ile de France, Rhones-Alpes, PACA), ainsi que chez les hommes et femmes hétérosexuels nés dans un pays d'Afrique sub-Saharienne en Ile de France ou Rhones-Alpes ou nés en Amérique

latine/Haïti dans les départements français d'Amérique (Guyane et Guadeloupe) (**Marty L AIDS Conference 2016**).

Selon les estimations effectuées à partir des données des personnes entrées dans le soin entre 2008 et 2010, il y a en France, en 2010, 148 900 personnes vivant avec le VIH (IC95% [142700-155100]), dont 35.7% de HSH, 29.2% d'hétérosexuels nés en France, 23.2% d'hétérosexuels nés hors de France et 9.3% d'utilisateurs de drogues injectables (**Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**). Parmi ces personnes infectées par le VIH, 80% sont diagnostiquées, parmi lesquelles 86% ont initié un traitement antirétroviral, et dont 80% ont obtenu une charge virale indétectable. Ces pourcentages se rapprochent des cibles visées par l'ONUSIDA (**Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**). En revanche, le délai entre l'infection et le diagnostic demeure long avec une médiane de 3.4 ans (voir figure 9), et ce délai est le plus long parmi les hommes hétérosexuels migrants et non migrants. On estime que 28.7% des personnes ignorant leur séropositivité ont une infection datant de moins d'un an (majoritairement des femmes hétérosexuelles non migrantes et des HSH), 54.9% entre un et 5 ans (tous les groupes hors HSH) et 16.4% ont été infectés il y a plus de 5 ans (majoritairement des hommes hétérosexuels non migrants, des hétérosexuels migrants et des UDI) (**Supervie V AIDS Lond Engl 2014, Supervie V Rev Prat 2014**).

Figure 9 : Durées estimées en mois entre les différentes étapes du soin du VIH, de l'infection et du diagnostic à la suppression virale, dans l'ensemble et par groupe d'exposition au VIH (**Source : Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**).



Le retard au dépistage se traduit par le maintien d’une épidémie cachée, constituée des 20% de personnes infectées par le VIH et ignorant leur séropositivité en 2010. La prévalence d’infection par le VIH non diagnostiquée en 2010 est de 295/10 000 chez les HSH, 62/10 000 chez les UDI, 38/10 000 et 34/10 000 chez les femmes et hommes hétérosexuels migrants, 2/10 000 et 4/10 000 chez les femmes et les hommes hétérosexuels non migrants (**Supervie V AIDS Lond Engl 2014**). Les hommes hétérosexuels sont également diagnostiqués à un stade plus tardif de leur infection (lymphocytes CD4 bas ou stade SIDA) que les femmes (**Supervie V AIDS Lond Engl 2014, Supervie V Rev Prat 2014, Lot F INVS 2016**).

Les migrants hommes et femmes sont donc concernés significativement par l’épidémie cachée avec des prévalences élevées d’infection par le VIH non diagnostiquées. Les hommes sont diagnostiqués plus tardivement après leur infection que les femmes avec un délai médian de 54 (22-77) mois, mais les femmes ont également un délai médian entre diagnostic et infection qui reste important (41 (15-59) mois). Afin de réduire l’épidémie, cibler le dépistage, aider à l’entrée dans le soin et à l’accès au traitement de ces populations, est indispensable pour réduire la transmission à l’entourage et la morbidité SIDA et non SIDA.

3. Epidémie du VIH chez les migrants

La migration peut placer des personnes en situation de vulnérabilité accrue au VIH, et a été identifiée dans certaines régions comme un facteur de risque indépendant pour le VIH (**Fakoya I BMC Public Health 2015, ONUSIDA 2008, ECDC 2015 (b), Desgrées du Loû A AIDS 2016**). Les facteurs sociaux, économiques et politiques à la fois dans le pays d'origine et dans le pays de destination influent sur le risque d'infection par le VIH des migrants. La prévalence du VIH peut être plus élevée chez les migrants, en particulier pour les personnes originaires de pays où l'épidémie de VIH est importante, mais également en raison de leur ignorance concernant le virus et des traitements dans le pays d'accueil. L'isolement et le stress résultants de la migration peuvent conduire les travailleurs migrants à avoir des comportements à risques, tels que des rapports sexuels non protégés ou l'utilisation de drogues, ou à être confrontés à la violence sexuelle. Leur vulnérabilité est aggravée par un accès insuffisant aux soins et par la crainte d'être stigmatisés en cas de recherche de soutien ou d'informations liés au VIH. Les migrants qui vivent avec le VIH/SIDA sont confrontés à de multiples formes de discrimination, y compris le refus de renouveler les titres de séjour dans certains pays. Les obstacles juridiques, administratifs et financiers se traduisent par un diagnostic tardif, la crainte de se faire soigner et une augmentation du taux de morbidité et de mortalité liés au VIH (**Anarfi JK ONU 2005, Lydie N INPES 2007, ONU 2004, ONUSIDA 2014**).

3.1. Epidémie du VIH chez les migrants en Europe

La part des migrants dans les épidémies régionales de VIH varie dans le monde, la plus grande étant située en Europe Occidentale, mais également en Asie du Sud-Est, au Moyen-Orient et au sein de l'Afrique subsaharienne. Les origines des migrants sont très diverses et diffèrent selon les régions du monde (voir figure 10).

Figure 10 : Personnes vivant avec le VIH dans le monde (Source : ONUSIDA 2014)



- Young women
- Sex work
- People who inject drugs
- Gay men and other men who have sex with men
- Transgender
- Migrants
- Prisoners
- Displaced
- Pregnant women
- 50+
- Disabled
- African-American women
- Intimate partners

People living with HIV (children and adults) are included as members of all of the featured populations. They are implicitly included in this map as they must have universal access to services.

Dans ce chapitre, les données présentées sur les migrants infectés par le VIH dans le monde portent sur l'épidémie en Europe (**Del Amo J CROI 2016**)

L'épidémie de VIH continue d'être un problème de santé publique en Europe (**ECDC 2013 (c), Commission Européenne 2014**). Malgré le manque de données précises sur la santé des migrants en Europe, il ressort clairement des données présentées par de nombreux pays, que les migrants sont affectés de manière disproportionnée par le VIH. La population migrante a été reconnue par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (CEPCM) (ou European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)) et par la Commission Européenne, comme un des groupes prioritaires pour la prévention et les soins du VIH (**ECDC 2009 (a), ECDC 2009 (b), ECDC 2011 (a), ECDC 2011 (b), ECDC 2013 (a), ECDC 2013 (b), ECDC 2014, Commission Européenne 2014**).

Une analyse antérieure réalisée en Europe entre 1999 et 2006 a révélé une large contribution des personnes originaires des pays à haute endémie, comme l'Afrique sub-Saharienne, aux cas de VIH signalés majoritairement en Europe de l'Ouest (**Del Amo J Eur J Public Health 2011**). Par ailleurs, la migration en provenance d'Europe de l'Est, où l'injection de drogues a été le principal conducteur de l'épidémie (**ECDC 2013 (c)**) peut également avoir un impact sur l'épidémiologie du VIH dans les populations migrantes en Europe (**ECDC 2014**). Les individus peuvent avoir contracté le VIH dans leur pays d'origine avant le départ, ou pendant le voyage vers leur pays de résidence actuel, mais aussi après leur arrivée en Europe (**Whyte J AIDS Care 2015, Desgrées du Loû AIDS 2016**).

L'épidémie d'infection par le VIH dans les populations migrantes est en mouvement. Le Royaume-Uni reste le pays Européen avec le plus grand nombre de diagnostics du VIH rapportés chez les migrants avec 6358 migrants diagnostiqués en 2012, une baisse de près de 1000 migrants depuis 2007. Arrive ensuite la France avec 4066 migrants diagnostiqués en 2012, soit une baisse de 1600 depuis 2007. En revanche, les six pays suivant : Italie, Espagne, Allemagne, Belgique, Grèce et Pologne, ont tous connu une augmentation du nombre de migrants diagnostiqués positif au VIH en 2012, avec des chiffres qui ont doublé en Italie et en Grèce, ce qui reflète probablement la nouvelle vague de migration transméditerranéenne (**Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015**).

Parmi les cas de VIH signalés chez les migrants entre 2007 et 2012, 53% sont des migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne, 21% sont originaires de pays Européens (10% d'Europe Occidentale, 7% d'Europe Centrale et 4% d'Europe Orientale) et 12% sont originaires d'Amérique Latine. L'origine géographique des migrants varie à l'intérieur de

l'Europe. Les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne représentent la majorité des cas de migrants dans les pays d'Europe de l'Ouest, à l'exception de l'Espagne où les cas parmi les migrants originaires d'Amérique Latine sont majoritaires. En revanche, dans les pays d'Europe centrale, les migrants originaires d'Europe de l'Est représentent la majorité, parmi la faible proportion de cas rapportés notamment en Russie et en Ukraine **(Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015)**.

Les migrants représentent encore un tiers des nouvelles infections transmises par voie hétérosexuelle, une proportion qui a considérablement baissé de 61% entre 2004 et 2013 **(ECDC 2015 (b))**. Ce déclin reflète soit une diminution de l'incidence du VIH dans le pays d'origine, soit une migration plus réduite, soit un moindre dépistage chez les migrants. Aussi, on observe chez les hommes, une proportion légèrement croissante parmi les migrants originaires d'Asie du sud et du sud-est, d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, population initialement à plus fort taux de transmission hétérosexuelle. Parmi eux, la proportion de nouveaux diagnostics a augmenté de 28% chez les HSH, en parallèle d'une augmentation générale de la population HSH, entre 2007 et 2012. Les UDI représentent 25% des nouveaux diagnostics de VIH chez les migrants originaires d'Europe de l'Est, ainsi que d'Europe Orientale, ce qui reflète une recrudescence des cas de VIH chez les personnes qui consomment des drogues injectables en Roumanie et en Grèce au cours de ces dernières années **(Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015)**.

L'âge médian au moment du diagnostic du VIH, toute origine confondue, est de 37 ans (Etendue inter-quartile (EIQ : 129-45) pour les hommes et 34 ans (EIQ : 28-42) pour les femmes. Celui des non migrants est plus élevé comparé à chaque groupe d'origine géographique différent, à la fois pour les hommes et les femmes **(Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015)**.

Presque tous les groupes de migrants, à l'exception de ceux des pays à revenus élevés, sont plus susceptibles d'être diagnostiqués tardivement (défini comme un nombre de CD4 inférieur à 350/ μ L), avec une médiane des CD4 de 379 (EIQ : 177-575) pour les non migrants et de 304 (EIQ : 132-492) pour les migrants ($p < 0.0001$) (317 (EIQ : 133-508) chez les hommes migrants et 290 (EIQ : 131-470) chez les femmes migrantes ($p < 0.0001$)). La proportion des migrants diagnostiqués tardivement concerne majoritairement les migrants infectés par rapport hétérosexuel et originaires des pays à fortes endémies. Pour chaque groupe d'origine géographique, à l'exception de l'Afrique sub-Saharienne et de l'Europe

Centrale, la médiane des CD4 au moment du diagnostic du VIH est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (**Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015**).

3.2. Epidémie du VIH chez les migrants en France

3.2.1. Evolution de l'épidémie du VIH chez les migrants en France

Dès le début de l'épidémie, puis avec la mise en place de la déclaration de SIDA en 1980 (**INVS**), on a constaté qu'avec les personnes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les populations de nationalité étrangère étaient plus touchées que le reste de la population. Mais elles sont restées très longtemps absentes des politiques de prévention et des programmes de recherche sur le SIDA, que ce soit en France ou à l'étranger, essentiellement par la crainte de les voir stigmatisées. La mobilisation tardive des populations immigrées peut également expliquer cette attitude.

Après l'arrivée des trithérapies en 1996, une forte diminution des diagnostics de cas de SIDA a été observée chez les personnes de nationalité française. Une moindre baisse a été constatée initialement chez les étrangers vivant en France (**Cazein F Bull Epidemiol Hebd 2008**), conséquence d'inégalités d'accès au dépistage et/ou aux soins pour les étrangers par rapport aux français. Ce n'est que 20 ans après le début de l'épidémie que les premiers chiffres et enquêtes sur le lien entre VIH/SIDA et immigration ont commencé à être publiés. En 1999, l'institut de Veille Sanitaire a publié un rapport sur la prévalence de SIDA, l'accès au dépistage et aux soins dans la population étrangère résidant en France (**Savignoni A INVS 1999**), rendant publiques des informations jusque-là peu abordées. De nouveaux enjeux ont ainsi émergé et les étrangers n'ont plus été considérés comme vecteur de l'infection par le VIH mais comme victime de l'infection par le VIH. En 2001, dans le cadre du plan national de lutte contre le VIH/SIDA, le ministère de la santé définit pour la première fois les migrants comme publics prioritaires, ce qui a facilité la mobilisation de nombreuses organisations et le développement de programmes spécifiques de lutte contre le VIH/SIDA en direction des migrants (campagnes de prévention, de promotion de l'utilisation du préservatif et d'incitation au dépistage, et lutte contre la discrimination des PVVIH). En 2003, la déclaration obligatoire de séropositivité est mise en place (**INVS**), un nouvel outil de surveillance qui permet d'avoir un reflet plus précis de l'épidémie avec le nombre de personnes découvrant leur séropositivité au VIH, de mieux caractériser les personnes

infectées par le VIH et d'en suivre l'évolution. Les procédures de surveillance prennent en considération le lieu de naissance des individus.

L'observation de l'évolution du nombre annuel de découvertes de séropositivité montre que la part des nouveaux diagnostics des personnes nées à l'étranger a significativement diminué entre 2003 et 2013, passant de 58% à 46%, mais reste plus élevée que parmi les populations hétérosexuelles nées en France et les usagers de drogues (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015**).

3.2.2. Caractéristiques des migrants actuellement infectés par le VIH en France

L'épidémie de VIH n'affecte pas la population immigrée de manière uniforme et touche en particulier, de manière très disproportionnée par rapport à leur poids démographique, les immigrants originaires de pays d'Afrique sub-Saharienne. Ils viennent pour plus de 80% de cinq pays: Côte-d'Ivoire, Cameroun, Congo-Brazzaville, République démocratique du Congo et Centrafrique (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (b)**). Ce groupe de migrants, estimé à environ 1% de la population totale vivant en France et 13% de la population immigrée (**Brutel C INSEE 2016**), représente près d'un quart de l'ensemble des PVVIH (contre 11,5% en 2003) et plus des trois quarts des PVVIH immigrées suivies à l'hôpital en 2012 (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)**, **Dray-Spira R Bull Épidémiol Hebd 2013**, **Tron L PLoS One 2014**, **Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2014**). La même année, 31% de l'ensemble des découvertes de séropositivité et 67% des découvertes effectuées chez des personnes nées à l'étranger concernaient des personnes nées dans un pays d'Afrique subsaharienne, contre 13% de diagnostics chez les personnes originaires d'Amérique et 8% des personnes originaires d'Europe nées hors de France (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2014**). Cette population est caractérisée par une proportion sensiblement plus élevée de femmes. En 2012, trois femmes sur quatre nouvellement diagnostiquées séropositives en 2012 sont nées ailleurs qu'en France, et 61% sont nées dans un pays d'Afrique sub-Saharienne (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2014**).

La transmission du virus s'effectue dans ce groupe, de façon prédominante, lors de rapports hétérosexuels. Alors que près de 43% des infections découvertes chez les hommes, en 2013, sont consécutives à des rapports homosexuels masculins, ce mode de transmission ne concerne que 3% des hommes nés en Afrique subsaharienne. Chez les hommes, comme chez les femmes de cette origine, la part des transmissions imputable à l'usage de drogues

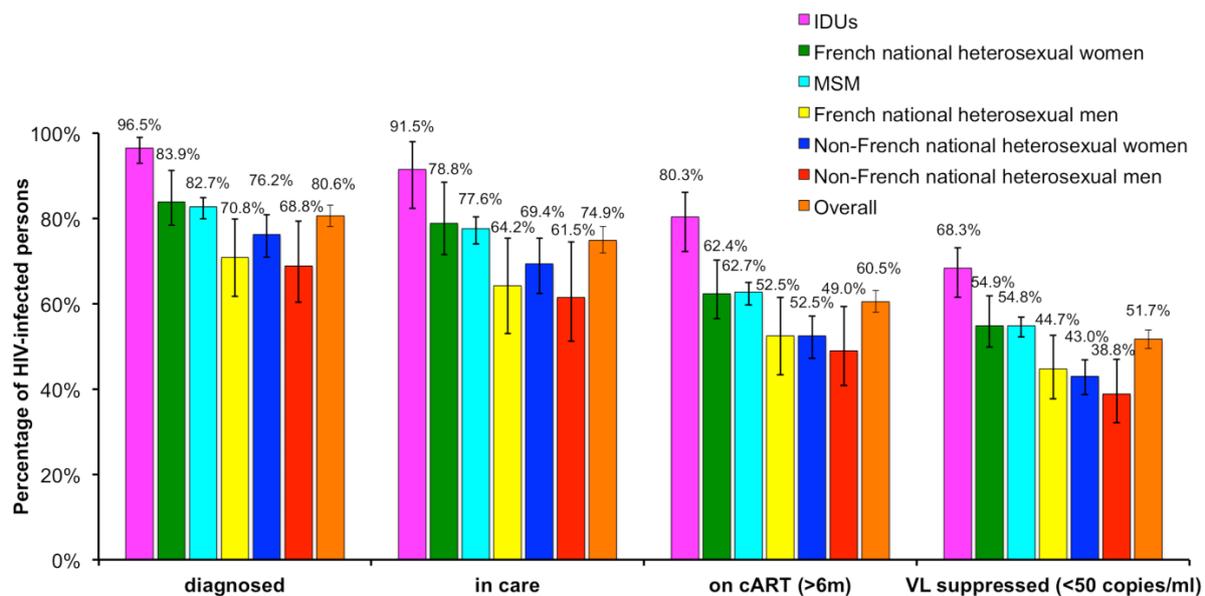
injectables est négligeable (**Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015**). Ce dernier mode de transmission touche davantage les migrants originaires d'Europe (essentiellement Europe de l'Est) avec 8.5% d'UDI diagnostiqués en 2013, contre 1% chez les non migrants.

Au moment de l'enquête transversale VESPA réalisée en 2011 (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (b)**), l'ancienneté de l'arrivée en France des personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne infectée par le VIH est, en médiane de 11 ans pour les hommes et 9 ans pour les femmes. Ces migrants rencontrent plus fréquemment des situations de précarité. La moitié ont des cartes de séjour temporaires, qui doivent être renouvelées chaque année, et environ 10% sont en cours de régularisation ou sans papier. La situation d'activité des immigrés d'Afrique subsaharienne se distingue par des emplois d'ouvriers et employés largement majoritaires (70.2% des hommes et 87.5% des femmes) et un taux de chômage élevé (près d'un quart des hommes et des femmes). Ainsi 49.4% d'hommes et 55.9% de femmes rapportent des difficultés financières, et près d'une personne migrante sur 5 n'a pas de logement personnel. Bien que certaines améliorations soient rapportées depuis 2003, ces niveaux de précarité des PVVIH originaires d'Afrique sub-Saharienne sont plus élevés que ceux mesurés dans la population générale des Africains vivant en France. Quant à leur mode de vie : 45.7% des hommes et 36.1% des femmes vivent en couple, et 2.3% et 31.9%, respectivement, vivent seul(e)s avec des enfants. Les Africains déclarent plus souvent que les personnes nées en France, vivre des situations d'isolement et des ruptures conjugales mais peu d'études sur ce sujet sont encore disponibles (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (b)**).

La prévalence du VIH particulièrement élevée dans la population d'origine subsaharienne reflète, pour partie, les situations épidémiques dans les pays d'origine de ces immigrés, mais également le maintien, une fois arrivés en France, d'une épidémie intra-communautaire dynamique. Cependant, une proportion importante (une personne sur quatre) d'immigrés infectés par des virus du sous-type B, démontre que des infections sont vraisemblablement survenues en France avec des partenaires non nécessairement originaires d'Afrique sub-Saharienne, le sous type B du VIH de type 1 étant quasiment absent sur le continent africain et majoritaire en France et en Europe de l'Ouest (**Lucas E Bull Épidémiol Hebd 2012**). Ainsi, le poids de l'épidémie dans la population immigrée en France, et particulièrement dans la population originaire d'Afrique sub-Saharienne, semble aussi lié à des phénomènes de transmission et de contamination en France. Un résultat confirmé dernièrement dans l'étude ANRS PARCOURS avec 44% de contaminations chez les hommes et 33% de contaminations chez les femmes ayant eu lieu après leur arrivée en France (**Desgrées du Loû A AIDS 2016**).

Concernant l'accès au dépistage, le diagnostic, et de ce fait l'accès aux soins, chez les migrants, quel que soit le genre, intervient à un stade plus avancé dans l'infection que chez les non migrants en France, ainsi que dans d'autres pays développés européens (**Montlahuc J Acquir Immune Defic Syndr 2013, Dray-Spira Bull Épidémiol Hebd 2013, Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015, Hernando V J Acquir Immune Defic Syndr 2015**). Comme chez les personnes infectées par le VIH nées en France, les hommes hétérosexuels sont plus souvent diagnostiqués tardivement (au stade SIDA ou présentant moins de 200 CD4/ μ L) que les femmes hétérosexuelles, dépistées notamment au cours d'une grossesse (**Montlahuc J Acquir Immune Defic Syndr 2013, Cazein Bull Épidémiol Hebd 2015, Massari V BMC Infect Dis 2015, Guiguet J Immigr Minor Hleath 2016, Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**). L'estimation des pourcentages de personnes infectées par le VIH engagées dans les différentes étapes de la prise en charge du VIH en France en 2010 selon le sexe, le groupe de transmission et l'origine géographique met en évidence la situation moins favorable des migrants au regard des objectifs d'accès au traitement. La représentation « en cascade » des différents stades de la prise en charge montre que la première étape du dépistage joue un rôle essentiel dans la constitution du décalage par rapport aux HSH qui s'observe ensuite à chaque étape de la prise en charge. Ce décalage perdure et semble même s'accroître, à l'étape de la mise sous traitement, et par conséquent sur la proportion des patients qui obtiennent une charge virale indétectable sous traitement. Ces données mettent ainsi en évidence, en fin de chaîne, une proportion de personnes sous traitement et en succès thérapeutique significativement plus faible au sein de la population de migrants (**Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**) (voir figure 11).

Figure 11 : Cascade de soins du VIH en France en 2010: pourcentage estimé de PVVIH engagées dans les différentes étapes de la prise en charge du VIH dans l'ensemble et par groupe d'exposition (**Source: Supervie V J Acquir Immune Defic Syndr 2016**)



IDU : utilisateurs de drogues injectables ; MSM : Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes ; cART : combinaisons antirétrovirales puissantes ; VL : charge virale

En 2007, Breton G et al. ont étudié les caractéristiques et la réponse au traitement des personnes originaires d’Afrique et suivies en France, à partir des données de la cohorte APROCO COPILOTE ANRS CO8 (**Breton G HIV Med 2007**). Il a été montré que, malgré une médiane de CD4 plus basse chez les migrants originaires d’Afrique sub-Saharienne à la mise en route des antirétroviraux, par rapport aux non migrants, les probabilités de survie brutes sans nouvel évènement définissant le SIDA et la réponse immunovirologique ne sont pas significativement différentes après un suivi médian de 36 mois de traitement selon l’origine géographique. Dans ce premier travail, les femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse n’ont pas été exclues, alors qu’il s’agit d’un groupe de personnes bénéficiant d’une prise en charge différente. De plus, le nombre de migrants est très faible (93 personnes nées en Afrique sub-Saharienne et 60 personnes nées en Afrique du Nord) par rapport à la population d’étude (924 personnes). Enfin il s’agit uniquement de personnes ayant initié un traitement avec un inhibiteur de protéase boosté, et ayant été inclus entre 1997 et 1998 dans la cohorte. D’après l’enquête ANRS VESPA 1, réalisée en 2003, la fréquence des échecs de traitement antirétroviral - échecs dans la réponse immuno-virologique et évènements définissant le SIDA - est plus élevée parmi les migrants hommes et femmes que chez les autres groupes de PVVIH (**Dray-Spira R AIDS 2007**). Les résultats non ajustés de l’enquête Vespa 2, réalisée en 2011, montrent que les hommes et les femmes migrants reçoivent moins souvent un traitement antirétroviral que les autres groupes de personnes, et ont des CD4 plus bas et une charge virale moins souvent indétectable sous traitement (**Dray-Spira R Bull Epidémiol 2013**). Ces enquêtes ont été réalisées à partir d’échantillons de taille importante

(n=896 dans Vespa 1 et n=3022 dans Vespa 2), en revanche, il s'agit d'études transversales (observation d'une population à un instant donné dans le temps), ne permettant pas de prendre en compte des facteurs évolutifs dans le temps. D'autre part, dans la réponse clinique évaluée lors de l'enquête Vespa 1, seul le risque de survenue d'un événement classant SIDA après les 3 premiers mois de traitement antirétroviral a été évalué, mais pas le risque de décès ou de comorbidité non SIDA. Enfin, la réponse immuno-virologique et clinique évaluée lors de l'enquête Vespa 1 est réalisée à partir d'un échantillon de personnes incluses uniquement entre 2002 et 2003. Or, les recommandations de prise en charge et les traitements antirétroviraux ont changé depuis le début des années 2010.

Aucune étude ne s'est intéressée aux différences de prise en charge entre migrants et non migrants en termes de délai de mise en route des traitements antirétroviraux ou de type de traitement introduit après l'entrée dans le soin. De plus la prise en charge peut être plus compliquée du fait d'une fréquence plus importante de perdus de vue par rapport à la population générale (**Lanoy J Clin Epidemiol 2006, Abgrall S Int J STD AIDS 2014**). Enfin, après mise en route d'une combinaison antirétrovirale, le risque de survenue d'un événement SIDA est plus important chez les migrants, principalement en lien avec la tuberculose, mais le risque de décès est moins important, ceci étant possiblement expliqué par un meilleur état de santé des personnes initialement élues pour la migration (**ART-CC (Shepherd BE) AIDS 2013 (b), ART-CC (Del Amo J) Clin Infect Dis 2013**).

Ainsi, plusieurs questions se posent : le délai d'introduction des traitements antirétroviraux (et le type de traitement) est-il différent chez les personnes migrantes par rapport aux personnes non migrantes débutant une prise en charge après diagnostic du VIH en France, en dehors de la situation d'urgence thérapeutique ? Une fois le traitement antirétroviral introduit, quel que soit le stade de l'infection, les résultats immunovirologiques sont-ils superposables entre patients migrants et patients non migrants ? La morbidité sévère (événements SIDA et événements non SIDA) est-elle différente entre migrants et non migrants après mise en route du traitement antirétroviral ?

CHAPITRE 2. MATERIEL ET METHODES

Dans le cadre de la thèse, les données des personnes migrantes et non migrantes infectées par le VIH et suivies en France ont été comparées. Ces données sont issues de la Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4).

1. La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (French Hospital Database on HIV, FHDH-ANRS CO4)

1.1. Création de la cohorte FHDH-ANRS CO4 (FHDH)

En réponse à l'émergence de l'épidémie de VIH/SIDA, le Ministère de la Santé a créé, en 1987, les Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), situés dans les hôpitaux universitaires. Ces centres ont, fin 2005, laissé place à des comités de Coordination Régionale de lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH). Les COREVIH ont pour mission de favoriser la coordination des professionnels de santé (soins, expertise clinique et thérapeutique, dépistage, prévention et éducation pour la santé, recherche clinique et épidémiologique, formation, action sociale et médico-sociale, associations de malades ou d'usagers du système de santé), l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients (évaluation de la prise en charge et l'harmonisation des pratiques), le recueil et l'analyse des données médico-épidémiologiques. La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (**Mary-Krause Int J Epidemiol 2014**) est une cohorte ouverte, prospective, multicentrique qui inclue depuis 1989 des patients infectés par le VIH, dans 70 hôpitaux en France métropolitaine et dans les départements d'Outre-Mer, répartis dans 26 des 28 COREVIH (voir Annexe). Le Ministère de la Santé finance des technicien(ne)s de recherche clinique (TEC) qui consacrent une moitié de leur temps à la recherche clinique et une autre moitié à la collection des données pour la cohorte FHDH dans les centres participants. Les données collectées sont utilisées pour décrire les personnes infectées par le VIH recevant des soins hospitaliers en France, aussi bien que des maladies liées au VIH et leurs déterminants, incluant le traitement antirétroviral.

Depuis sa création, la FHDH est gérée par une structure de recherche de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la recherche médicale), actuellement Institut Pierre-Louis d'Epidémiologie et Santé Publique - UMR_S 1136. La cohorte a reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 27 Novembre 1991. Elle

est soutenue par l'INSERM et le Ministère de la Santé depuis sa création et par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) depuis 1994.

1.2. Les objectifs

Les thèmes de recherche sont principalement centrés sur l'atout majeur de la base, sa taille, en veillant à ne pas doubler avec les autres cohortes ANRS. Ils se déclinent en 3 axes:

- l'évolution clinique à moyen et long terme, et les stratégies thérapeutiques, y compris la recherche d'efficacité comparative des traitements,

- le risque de morbidités sévères définissant et ne définissant pas le SIDA, notamment les tumeurs malignes et les maladies cardiovasculaires, les co-morbidités étant enregistrées dans la base depuis sa création,

- les questions de santé publique sur l'infection à VIH en France tel que l'accès tardif aux soins et la rétention dans les soins

En 1995, le groupe d'épidémiologie clinique (GEC) a été mis en place, afin de permettre aux centres fournissant les données d'être à l'initiative de projets de recherche. Ce groupe est coordonné par l'INSERM UMRS_1136. Depuis sa création, plusieurs groupes de travail comprenant des cliniciens, de membres représentant les associations de malades et des membres de l'unité INSERM UMR_S 1136 ont vu le jour. Un conseil scientifique limité à 40 membres, débat des orientations du GEC et sélectionne les projets qui lui sont proposés en fonction de leur faisabilité et de leur pertinence scientifique. Il est renouvelé par tiers tous les 2 ans. C'est dans ce cadre que le groupe travaillant sur les Migrants s'est formé.

Outre les projets de recherche, la Base permet de décrire l'épidémiologie de l'infection à VIH chez les patients pris en charge à l'hôpital en France, sachant qu'en France le premier traitement ARV ne peut être initié et renouvelé annuellement ou modifié que par les cliniciens hospitaliers. La surveillance épidémiologique est rendue possible par la couverture de la Base, de l'ordre de 53% en 2009, et sa représentativité.

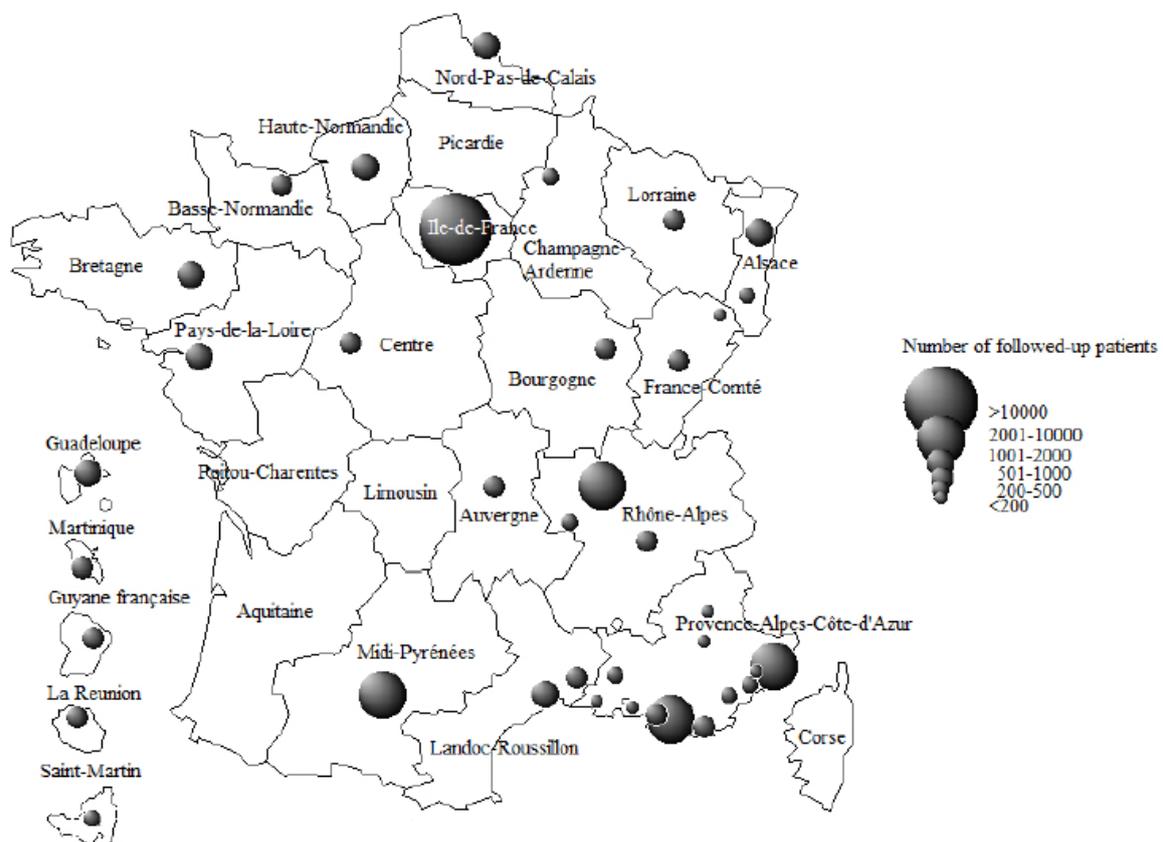
La Base est un outil important pour le développement de collaborations internationales : ART-CC (Antiretroviral Cohort Collaboration), HIV causal (NIH) et EUROCOORD (NOE FP7 2011-2015, CASCADE et COHERE). Pour cette dernière collaboration j'ai eu la chance d'intégrer le « Migrants Working Group », et d'être co-auteur

d'un article publié dans le Lancet HIV (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**) sur la mortalité des migrants vivant dans les pays d'Europe de l'Ouest.

1.3. Données recueillies dans la FHDH

La base comprend des données relatives aux personnes infectées par le VIH prises en charge dans 21 des 26 régions françaises, y compris les départements d'outre-mer, à l'exception de l'Aquitaine, la Picardie, le Poitou-Charentes, le Limousin et la Corse (Figure 12).

Figure 12 : Nombre de personnes suivies dans la FHDH (Source : **Mary-Krause Int J Epidemiol 2014**)



Pour être inclus dans la cohorte, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH de type 1 (VIH 1) ou de type 2 (VIH 2), être suivis dans un centre participant et avoir donné leur consentement éclairé par écrit. Entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2012, plus de 128 000 sujets ont été inclus dans la base de données, avec un suivi moyen de 88 mois. La mise à jour des données plus récentes est en cours suite à un

changement de logiciel utilisé pour la collecte de données. Celles-ci sont collectées à partir des dossiers médicaux et enregistrées par des TEC à l'aide du Dossier Médico-économique de l'Immunodéficience humaine, le logiciel DMI2, ou extraites à partir des logiciels de dossiers médicaux, et dernièrement à l'aide du Dossier Médico-Epidémiologique du VIH, le nouveau logiciel nommé DOMEVIH. Les données envoyées par les centres participants vers le centre de données sont anonymisées à l'aide d'un logarithme se basant sur le nom de famille du patient, le prénom, le jour et le mois de naissance (**Thirion Rev Epidém et Santé Publ 1988**), puis cryptées. De nombreuses procédures de validation lors de l'intégration des données dans la base et d'audit, lors de visites sur site, ont été mises en place pour assurer la bonne qualité des données. Un avis favorable a été donné par la CNIL en 1999 permettant le retour au dossier pour valider des diagnostics et collecter des informations complémentaires.

Les données des patients sont recueillies lors de chaque hospitalisation et lors de chaque consultation ou au moins tous les six mois. Elles incluent des données invariables collectées à l'inclusion: date de naissance, sexe, origine géographique, groupe de transmission, taille, date de la primo-infection (si connue) et date du premier test positif pour le VIH. Les variables collectées lors de chaque visite de suivi incluent : le poids, des données biologiques (numération formule sanguine, nombre des cellules CD4, charge virale plasmatique...), des données cliniques (date et type des évènements cliniques définissant et ne définissant pas le SIDA en utilisant la Classification Internationale des Maladies (CIM), date et causes de décès), et des données thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies...). Depuis 2005, des données supplémentaires sont recueillies sur la consommation d'alcool et de tabac, et sur les données sérologiques et virologiques de la co-infection par les virus des hépatites B et C.

1.4. Publications et apports de la FHDH

Depuis 1992, 205 publications réalisées à partir des données de la cohorte FHDH ont été publiées dans des revues à comité de lecture.

Concernant les « questions de santé publique sur l'infection à VIH en France », les résultats obtenus à partir de la FHDH ont contribué à mettre en évidence qu'une grande proportion de personnes infectées par le VIH entrent tardivement dans le soin en France, la présentation tardive étant définie par un statut SIDA et/ou un niveau de CD4 < 200 cellules/ μ L, sur la période 1997-2002 (**Lanoy Antivir Ther 2007**), et plus récemment par un statut SIDA et/ou un niveau de CD4 < 350 cellules/ μ L, sur la période 2003-2009 (**Montlahuc**

C J Acquir Immune Defic Syndr 2013). Près d'un patient sur deux est pris en charge tardivement, ce qui augmente le risque de décès jusqu'à 4 années après le début de la prise en charge, par comparaison avec des patients pris en charge plus précocément, même chez des sujets ayant seulement une immunosuppression modérée (niveau de CD4 compris entre 200 et 350 cellules/ μ L) (**Lanoy E Antivir Ther 2007, Montlahuc C Acquir Immune Defic Syndr 2013**). Il a aussi été montré que, comparé aux jeunes personnes infectées par le VIH, les patients âgés de plus de 50 ans avaient une réponse immunologique plus lente au traitement et étaient plus à risque de passer au stade définissant le SIDA, malgré une bonne réponse virologique (**Grabar S AIDS 2004**). Enfin au cours de la période d'étude 1997-2001, chez des sujets naïfs de traitements, sans antécédents de SIDA à l'inclusion dans la base ou durant les trois premiers mois après inclusion, ayant reçu un premier traitement antirétroviral, aucune influence du genre n'a été démontrée sur le délai d'initiation du traitement ou sur la réponse immunologique (**Fardet L HIV Med 2006**). En revanche, les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes avaient plutôt tendance à démarrer le traitement avec un niveau de CD4 plus élevé et une meilleure réponse immunovirologique (**Fardet L HIV Med 2006**).

Lors de la première des deux études réalisées sur la présentation tardive à l'entrée dans le soin (définie par un statut SIDA ou des CD4 < 200 cellules/ μ L), il a été constaté que, par rapports aux femmes non migrantes, le retard à l'accès aux soins était plus fréquent chez les hommes, quelle que soit leur origine et chez les migrants hommes et femmes originaires d'Afrique sub-Saharienne, avec une interaction entre le sexe et le statut de migrant, les hommes migrants étant plus susceptibles que les femmes migrantes d'avoir un retard à l'accès aux soins (**Lanoy E Antivir Ther 2007**).

Avec l'arrivée des traitements antirétroviraux basés sur les inhibiteurs de protéase en mars 1996 et la diminution considérable résultante en termes de morbidité et de mortalité dues aux maladies opportunistes, la taille importante de la cohorte FHDH et le recueil prospectif des événements définissant le SIDA, ainsi que des événements ne définissant pas le SIDA depuis 1989, permettent de continuer à étudier avec précision l'évolution clinique de l'infection à VIH à nos jours. Constatant une proportion importante des migrants parmi les personnes anciennement et nouvellement diagnostiquées comme infectées par le VIH en France et un manque d'informations sur la prise en charge médicale et l'évolution de l'infection par le VIH chez les migrants après leur entrée dans le soin, la FHDH nous a permis d'étudier la prise en charge des personnes infectées selon leur origine géographique. En comparant d'abord les délais de mise en route des traitements antirétroviraux chez des sujets

infectés à un stade non avancé de la maladie (sans antécédent de SIDA et avec un niveau de cellules CD4 > 200 cellules/ μ L) sur la période 2002-2011, puis en comparant l'évolution immuno-virologique d'une part et clinique d'autre part, après introduction du traitement antirétroviral et quel que soit le niveau de CD4 à l'initiation du traitement sur la période 2006-2012.

2. Choix de la population, sélection des données dans la FHDH et méthodologie du travail de thèse

Un projet d'analyse a été initié par le Dr S. Abgrall, et un groupe de travail rassemblant cliniciens (Pr S. Matheron, Dr MA. Khuong-Josses, Dr P. de Truchis, Dr JL. Meynard, Dr J. Gilquin, Pr O. Launay, Dr A. Simon, Dr J. Pavie, Pr D. Rey, Dr A. Mahamat) et épidémiologistes (Dr S. Grabar, Dr. R. Dray-Spira) a été constitué pour réfléchir au projet et aux questions pertinentes. La question initiale de l'éventuelle différence d'accès au soin et d'évolution biologique et clinique entre migrants et non migrants infectés par le VIH et suivis en France a fait émerger trois questions principales : y-a-t-il une différence, en dehors de l'urgence thérapeutique, dans l'introduction des traitements antirétroviraux en terme de délai et de type ? y-a-t-il une différence de réponse immunovirologique après mise en route des traitements ? y-a-t-il une différence de morbidité sévère, incluant les événements SIDA et les événements non SIDA, après mise en route du traitement antirétroviral ?

2.1. Les migrants dans la FHDH

Pour une personne migrante, la définition retenue est celle de « personne née et ayant vécu à l'étranger et résidant actuellement en France », en dehors de toute autre considération de nationalité, de situation sociale, ou de situation par rapport aux autorisations de séjour (**Thierry X Populat Soc 2008**). Compte tenu des données disponibles dans la base (pas de données notamment sur la situation sociale, le mode dépistage...), la variable « séjour hors de France de plus de 6 mois depuis 1978 » (le pays étant mentionné) est utilisée pour différencier les migrants des non migrants. Le pourcentage de personnes définies comme migrantes dans la FHDH est concordant avec celui des migrants de la cohorte ANRS VESPA (**Peretti-Watel P Population 2005**). Par ailleurs, dans le cadre d'un travail sur le paludisme (**Mouala C J Acquir Immune Defic Syndr 2008**), l'origine géographique, notée dans le dossier clinique des patients inclus dans l'étude, correspondait bien à la variable « séjour hors de France de

plus de 6 mois » dans la base. On a estimé que la variable utilisée était un bon proxy pour l'origine géographique.

2.2. Sélection des nouveaux patients pris en charge dans la FHDH

Pour ce travail de thèse, les personnes sélectionnées étaient les sujets infectés par le VIH de type 1, naïfs de traitement antirétroviral, inclus dans la base alors qu'ils étaient âgés de 16 ans ou plus. Les personnes infectées par le VIH de type 2 n'étaient pas considérées, compte tenu des différences de sensibilité au traitement antirétroviral des deux types de virus (**Rapport Morlat 2013**). Les personnes sélectionnées, devaient avoir des mesures biologiques et un délai de suivi suffisants. D'autre part, toute personne ayant initié un traitement en double aveugle était exclue. Enfin, les femmes ayant démarré un traitement en raison d'une grossesse ont été exclues. L'enquête périnatale française (EPF) a montré qu'il n'y avait pas de différence de charge virale à l'accouchement, ni de mode d'accouchement, ou de type de traitement ARV lors de la grossesse et à l'accouchement entre migrantes et non migrantes, les patientes migrantes étant néanmoins prises en charge un peu plus tard que les patientes non migrantes au cours de la grossesse car plus souvent dépistées à l'occasion de cette grossesse (**Jasseron C AIDS 2008**).

Dans la FHDH, 25732 patients naïfs de traitement antirétroviral ont été inclus entre l'année 2002 et l'année 2011, dont 17566 nés en France (68.3%) et 8166 nés en dehors de France (31.7%) (tableau 5). Parmi les personnes nées hors de France, 5524 sont originaires d'Afrique sub-Saharienne (67.6%), 792 des Antilles non Françaises (9.7%), 537 d'Amérique Latine (6.6%), 540 d'Afrique du Nord et du Moyen Orient (6.6%), 400 d'Amérique du Nord, d'Europe de l'Ouest, d'Australie et de Nouvelle Zélande (4.9%), 196 d'Asie et d'Océanie (2.4%) et 177 d'Europe de l'Est (2.2%). Les Antilles non Françaises incluent en majorité des personnes de Haïti (81.7%), Saint Domingue (6.6%), la Dominique (3.7%), Sainte Lucie (2.8%), les Antilles Britanniques (1.38%), Cuba (1.1), les Antilles Néerlandaises (1.1%) et en proportion négligeable (moins de 1%) Antigua, les Iles Grenades, la Jamaïque et Saint Vincent.

Tableau 5: Proportion de personnes incluses dans la FHDH selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission et par périodes d'inclusion (2002-2011)

Région d'origine Sexe Groupe de transmission	2002-2005 N=12541	2006-2007 N=5075	2008-2011 N=8116	2002-2011 N=25732
Nés en France	8323 (66.4%)	3417 (67.3%)	5826 (71.8%)	17566 (68.3%)
Hommes	6196 (74.4%)	2683 (78.5%)	4708 (80.8%)	13587 (77.4%)
HSH	3413 (55.1%)	1697 (63.2%)	3211 (68.2%)	8321 (61.2%)
Hétérosexuels	1761 (28.4%)	681 (25.4%)	1029 (21.9%)	3471 (25.6%)
UDI	369 (6.0%)	85 (3.2%)	92 (1.9%)	546 (4.0%)
Autre*	653 (10.5%)	220 (8.2%)	376 (8.0%)	1249 (9.2%)
Femmes	2127 (25.6%)	734 (21.5%)	1118 (19.2%)	3979 (22.6%)
Hétérosexuelles	1759 (82.7%)	625 (85.1%)	983 (87.9%)	3367 (84.6%)
UDI	100 (4.7%)	24 (3.3%)	23 (2.1%)	147 (3.7%)
Autre*	268 (12.6%)	85 (11.6%)	112 (10.0%)	465 (11.7%)
Nés hors de France	4218 (33.6%)	1658 (32.7%)	2290 (28.2%)	8166 (31.7%)
Hommes	2113 (50.1%)	861 (51.9%)	1270 (55.5%)	4244 (52.0%)
HSH	320 (15.2%)	166 (19.3%)	334 (26.3%)	820 (19.3%)
Hétérosexuels	1532 (72.5%)	598 (69.5%)	791 (62.3%)	2921 (68.8%)
UDI	70 (3.3%)	23 (2.7%)	34 (2.7%)	127 (3.0%)
Autre*	191 (9.0%)	74 (8.6%)	111 (8.7%)	376 (8.9%)
Femmes	2105 (49.9%)	797 (48.1%)	1020 (91.8%)	3922 (48.0%)
Hétérosexuelles	1919 (91.1%)	703 (88.2%)	936 (91.8%)	3558 (90.7%)
UDI	14 (0.7%)	7 (0.9%)	2 (0.2%)	23 (0.6%)
Autre*	172 (8.2%)	87 (10.9%)	82 (8.0%)	341 (8.7%)

Abbreviations : HSH, Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ; UDI, Usagers de drogues par voie intraveineuse

* Hémothérapie, Transfusion sanguine depuis 1978, transmission materno-fœtale, inconnu

Les personnes nées en France sont majoritairement des HSH, les personnes nées hors de France sont majoritairement des femmes hétérosexuelles. La part des personnes contaminées par toxicomanie intraveineuse est très faible. Les personnes non migrantes sont plus âgées (médiane [EIQ] : 37.6 [30.7-45.3] ans) que les personnes migrantes (médiane [EIQ] : 35.6 [29.4-43.4] ans, $p < 0.0001$). Les personnes nées hors de France sont majoritairement suivies en Ile de France (66.7%), à l'exception des personnes originaires des Antilles non françaises surtout suivies dans les Départements Français d'Amérique (72.7%). A l'inclusion, la médiane [EIQ] des CD4 des personnes nées en France est plus élevée (362 [190-543]) que la médiane [EIQ] des personnes nées en dehors de France (276 [131-440], $p < 0.0001$), une différence observée quelle que soit la période d'inclusion. De plus, 1646 non migrants (9.4%) et 1130 migrants (13.8%) avaient un diagnostic de SIDA à l'inclusion dans la FHDH entre 2002 et 2011 ($p < 0.0001$). Enfin, 13829 personnes nées en France (78.7%) et 6546 personnes nées hors de France (80.2%) ont initié un traitement antirétroviral entre 2002 et 2013 ($p = 0.0083$).

2.3. Variable combinée « origine géographique, sexe et groupe de transmission » et choix de la population de référence

Les études antérieures sur la mise en route du traitement et la réponse au traitement ont généralement étudié soit l'origine géographique, soit le sexe, soit le groupe de transmission, or, selon l'origine géographique, la répartition des groupes de transmission ou le sex-ratio n'est pas homogène. Une étude internationale sur les migrants infectés par le VIH et vivant dans des pays développés européens, réalisée dans le cadre de la collaboration COHERE, souligne des hétérogénéités dans le risque de mortalité des différents groupes d'origines géographiques étudiés, selon le sexe et le groupe de transmission (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**). Ainsi, une variable combinant le sexe et le groupe de transmission a été créée et utilisée dans les tableaux descriptifs des populations d'étude détaillant notamment les différents groupes d'origine géographique, puis une variable combinant l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission a été créée pour les modèles explicatifs des deux premières études.

Le groupe des HSH nés en France a été choisi comme groupe de référence pour les deux premières études. En effet, il s'agit du groupe le plus nombreux, ce qui permet de stabiliser au mieux les analyses. De plus, il s'agit de personnes qui ont un niveau socio-économique plus élevé que celui des migrants, qui ont le plus souvent une très bonne connaissance de l'infection à VIH et de ses traitements associés, et qui sont actifs et décisionnaires dans les choix thérapeutiques en termes d'initiation et de modification du traitement (**Dray-Spira R Bull Épidémiol Hebd 2013, Fardet L HIV Med 2006**).

3. Evaluation du délai d'initiation du traitement antirétroviral à un stade non avancé de la maladie selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission

3.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH

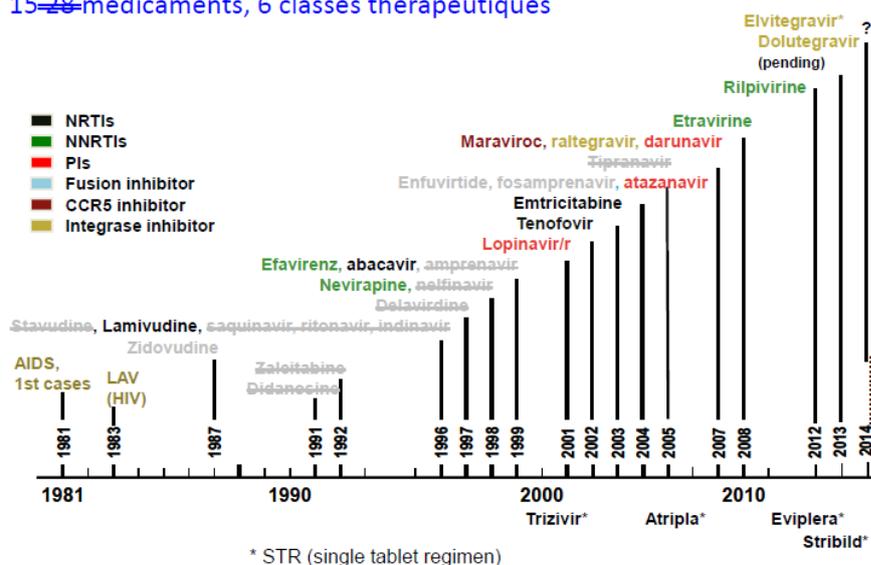
L'existence d'un dépistage tardif et d'un accès au soin retardé est connue chez les migrants par rapport aux non migrants (**Montlahuc J Acquir Immune Defic Syndr 2013, Dray-Spira Bull Épidémiol Hebd 2013, Cazein F Bull Épidémiol Hebd 2015**). A la suite des recommandations de dépistage large du VIH et de traitement universel (**Rapport Morlat P 2013**), j'ai voulu évaluer le délai d'initiation des ARV, en me plaçant en dehors de l'urgence thérapeutique. Les personnes dépistées tardivement ($CD4 < 200/\mu L$ et/ou SIDA

déclaré) ont été exclues de cette analyse, ainsi que les personnes pour lesquelles un statut clinique définissant le SIDA a été déclaré dans les 3 mois suivant l'inclusion.

Les personnes incluses dans la FHDH entre début 2002 et fin 2010 ont été sélectionnées. En effet, les recommandations de traitement ont été progressivement de plus en plus larges après 2002 vers un traitement universel à la fin de la période d'étude et, à partir de 2002, des traitements plus efficaces et mieux tolérés ont été progressivement disponibles : lopinavir capsule puis comprimé incluant le ritonavir, atazanavir, darunavir en ce qui concerne les inhibiteurs de protéases boostés (PIsb) ; inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTIs) antérieurement disponibles inclus dans des formulations combinées (Atripla..) de prise plus simple que les galéniques précédentes (Figure 13).

Figure 13 : Les antirétroviraux, 26 ans d'amélioration continue (Source : Diapositive empruntée à Constance Delaugerre)

Les Antirétroviraux, 26 ans d'amélioration continue :
15-28 médicaments, 6 classes thérapeutiques



3.2. Délai d'introduction du traitement antirétroviral

Dans ce premier travail, comme le délai d'initiation du traitement antirétroviral peut varier en fonction du niveau de CD4 à l'inclusion dans la FHDH, toutes les analyses ont été réalisées selon 3 strates de CD4 à l'inclusion (200-349, 350-499 et $\geq 500/\mu\text{L}$, valeurs seuils utilisées dans les recommandations françaises et internationales de mise en route des antirétroviraux).

L'analyse de survie, qui permet d'étudier le délai d'occurrence d'un événement lorsque l'événement d'intérêt ne s'est pas encore produit chez tous les patients, convenait

parfaitement pour cette étude. De ce fait, dans un premier temps, les probabilités d'initiation du traitement antirétroviral 3 ans après inclusion dans la FHDH ont été estimées selon l'origine géographique seulement, en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier. Dans un deuxième temps, afin d'évaluer l'influence de l'origine géographique, du sexe et du groupe de transmission sur le délai de mise en route du traitement antirétroviral, des modèles de Cox ont été employés. Les modèles ont été ajustés sur les caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques à l'inclusion dans la base (âge, période d'inclusion dans la FHDH, région de prise en charge, charge virale, coinfection par le virus de l'hépatite B ou C) associées à l'initiation des antirétroviraux.

4. Evaluation de la réponse biologique et clinique après initiation du traitement antirétroviral selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission du VIH

4.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH

Dans ce deuxième travail, j'ai souhaité évaluer la réponse virologique (indéteçtabilité virale), la réponse immunologique (restauration immunitaire) et la réponse clinique (apparition d'un évènement ou décès définissant le SIDA ou non) après initiation de la première ligne de traitement antirétroviral. La question n'étant plus d'évaluer la différence de prise en charge après l'entrée dans le soin, mais la différence de réponse au traitement, les patients ont tous été inclus quel que soit le stade de l'infection au diagnostic et à l'initiation du traitement. En revanche, parmi les migrants, seuls les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises sont inclus dans l'étude, en raison d'un trop petit nombre de personnes dans les autres groupes d'origine géographique.

J'ai ciblé la période d'initiation du traitement à partir de 2006 où les seuils de détection des techniques mesurant la CV étaient tous à 50 cp/mL dans la FHDH, afin d'étudier l'évolution vers l'indéteçtabilité telle que définie depuis 10 ans (**Rapport Yéni P 2006**). Les patients ont ainsi tous reçu un premier traitement qui inclut des combinaisons antirétrovirales récentes et toujours recommandées actuellement (**voir figure 13, Rapport Yéni P 2006, Rapport Morlat P 2013**). De plus les recommandations françaises à partir de 2006, élargissent l'indication possible du traitement jusqu'à 500 CD4/ μ L et se rapprochent des recommandations actuelles (Tableau 6).

Tableau 6 : Recommandations selon l'année par le groupe expert France

Stade \ Année	1996	1997	1999	2000	2002	2004	2006	2008	2010
Sida	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
CD4 < 200/mm3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
200/mm3 < CD4 < 350 / mm3	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible*	Oui **	Oui**	Oui**	Oui
350/mm3 < CD4 < 500/mm3	Décision selon pente CD4 et CV	Oui, on peut différer si CV < 10 000 cp/mL	Oui, on peut différer si CV < 10 000 cp/mL	peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Envisageable#	Envisageable#	Oui**
CD4 > 500/mm3	Abstention mais envisageable si CV > 30 000 cp/mL	A proposer si CV > 10000 cp/mL, possible mais pas recommandé sinon	Oui si CV > 30 000 cp/mL, on peut différer sinon	peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Non	Non	Envisageable#

* moment optimal non connu ; ** sauf si patient non prêt ; # envisageable dans ctns circonstances en particulier CV > 100 000 copies/ml

L'indéteçtabilité virale a été définie par deux mesures consécutives de charge virale <50 cp/mL après initiation du traitement antirétroviral. La restauration immunitaire a été définie par deux mesures consécutives de CD4 >500/μL après initiation du traitement antirétroviral. D'un point de vue statistique, afin d'éviter un biais de temps immortel (**Lévesque LE BMJ 2010**), j'ai tenu compte de la deuxième mesure de CV indéteçtable pour définir la date de succès virologique et de la deuxième mesure de CD4>500/μL pour définir la date de succès immunologique, bien que le bénéfice de l'indéteçtabilité et de la restauration immunitaire commence respectivement au moment de la première mesure de CV indéteçtable et de la première mesure de CD4>500/μL et que le délai entre deux mesures biologiques soit généralement de courte durée jusqu'à obtention de l'indéteçtabilité (3-4 mois dans la FHDH).

La réponse clinique a été définie de 3 façons possibles :

- l'apparition d'un nouvel évènement ou décès définissant le SIDA,
- l'apparition d'un premier évènement sévère ou décès ne définissant pas le SIDA,
- l'apparition d'un premier évènement parmi un nouvel évènement SIDA, un premier évènement sévère ne définissant pas le SIDA ou un décès.

Avant de pouvoir réaliser les analyses statistiques, un travail conséquent de préparation des données cliniques a été effectué par le docteur Sophie Abgrall et moi-même. En effet, dans la FHDH, au cours d'une hospitalisation, tous les diagnostics sont répertoriés sans que le diagnostic principal soit individualisé. Un codage secondaire est donc nécessaire. De plus, certains évènements nécessitant une hospitalisation sont parfois enregistrés sans hospitalisation rapportée, sans doute car la base de données est implémentée dans les unités de

médecine interne et de maladies infectieuses, les patients pouvant être hospitalisés dans une autre unité (soins intensifs, cardiologie...).

Afin de rechercher si un nouvel évènement ou décès définissant le SIDA et/ou un premier évènement sévère ou décès ne définissant pas le SIDA sont apparus chez les patients après initiation du traitement, nous avons étudié manuellement le suivi (hospitalisations et codes CIM associés, CD4, CV, traitement, antécédents...) de chacun des patients sélectionnés pour cette étude. Quand l'hospitalisation était associée à plus d'une cause, nous avons privilégié en premier choix, un évènement définissant le SIDA si celui-ci était rapporté, et, dans le cas contraire, nous avons choisi l'évènement ne définissant pas le SIDA le plus sévère. Le classement des évènements (en partant du plus grave) était le suivant : évènement définissant le SIDA (cancer puis infection), cancer ne définissant pas le SIDA, évènements cardio-vasculaires, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aigue, tentative de suicide, coma, infections, évènements systémiques (parmi lesquels les évènements iatrogéniques étaient préférentiellement choisis à la place de causes hépatiques ou d'anémies).

Pour définir les évènements sévères ne définissant pas le SIDA (voir liste des codes CIM en annexe : tableau 1), nous avons utilisé les évènements choisis comme critères de jugement dans l'essai ANRS 146 OPTIMAL (**OPTIMAL 2010**) et dans l'essai START (**INSIGHT START Study group (Lundgren JD) N Engl J Med 2015**). Les événements de l'essai ANRS OPTIMAL étaient les suivants : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronarienne, maladie rénale chronique en phase terminale, insuffisance hépatocellulaire, cancers ne définissant pas le SIDA sauf cancers épithéliaux cutanés, IRIS (pas d'information dans la base en raison de l'absence de code CIM associé) et les infections sévères (sepsis avec bactériémie et pneumonie nécessitant une hospitalisation). Les événements de l'essai START étaient les suivants : maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale, maladie coronarienne nécessitant une angioplastie, ou pontage), maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale, maladie hépatique décompensée et cancers ne définissant pas le SIDA sauf les cancers épithéliaux cutanés.

Nous avons aussi utilisé les événements suivants qui n'ont pas été choisis dans les essais START et OPTIMAL (voir liste des codes CIM en annexe : tableau 1):

- Cancers non SIDA sauf les cancers de la peau (spino et basocellulaire),
- Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire,
- Paralysies, hémiplésies, paraplégies, syndrome de la queue de cheval, hypertension intracrânienne, névrite optique rétrobulbaire, thrombophlébite cérébrale,
- Etats de mal épileptiques,
- Infarctus du myocarde, angor instables : I200, I201, I210, I211, I213, I219, I249. Pas I208 ou I209 qui sont des angines de poitrine SAI ou NCA, donc sans notion d'angor aiguë instable,
- Insuffisances hépatocellulaires aiguës : code K720 uniquement,
- Insuffisances rénales dialysées : codes N18.0 ; Z49.0 ; Z49.1 ; Z49.2 ; Z 99.2 (aucun détail dans la base de donnée sur le stade de la maladie rénale, nous n'étions ainsi pas en mesure d'envisager une autre maladie rénale chronique),
- Autres infections sévères que celles mentionnées précédemment dans l'essai OPTIMAL et pour lesquelles une hospitalisation est obligatoire : bactériémie, fongémie, parasitaire (anguillulose disséminée, Plasmodium falciparum), méningite, encéphalite, endophtalmie, endocardite, myocardite, arthrite à pyogènes, abcès profond pulmonaire ou pleural notamment, aspergillose, leishmaniose,
- Chocs (septiques, hypovolémiques),
- Embolies pulmonaires,
- Occlusions et thromboses aiguës artérielles et dissection de l'aorte,
- Perforations et hémorragies digestives et occlusions digestives,
- Diabètes avec coma ou acidocétose,
- Tentatives de suicide,
- Rejets de greffe,
- Fractures sévères (fémur, bassin..), hospitalisation pour fracture, hématome sous-dural.

Quand les signes ou symptômes cliniques/biologiques étaient enregistrés comme cause d'hospitalisation sans aucune autre cause donnée, ils étaient enregistrés comme étant la cause principale de l'hospitalisation (par exemple : perte de poids, anémie...).

4.2. Délai entre initiation du traitement antirétroviral et charge virale indétectable, restauration des CD4, apparition d'un évènement clinique

L'analyse de survie était la méthode la plus appropriée pour étudier la réponse au traitement après initiation de celui-ci. Pour la réponse biologique, dans un premier temps, les probabilités d'avoir une charge virale indétectable et de restaurer les CD4 après 2 ans d'initiation du traitement antirétroviral ont été estimées selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission, en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier. Dans un deuxième temps, afin d'évaluer l'influence de l'origine géographique, du sexe et du groupe de transmission sur la réponse biologique au traitement, des modèles de Cox ont été utilisés. Pour chacun des critères évalués, les modèles ont été ajustés sur les caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques à l'initiation du traitement (âge, période d'initiation du traitement ARV, région de prise en charge, CD4, charge virale, statut clinique définissant le SIDA, coinfection par l'hépatite B ou C, initiation du traitement durant la primo infection, délai depuis le diagnostic du VIH et type de traitement initié).

La réponse clinique étant évaluée jusqu'à 5 ans après initiation du traitement, j'ai souhaité prendre en compte les patients perdus de vue dans les analyses. En effet, au cours du suivi, certains patients peuvent ne pas se rendre à la prochaine visite de suivi prévue à l'hôpital et revenir plusieurs mois voire années plus tard ou bien ne jamais revenir. Dans les analyses de survie, les données ont la particularité d'être incomplètes à cause des différents phénomènes de censure, et notamment la censure à droite (perdus de vue, exclus vivants...). Les méthodes classiques consistent à censurer le délai d'observation lorsque l'évènement d'intérêt ne s'est pas produit, supposant l'indépendance entre la censure et l'évènement d'intérêt, ce qui peut être source de biais quand cette indépendance n'existe pas. En effet, en dehors des censures administratives, non-informatives, l'hypothèse d'indépendance entre la censure et l'évènement d'intérêt est discutable notamment lorsque le délai d'observation est censuré du fait de l'apparition d'un autre évènement appelé évènement compétitif. Des études par simulation ont montré que la prise en compte des risques compétitifs permettait de limiter la surestimation de l'incidence observée avec la méthode de Kaplan-Meier (**Beyersmann J Int J Epidemiol 2006, Allignol A BMC Med Res Methodol 2011, Van Walraven C J Clin Epidemiol 2016**). Dans cette étude, lors de l'évaluation de la réponse au traitement, le fait d'être perdu de vue avant toute apparition possible d'évènement clinique constitue un

évènement compétitif puisqu'il modifie la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt. L'analyse de survie classique pouvant être alors inappropriée, j'ai eu recours au modèle semi-paramétrique de Fine & Gray qui a une formulation similaire au modèle de Cox mais pour la fonction de risque associée à la fonction d'incidence cumulée («subdistribution Hazard») (Fine JP 1999). Deux définitions de la perte de suivi ont été utilisées : un intervalle de plus de 18 mois entre la dernière visite de suivi et la dernière date de mise à jour des données dans la FHDH pour la première définition et, toute interruption de suivi de plus de 18 mois, pour la deuxième définition. Concernant les analyses, des incidences cumulées puis des risques cumulés d'avoir un évènement clinique grave après 5 ans d'initiation du traitement antirétroviral ont été estimés, pour chacune des définitions de l'apparition d'un évènement clinique grave et selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission. Tous les modèles ont été ajustés sur les mêmes caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques à l'initiation du traitement que précédemment.

Enfin, pour évaluer si les différences observées entre les groupes démographiques dans la réponse immunologique et dans la réponse clinique étaient expliquées par des différences dans les réponses biologiques aux antirétroviraux, des modèles supplémentaires ont été effectués avec ajustement supplémentaire sur : le délai nécessaire pour obtenir une charge virale indétectable, en variable dépendante du temps, pour l'analyse de la réponse immunologique ; le délai nécessaire pour obtenir une charge virale indétectable d'une part puis avec le délai nécessaire pour restaurer les CD4 d'au moins 50 cellules/ μ L d'autre part, en variables dépendantes du temps, pour l'analyse de la réponse clinique. Ces variables dépendantes du temps - indétectabilité de la charge virale et restauration immunitaire - sont respectivement sur le chemin causal entre la restauration immunitaire et la morbidité/mortalité SIDA et non SIDA et, entre la mise en route des antirétroviraux et la morbidité/mortalité SIDA et non SIDA. Le modèle de Cox classique que j'ai utilisé ne permet pas de prendre en compte ce biais de causalité. C'est la raison pour laquelle j'ai réalisé les premiers modèles ajustés uniquement sur les covariables à l'initiation du traitement dont les CD4 et la charge virale, modèles ajustés dans un deuxième temps sur les variables dépendantes du temps qui reflètent l'efficacité des antirétroviraux.

5. Evaluation de la morbidité définissant le SIDA ou non après initiation du traitement antirétroviral, selon l'origine géographique, chez les hommes hétérosexuels et chez les femmes hétérosexuelles

5.1. Sélection de la population d'étude et des données dans la FHDH

Dans cette troisième partie, je me suis intéressée plus particulièrement à la réponse clinique (événements ou décès définissant le SIDA ou non) après initiation du traitement antirétroviral. Les critères de sélection de la population sont les mêmes que dans la deuxième partie. Cependant, comme je souhaitais comparer les incidences et les risques de comorbidités selon l'origine géographique, au sein d'un même groupe de transmission et par sexe, seules les personnes rapportant un mode de transmission de l'infection à VIH hétérosexuelle ont été sélectionnées.

Dans cette partie, j'ai souhaité évaluer le poids de la comorbidité, en évaluant cette fois-ci, tous les événements cliniques graves rapportés pour chaque patient, entre l'initiation du traitement et la dernière date de suivi dans la FHDH ; à la différence du travail précédent où je me suis intéressée uniquement au premier événement SIDA (nouveau) et/ou au premier événement grave non SIDA se produisant après la mise en route du traitement ARV. A nouveau, un travail conséquent de préparation des données cliniques a été effectué par le Docteur Sophie Abgrall et moi-même, afin d'obtenir une table homogène incluant les événements cliniques apparus après initiation du traitement et classés selon la classification des causes de décès issues de la collaboration ART-CC que nous avons adaptée à la description de la morbidité SIDA et non SIDA (voir tableau 2 en annexe). Nous avons souhaité compiler toutes les hospitalisations de plus de 24 heures et les événements sévères ne définissant pas le SIDA habituellement associés à une hospitalisation même si une hospitalisation n'était pas enregistrée dans la base de données. Comme certaines hospitalisations de plus de 24 heures sont seulement dues à l'administration de chimiothérapie, à une transfusion sanguine ou à d'autres soins programmés... pour un événement au préalable diagnostiqué (par exemple : cancer..) ou pour un examen systématique, nous n'avons pas pris en compte ces hospitalisations, mais seulement les hospitalisations imprévues. Nous avons donc étudié toutes les hospitalisations rapportées et les codes associés, en essayant de choisir l'événement le plus grave quand l'hospitalisation était associée à plus d'une cause (même règle que dans la deuxième partie). Si un événement était enregistré lors de visites de suivis successives, nous ne l'avons pris en compte que la

première fois où il était rapporté. Toutefois, s'il s'agissait de la seule cause enregistrée lors de l'hospitalisation et qu'au moins une visite de suivi sans cet événement durant un intervalle de 6 mois ait eu lieu, l'évènement était considéré plusieurs fois. Quant au décès, s'il avait lieu dans le mois suivant une hospitalisation ou un événement sévère (sans hospitalisation indiquée), et de même cause, l'évènement décès était comptabilisé. En revanche, si le décès avait lieu plus d'un mois après une hospitalisation ou un événement sévère et de même cause, nous comptons les deux événements. Enfin, si le décès avait lieu dans le mois suivant une hospitalisation ou un événement sévère, et d'une cause différente, les deux événements étaient comptés.

Les différentes causes des hospitalisations ou événements sévères ne définissant pas le SIDA et nécessitant une hospitalisation, adaptées de la classification ART-CC sont listées dans le tableau 2 en annexe.

5.2. Taux d'incidences des événements cliniques

Pour cette analyse, les différentes catégories de maladie de la classification ART-CC adaptée pour ce travail ont été rassemblées en 8 grandes catégories de maladies. Tous les événements cliniques enregistrés au cours de la totalité du suivi de chaque patient ont été additionnés. Chaque patient était suivi de l'initiation du traitement jusqu'à la dernière date de suivi renseignée dans la base de données. L'ensemble des durées de suivi de chaque patient a permis d'obtenir le nombre total de personnes-années (PA) à risque. Le taux d'incidence était ainsi calculé par le nombre total d'évènements cliniques enregistrés pour l'ensemble des personnes suivies dans la base, divisé par la durée de suivi totale de chaque personne (pour 1000 PA). Ensuite, ce calcul a été répété pour chaque catégorie de maladie, selon l'origine géographique et pour chaque sexe.

5.3. Comparaison des risques d'évènements cliniques

Comme une personne présentant un événement morbide peut être plus à risque de présenter un autre événement morbide, complication de la première ou de son traitement ou facilité par les facteurs de risque du premier événement morbide, voir une récurrence de cette morbidité, je me suis posée la question de la nécessité de prendre en compte la non indépendance des événements entre eux au sein d'un même patient, c'est-à-dire un éventuel effet cluster.

Dans le cas temporel de la modélisation de régression de poisson, la fréquence d'observation Y d'un évènement donné M dans une cohorte pendant une période $[t ; t+\Delta t]$ est modélisée. Le modèle posé est un modèle de Poisson de paramètre μ . Tous les patients n'ont pas le même recul dans l'étude (fin de suivi des patients). On tient compte du nombre d'unités de temps pendant lesquels chaque patient est à risque vis-à-vis de l'évènement M . Le nombre moyen d'évènements μ s'exprime en fonction du nombre total de « maladies.unité de temps » à risque D et du taux d'incidence moyen par unité de temps λ . Le taux d'incidence moyen λ peut être modélisé en fonction de l'exposition à des facteurs de risque X . Ainsi, la régression de Poisson permet d'estimer les effets de facteurs de risque sur des taux d'incidences d'évènements cliniques.

En revanche, l'hypothèse de Poisson, permettant d'approcher la distribution exacte des taux, est discutable. Dans le cas d'études longitudinales où l'on mesure pour différents individus à des échéances successives, une réponse biologique ou clinique, la prise en compte dans l'analyse statistique, de la corrélation entre les mesures d'une caractéristique se pose lorsque plusieurs de ces mesures proviennent d'un même sujet. Dans le cas de ce troisième travail, l'objectif de l'analyse est de modéliser l'évolution de la réponse clinique au cours du temps et l'influence des caractéristiques des sujets sur cette évolution. Quand un patient développe plusieurs évènements cliniques, il y a un fort risque que les évènements soient corrélés. De ce fait, les modèles classiques comme les modèles linéaires généralisés ne peuvent pas toujours être utilisés, en raison de la possible violation de l'hypothèse d'indépendance des observations. Dans le cas de réponses discrètes (binaire, dénombrement...), les variances des paramètres β qui mesurent les effets des variables explicatives X sur la réponse sont sous estimées, si on néglige la structure en clusters (successions d'observations chez un même individu), synonyme de données corrélées. Afin de ne pas ignorer la possible corrélation des données, des analyses ont été adaptées aux clusters, telle que la régression avec un estimateur robuste de la variance prenant en compte les clusters de patients, le modèle GEE (Generalized estimating equation). En effet, dans les modèles GEE, on ne spécifie pas de fonction de vraisemblance, basée sur l'indépendance des observations, mais on choisit, à partir des données intra cluster (données répétées), une matrice de corrélation pour l'ensemble de l'échantillon dite « matrice de corrélation de travail » (« working correlation matrix »). Cette matrice dépend de la structure hiérarchique des données (succession temporelle et liens entre évènements survenant dans un même cluster, c'est-à-dire chez un même sujet), bien qu'il ait été montré que le modèle GEE est assez

robuste quel que soit le choix de la matrice de corrélation, particulièrement quand l'échantillon est de grande taille comme dans notre analyse. La matrice la plus utilisée est le type « compound symmetry », aussi appelé « exchangeable ». D'autres matrices sont possibles (matrice identité, autorégressive, non structurée) (**Liang KY Biometrika 1986**). Ces méthodes ne sont pas seulement utilisées dans le cadre de mesures répétées. Elles sont appropriées pour toutes les situations où les données ne sont pas indépendantes, partout où il y a des «grappes» d'observations. Dans le cas de mon étude, la variable qui identifie les groupes d'observation est la variable « patient ».

Des modèles différents peuvent conduire à des interprétations différentes de l'association ou du lien entre les données observées, de sorte que le choix d'un modèle doit être rationnellement justifié. Pour qu'un modèle soit acceptable, il doit satisfaire aux critères de qualité statistique de l'ajustement, mais aussi à d'autres critères comme la structure, les estimations de paramètres et les propriétés spécifiques du modèle. Pour ce troisième travail, un premier modèle classique de poisson a été réalisé en ajustant sur les variables démographiques, biologiques et cliniques à l'initiation du traitement ARV. Ensuite dans une analyse de sensibilité, pour tenir compte de la possible corrélation entre les événements qui se sont produits chez un patient, un deuxième modèle classique de poisson similaire au précédent sera réalisé pour chaque événement clinique, mais avec un ajustement supplémentaire sur les événements graves survenant au cours du suivi, autres que l'événement d'intérêt. Enfin, un modèle GEE sera réalisé afin de comparer les résultats obtenus avec ce modèle et le modèle classique de Poisson.

CHAPITRE 3 : COMPARAISON DU DELAI DE L'ENTREE DANS LE SOIN A L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE, LE SEXE ET LE GROUPE DE TRANSMISSION EN FRANCE, EN DEHORS DE L'ACCES AUX SOINS TARDIF

J'ai comparé le délai d'initiation du traitement antirétroviral (ARV) depuis l'entrée dans le soin entre migrants et non migrants infectés par le VIH-1 vivant en France, selon le sexe et le groupe de transmission. L'accès aux soins à un stade avancé de la maladie du VIH n'était pas considéré. Les patients inclus dans la FHDH entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2010 ont été sélectionnés. Ainsi 9605 personnes étaient nées en France, 2873 étaient nées en Afrique sub-Saharienne ou dans les Antilles non Françaises et 860 étaient originaires d'un autre pays. Les caractéristiques à l'inclusion dans la FHDH ont été comparées selon les trois groupes d'origine géographique étudiés. La médiane des CD4 à l'inclusion était la plus basse chez les migrants, particulièrement chez ceux nés en Afrique sub-Saharienne ou Antilles non Françaises. Comme le délai d'initiation du traitement ARV peut varier en fonction du niveau de CD4 à l'inclusion dans la FHDH, toutes les analyses ont été réalisées dans 3 strates de CD4 à l'inclusion (200-349, 350-499, $\geq 500/\mu\text{L}$). Dans une première analyse, les probabilités d'initiation du traitement ARV après l'entrée dans le soin ont été comparées avec l'estimateur de Kaplan Meier, selon les trois groupes d'origine géographique définis précédemment et pour chaque strate de CD4 à l'inclusion. Dans une deuxième analyse, afin d'évaluer de possibles différences au sein de chaque groupe d'origine géographique, une variable combinant origine géographique, sexe et groupe de transmission a été créée. Cette variable a été définie en 7 classes : HSH nés en France, hommes non HSH nés en France, femmes nées en France, hommes nés en Afrique sub-Saharienne et Antilles non Françaises, femmes nées en Afrique sub-Saharienne et Antilles non Françaises, hommes nés dans un autre pays, femmes nées dans un autre pays. Ainsi, pour chaque groupe de patients, les risques relatifs d'initier le traitement antirétroviral après l'entrée dans le soin ont été évalués et comparés aux HSH nés en France à l'aide du modèle de Cox, selon chaque strate de CD4 à l'inclusion dans la FHDH. Les modèles ont été ajustés sur l'âge et la période d'inclusion dans la base, la région de prise en charge, la charge virale VIH à l'inclusion et la coinfection par les hépatites B et C.

Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans la revue « Plos One » en 2015 :

de Monteynard L-A, Dray-Spira R, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Gilquin J, Rey D, Simon A, Pavie J, Mahamat A, Matheron S, Costagliola D and Abgrall S. **Later cART Initiation in Migrant Men from Sub-Saharan Africa without Advanced HIV Disease in France.** *Plos One 2015; 10: e0118492*

Cette étude a montré que, après la prise en compte des caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques à l'inclusion dans la base, durant les 3 premières années suivant l'inclusion, la probabilité d'initiation du traitement était plus petite chez les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises que chez les HSH nés en France, quand le niveau de CD4 à l'inclusion était supérieur à 350/ μ L. Le délai nécessaire à l'obtention d'une couverture de santé une fois entrés dans le soin ne suffit pas à expliquer cette différence car les délais de mise en route des traitements étaient supérieurs aux 3 à 4 mois habituellement nécessaires.

RESEARCH ARTICLE

Later cART Initiation in Migrant Men from Sub-Saharan Africa without Advanced HIV Disease in France

Laure-Amélie de Monteynard^{1,2*}, Rosemary Dray-Spira^{1,2}, Pierre de Truchis³, Sophie Grabar^{2,4,5}, Odile Launay^{4,6}, Jean-Luc Meynard⁷, Marie-Aude Khuong-Josses⁸, Jacques Gilquin⁹, David Rey¹⁰, Anne Simon¹¹, Juliette Pavie¹², Aba Mahamat¹³, Sophie Matheron^{14,15}, Dominique Costagliola^{1,2}, Sophie Abgrall^{1,2,16}, on behalf of the French Hospital Database on HIV[®]



OPEN ACCESS

Citation: de Monteynard L-A, Dray-Spira R, de Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard J-L, et al. (2015) Later cART Initiation in Migrant Men from Sub-Saharan Africa without Advanced HIV Disease in France. PLoS ONE 10(3): e0118492. doi:10.1371/journal.pone.0118492

Academic Editor: Cristian Apetrei, University of Pittsburgh Center for Vaccine Research, UNITED STATES

Received: September 11, 2014

Accepted: December 12, 2014

Published: March 3, 2015

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

Data Availability Statement: Data are not owned by the authors. SAS dataset "migrantst" is owned by 'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)' and the 'Ministère de la Santé'. Data requests may be submitted to the FHDH and must be approved by the French computer watchdog authority, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Data requests may be sent to Murielle Mary Krause at the FHDH (mmary@code.chups.jussieu.fr).

1 Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, 2 INSERM, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, 3 AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile de France-Ouest, Hôpital Raymond-Poincaré, Département de Médecine Aigüe Spécialisée, Garches, France, 4 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, Paris, France, 5 AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de Biostatistique et Epidémiologie, Paris, France, 6 AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France, 7 AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France, 8 Centre Hospitalier Saint-Denis, Hôpital Delafontaine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Saint-Denis, France, 9 AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Unité d'immunoinfectiologie, Paris, France, 10 Hôpitaux Universitaire Strasbourg, Centre de Soins de l'Infection par le VIH, Strasbourg, France, 11 AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de médecine interne, Paris, France, 12 AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'immunologie clinique, Paris, France, 13 Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France, 14 Université Paris Diderot, Sorbonne Paris cité, Paris, France, 15 AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France, 16 AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Bobigny, France

† The full list of FHDH-ANRS CO4 investigators can be found in [S1 Appendix](#).
* lmonteynard@code.chups.jussieu.fr

Abstract

Objective

To compare the time from entry into care for HIV infection until combination antiretroviral therapy (cART) initiation between migrants and non migrants in France, excluding late access to care.

Methods

Antiretroviral-naïve HIV-1-infected individuals newly enrolled in the FHDH cohort between 2002–2010, with CD4 cell counts >200/μL and no previous or current AIDS events were included. In three baseline CD4 cell count strata (200–349, 350–499, ≥500/μL), we examined the crude time until cART initiation within three years after enrolment according to geographic origin, and multivariable hazard ratios according to geographic origin, gender and HIV-transmission group, with adjustment for baseline age, enrolment period, region of care, plasma viral load, and HBV/HBC coinfection.

Funding: This work was supported by the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

Among 13338 individuals, 9605 (72.1%) were French natives (FRA), 2873 (21.4%) were migrants from sub-Saharan Africa/non-French West Indies (SSA/NFW), and 860 (6.5%) were migrants from other countries. Kaplan-Meier probabilities of cART initiation were significantly lower in SSA/NFW than in FRA individuals throughout the study period, regardless of the baseline CD4 stratum. After adjustment, the likelihood of cART initiation was respectively 15% (95%CI, 1–28) and 20% (95%CI, 2–38) lower in SSA/NFW men than in FRA men who had sex with men (MSM) in the 350–499 and ≥ 500 CD4 strata, while no difference was observed between other migrant groups and FRA MSM.

Conclusion

SSA/NFW migrant men living in France with CD4 $\geq 350/\mu\text{L}$ at entry into care are more likely to begin cART later than FRA MSM, despite free access to treatment. Administrative delays in obtaining healthcare coverage do not appear to be responsible.

Introduction

Although migrants represent 8.4% of the whole population living in France with 5.3 million of persons [1], heterosexually acquired HIV infection in migrants accounted for 38% of the 6372 new diagnoses of HIV infection in 2012 [2]. Heterosexual female migrants (1466 individuals, 23.0%) and heterosexual male migrants (960 individuals, 15.0%) were the second and third largest groups among the new diagnoses of HIV infection, after men who have sex with men (MSM), who accounted for 2648 new diagnoses (42.0%) [2]. Migrants also represented 46% of new AIDS diagnoses in 2003–2010 [3]. While migrants from sub-Saharan Africa compose only 13% of the immigrant population in France [1], they represent 67.4% of HIV-infected migrants [2].

Several studies in high-income countries have shown that migrants are at a higher risk of delayed diagnosis of HIV infection and delayed access to care than other individuals [4,5,6,7]. Furthermore, among people living with HIV engaged in care in France in 2010, fewer migrants received combination antiretroviral therapy (cART) for more than six months and fewer had plasma viral loads (pVL) below 50 cp/mL on treatment when compared to non migrant heterosexuals and MSM [8].

Apart from delayed diagnosis of HIV infection, potential differences in healthcare management between migrants engaged in care at an early stage of HIV infection and their non migrant counterparts have not yet been studied. Following recommendations to increase HIV screening [9] and to expand treatment initiation [10,11], our objective was to compare the time to cART initiation and the types of cART regimens prescribed for migrants and non-migrants without access to care at an advanced stage of HIV disease in the French Hospital Database from 2002 to 2010.

Materials and Methods

Individuals

Created in 1989, the FHDH (French Hospital Database on HIV) is a large prospective cohort study of HIV-infected individuals aged at least 15 years receiving care in one of the 70 French

participating hospitals; in 2010 it included 50% of HIV-infected persons in care in France [12]. The only enrolment criteria are documented HIV-1 or HIV-2 infection, follow-up in a FHDH participating center, and written informed consent. Data submitted by the participating centres to the data coordinating and analysis centre are anonymised, then encrypted. The FHDH was approved by the institutional ethic committees, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) on 27 November 1991 (Journal Officiel, 17 January 1992).

The study included antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected individuals aged at least 16 years who were newly enrolled in the FHDH between 1 January 2002 and 31 December 2010 with CD4 cell counts above 200/ μ L and no previous or current AIDS events at enrolment or within the first three months after enrolment. Individuals were excluded if their first cART regimen was initiated for pregnancy, if they participated in a double-blind clinical trial of anti-retroviral therapy during their follow-up in the study, or if they had received single or dual NRTI therapy before first-line cART. In order to include only persons who really had the opportunity to begin treatment, those who were lost to follow-up ($n = 1995$) or died ($n = 28$) within the first six months after FHDH enrolment or who had no immunovirological assessment during the first three months and fewer than two assessments during follow-up ($n = 873$) were excluded (Fig. 1).

Statistical Analysis

Migrant status was based on the United Nations definition: "anyone born and having lived outside France and now residing in France, whatever their nationality and the duration of stay in France" [13]. Regions of origin were subdivided as follows: France (FRA) including French West Indies; sub-Saharan Africa/non-French West Indies (SSA/NFW); and other countries (OTH, mainly North Africa, America, Asia and Europe). Sub-Saharan Africa and non-French West Indies were pooled on the basis of their similar proportion of undocumented migrants.

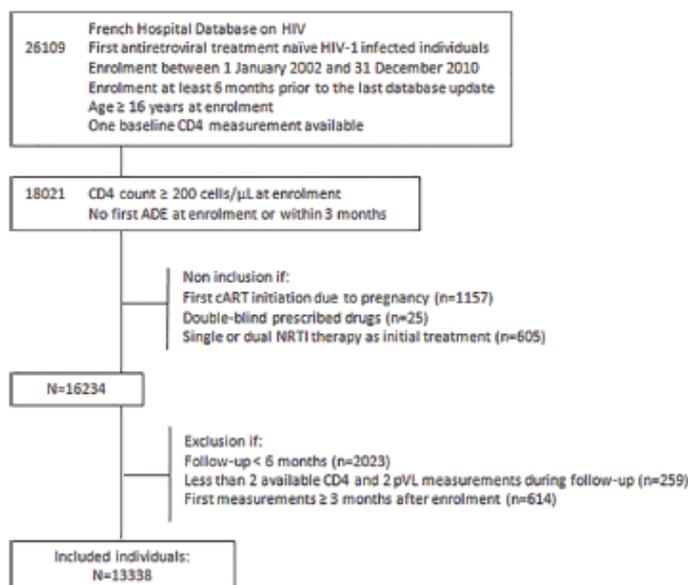


Fig 1. Individuals selection. Abbreviations: ADE, AIDS-defining event; cART, combination antiretroviral therapy; NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.

doi:10.1371/journal.pone.0118492.g001

All antiretroviral combinations that included at least three drugs, or at least two drugs from ritonavir-boosted protease inhibitors (PI/r), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) and integrase inhibitors (II), or ritonavir-boosted PI monotherapy were considered for the study [10,14]. For descriptive purposes, we distinguished seven groups of cART regimens: regimens with at least two NRTIs plus either an NNRTI, a ritonavir-boosted PI or an integrase inhibitor which are the three currently recommended cART regimens [15,16], regimens with at least three NRTIs or at least two NRTIs plus one non-boosted PI which are two previously recommended cART regimens [17], and two other groups with regimens including at least three drugs or regimens including less than three drugs. These last two groups were individualized because they included potent drug combinations or strategies under investigation, such as boosted PI monotherapy or combinations with one ritonavir-boosted PI plus another potent drug.

Time to first-line cART initiation was calculated from the date of FHDH enrolment to cART initiation, death, the end of follow-up, 31 December 2011, or three years after the beginning of follow-up, whichever occurred first. As the subjects were treatment-naïve at enrolment, those who started cART on the day of recruitment were artificially given 1 day of follow-up, as previously described [4].

The Chi² and Kruskal-Wallis tests were used to compare the characteristics of the individuals at enrolment and at cART initiation, and to evaluate differences in first-line cART regimens across the three regions of origin. Because time to first-line cART initiation varied according to the baseline CD4 cell count, the crude time to cART initiation was assessed, using Kaplan-Meier estimates, according to three baseline CD4 cell count strata (200–349, 350–499, $\geq 500/\mu\text{L}$) and region of origin.

To further explore differences related to geographic origin, gender and HIV transmission group, a combined 7-category variable was created: MSM originating from France (FRA MSM), non homosexual men originating from France (FRA non homosexual men), women originating from France (FRA women), men originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies (SSA/NFW men), women originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies (SSA/NFW women), men originating from other countries (OTH men) and women originating from other countries (OTH women). Multivariable Hazard Ratios (HRs) for first-line cART initiation were determined in Cox models according to geographic origin, gender and HIV transmission group within each baseline CD4 cell count stratum. Age, the enrolment period, the region of care, baseline pVL, and hepatitis B virus antigen and anti-hepatitis C virus antibody status were entered in the multivariable model. Regions of care were defined according to the epidemiology of HIV infection in France, and comprised the Paris area, southern France, French West Indies (Martinique, Guadeloupe, French Guyana), and other regions of metropolitan France plus the Reunion Island [18,19]. Enrolment periods (2002–2005, 2006–2007 and 2008–2010) were chosen according to the evolution of national and international cART initiation guidelines [10,14,17]. We also did a sensitivity analysis by using a multivariable competing risk model taking into account death and censoring occurring prior to cART initiation as a competing risk. All analyses were done with SAS v9.3 software (SAS Institute, Inc, Cary, NC). A p value < 0.05 was considered to denote statistical significance.

Results

Population

Among 16 234 FHDH individuals meeting the inclusion criteria (11 620 originating from France, 3514 from sub-Saharan Africa/non-French West Indies, 1100 from other countries), 2896 individuals were excluded because of a lack of initial follow-up (Fig. 1). These excluded

individuals represented 2015/11 620 FRA individuals (17%), 641/3514 SSA/NFW individuals (18%) and 240/1100 OTH individuals (22%) ($p = 0.0008$). When comparing these proportions within each CD4 cell count stratum, this difference was only statistically significant in the ≥ 500 CD4 cell count stratum.

A total of 13 338 individuals were thus included in the study, of whom 9605 (72.1%) were native from FRA, 2873 (21.4%) from SSA/NFW, and 860 (6.5%) from OTH (Table 1). Among the SSA/NFW individuals, 2565 (89.3%) originated from sub-Saharan Africa and 308 (10.7%) from non-French West Indies (mainly Haiti: 80.2%). The SSA individuals were similar to the NFW individuals as regards the sex ratio, HIV transmission group, CD4 cell count, and pVL at enrolment and at cART initiation (data not shown). Among the OTH individuals, 250 (29.1%) originated from Central and South America, 225 (26.2%) from Northern Africa, 154 (17.9%) from Western Europe, 97 (11.3%) from Eastern Europe, 89 (10.4%) from Asia, and 45 (5.1%) from other countries (in the Middle East, North America, Australia and Oceania). MSM accounted for 41.4% of the study population, most of them were from FRA (91.7%) and from OTH (7.1%). Heterosexuals accounted for 48.0% of the overall study population, of whom 54.2% were from FRA, 40.3% from SSA/NFW and 5.5% from OTH. SSA/NFW individuals were slightly younger than FRA and OTH individuals ($p < 0.0001$), with respective median (IQR) ages of 34 (28–41), 36 (30–43) and 35 (29–43) years at FHDH enrolment. The main region of care was the Paris area, particularly for migrants. Migrants, especially those from SSA/NFW, had a lower median baseline CD4 cell count than non migrants ($p < 0.0001$).

During a total follow-up of 18 736 person-years, 8543 individuals started first-line cART and 34 died before cART initiation. Median follow-up from the date of enrolment to the end of the study period whether or not cART was initiated, was 36 months in each group of individuals, whatever the level of the combined variable (geographic origin, gender and HIV transmission group). Migrants had lower CD4 cell counts at cART initiation than FRA individuals ($p < 0.0001$). Among individuals who started cART, a first AIDS event occurred before cART initiation in 145 cases, consisting of tuberculosis in 41 cases (28.3%), Kaposi's sarcoma in 29 (20.0%), esophageal candidiasis in 17 (11.7%), non-Hodgkin's lymphoma in 16 (11.0%) and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in 14 (9.7%).

Antiretroviral regimens

The first-line cARTs are shown in Table 2. Currently recommended cART regimens, i.e. at least two NRTIs plus either an NNRTI, a ritonavir-boosted PI or an integrase inhibitor, were initiated in respectively 4192 (49.1%), 2856 (33.4%) and 185 (2.2%) individuals. Regimens including at least two NRTIs plus an NNRTI or a ritonavir-boosted PI were the most prescribed regimens, whatever the individuals' origin. Previously recommended cART regimens, i.e. at least three NRTIs or at least two NRTIs plus one non-boosted PI, were initiated in 945 individuals (11.1%). Other cARTs were initiated slightly more frequently in FRA individuals (4.8%) than in SSA/NFW (3.0%) and OTH individuals (3.0%).

cART initiation

As shown in Fig. 2, in univariable analyses of each CD4 cell count stratum, time to cART initiation differed significantly across the three individual origins, SSA/NFW individuals starting cART later than individuals of other origins. For example, in the 350–499 CD4 cell count stratum the one-year probability of cART initiation was 39.0% (37.2–40.8) in FRA individuals, 31.4% (28.3–34.5) in SSA/NFW individuals and 40.1% (34.0–46.2) in OTH individuals.

Table 1. Characteristics of the individuals at enrolment and at cART initiation, N = 13338.

	All individuals N = 13338	FRA ^a N = 9605	SSA/NFW ^b N = 2873	OTH ^c N = 860	p
At enrolment					
Gender and HIV transmission group					
MSM	5515 (41.4)	5058 (52.7)	68 (2.4)	389 (45.2)	
Heterosexual men	2795 (21.0)	1599 (16.6)	1008 (35.1)	188 (21.9)	
Heterosexual women	3606 (27.0)	1873 (19.5)	1569 (54.6)	164 (19.1)	
IDU men	280 (2.1)	227 (2.4)	6 (0.2)	47 (5.5)	
IDU women	86 (0.6)	74 (0.8)	3 (0.1)	9 (1.0)	
Other men	694 (5.2)	554 (5.7)	90 (3.1)	50 (5.8)	
Other women	362 (2.7)	220 (2.3)	129 (4.5)	13 (1.5)	<0.0001
Age [years]					
<30	3712 (27.8)	2519 (26.2)	935 (32.5)	258 (30.0)	
30–39	5124 (38.4)	3669 (38.2)	1140 (39.7)	315 (36.6)	
40–49	2948 (22.1)	2221 (23.1)	546 (19.0)	181 (21.1)	
≥50	1554 (11.7)	1196 (12.5)	252 (8.8)	106 (12.3)	<0.0001
Enrolment period					
2002–2005	6902 (51.8)	4882 (50.8)	1604 (55.8)	416 (48.4)	
2006–2007	2927 (21.9)	2100 (21.9)	635 (22.1)	192 (22.3)	
2008–2010	3509 (26.3)	2623 (27.3)	634 (22.1)	252 (29.3)	<0.0001
Region of care					
Paris area	7360 (55.2)	4799 (50.0)	1996 (69.5)	565 (65.7)	
Southern France	1193 (8.9)	1023 (10.6)	90 (3.1)	80 (9.3)	
Other/Reunion island	4122 (30.9)	3397 (35.4)	577 (20.1)	148 (17.2)	
French West Indies	663 (5.0)	386 (4.0)	210 (7.3)	67 (7.8)	<0.0001
CD4 cell count [μL]	431 (316–588)	450 (330–610)	375 (282–508)	435 (313–590)	<0.0001
Plasma viral Load [log₁₀ copies/mL]	4.42 (3.78–4.95)	4.47 (3.85–5.00)	4.24 (3.58–4.78)	4.46 (3.89–4.92)	<0.0001
Hepatitis B antigen					
Negative	9999 (75.0)	6875 (71.6)	2407 (83.8)	717 (83.4)	
Positive	835 (6.3)	316 (3.3)	231 (8.0)	36 (4.2)	
Unknown	2756 (20.6)	2414 (25.1)	235 (8.2)	107 (12.4)	<0.0001
Hepatitis C antibodies					
Negative	9966 (74.7)	6767 (70.4)	2533 (88.2)	666 (77.4)	
Positive	835 (6.3)	633 (6.6)	103 (3.6)	99 (11.5)	
Unknown	2537 (19.0)	2205 (23.0)	237 (8.2)	95 (11.1)	<0.0001
At cART initiation					
	N = 8543	N = 6156	N = 1845	N = 542	
CD4 cell count [μL]	309 (246–405)	319 (252–419)	284 (229–361)	295 (235–394)	<0.0001
Plasma viral Load [log₁₀ copies/mL]	4.65 (3.95–5.14)	4.70 (4.00–5.17)	4.50 (3.80–5.00)	4.77 (4.19–5.12)	<0.0001
AIDS status	145 (1.7)	88 (1.4)	45 (2.4)	12 (2.2)	0.0082

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range).

^a Including French West Indies.

^b Including non-French West Indies.

^c Including Northern Africa, Asia, Oceania, Australia, North America, Central and South America, Middle East, Western Europe and Eastern Europe.

Abbreviations: FRA, French natives; SSA, sub-Saharan Africa; NFW, non-French West Indies; OTH, Other regions of the world; MSM, Men who have sex with men; IDU, Injecting drug user, cART, combination antiretroviral therapy;

doi:10.1371/journal.pone.0118492.t001

Table 2. First-line cART regimens started during follow-up, N = 8543.

	All individuals N = 8543	FRA N = 6156	SSA/NFW N = 1845	OTH N = 542	p
Initial cART					
≥2 NRTIs + PI/r	4192 (49.1)	2986 (48.5)	951 (51.6)	255 (47.1)	
≥2 NRTIs + NNRTI	2856 (33.4)	1995 (32.4)	657 (35.6)	204 (37.6)	
≥2 NRTIs + II	185 (2.2)	161 (2.6)	13 (0.7)	11 (2.0)	
≥3 NRTIs	585 (6.9)	436 (7.1)	106 (5.7)	43 (7.9)	
≥2 NRTIs + PI	360 (4.2)	284 (4.6)	63 (3.4)	13 (2.4)	
≥3 other drugs ^a	128 (1.5)	104 (1.7)	15 (0.8)	9 (1.7)	
<3 drugs ^b	237 (2.7)	190 (3.1)	40 (2.2)	7 (1.3)	<0.0001

Data are counts (proportions).

^a Mainly PI/r + II or PI/r + NNRTI or 2 PI/r.

^b Mainly PI/r monotherapy or 1 II + 1 PI/r or 1 PI/r + 1 NNRTI.

Abbreviations: FRA, French natives; SSA, sub-Saharan Africa; NFW, non-French West Indies; OTH, Other regions of the world; MSM, Men who have sex with men; cART, combination antiretroviral therapy; NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; NNRTI, Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; II, Integrase inhibitor; PI, Protease Inhibitor.

doi:10.1371/journal.pone.0118492.t002

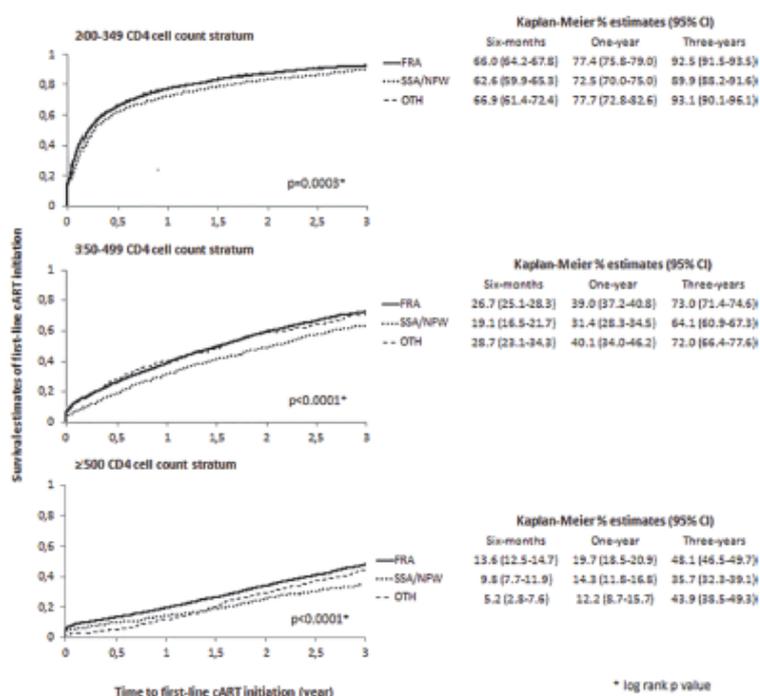


Fig 2. Kaplan-Meier survival estimates of first-line cART initiation by geographic origin and CD4 cell counts [μL] at enrolment. Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; SSA, sub-Saharan Africa; NFW, non-French West Indies; OTH, Other regions of the world.

doi:10.1371/journal.pone.0118492.g002

	Individuals	Events	Univariate HR [95% CI]	Multivariate HR [95% CI]	
200-349 cells/μL (n=4328)					
FRA - MSM	1247	1141	1	1	1
FRA - Non homosexual men	822	747	0.99 [0.90-1.08]	1.07 [0.98-1.18]	
FRA - Women	722	644	0.88 [0.80-0.97]	1.05 [0.95-1.16]	
SSA/NFW - Men	535	472	0.87 [0.78-0.97]	1.03 [0.92-1.15]	
SSA/NFW - Women	721	625	0.81 [0.74-0.90]	1.07 [0.96-1.18]	
OTH - Men	226	204	0.97 [0.83-1.12]	1.05 [0.90-1.22]	
OTH - Women	55	53	1.05 [0.80-1.38]	1.37 [1.03-1.81]	
350-499 cells/μL (n=3960)					
FRA - MSM	1491	1051	1	1	1
FRA - Non homosexual men	747	509	0.95 [0.85-1.05]	1.03 [0.93-1.15]	
FRA - Women	612	379	0.80 [0.71-0.90]	1.00 [0.87-1.13]	
SSA/NFW - Men	340	198	0.70 [0.60-0.82]	0.85 [0.72-0.99]	
SSA/NFW - Women	519	311	0.73 [0.65-0.83]	1.07 [0.94-1.22]	
OTH - Men	195	127	0.92 [0.76-1.10]	0.99 [0.82-1.20]	
OTH - Women	56	38	0.93 [0.67-1.30]	1.27 [0.92-1.76]	
≥ 500 cells/μL (n=5050)					
FRA - MSM	2320	1007	1	1	1
FRA - Non homosexual men	811	338	0.95 [0.84-1.08]	1.04 [0.92-1.18]	
FRA - Women	833	340	0.90 [0.79-1.02]	1.14 [0.99-1.29]	
SSA/NFW - Men	297	86	0.59 [0.47-0.73]	0.80 [0.62-0.98]	
SSA/NFW - Women	461	153	0.70 [0.59-0.84]	1.05 [0.88-1.25]	
OTH - Men	253	95	0.83 [0.68-1.03]	0.95 [0.77-1.17]	
OTH - Women	75	25	0.70 [0.47-1.03]	1.00 [0.67-1.49]	

Fig 3. Univariate and multivariate Hazard Ratios (HRs) for cART initiation according to geographic origin, gender and HIV transmission group in baseline CD4 cell count strata (Cox model). * HR adjusted for age at enrolment, enrolment period, region of care, pVL at enrolment, and hepatitis B antigen and hepatitis C antibody status; Abbreviations: cART, Combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; SSA, sub-Saharan Africa; NFW, non-French West Indies; OTH, Other regions of the world; MSM, Men who have sex with men.

doi:10.1371/journal.pone.0118492.g003

200-349 CD4 cell count stratum

When differences in cART initiation were analyzed by geographic origin, gender and HIV transmission group (Fig 3), FRA women and SSA/NFW men and women had a lower likelihood of cART initiation than FRA MSM in univariable analysis ($p = 0.0003$). After adjustment, the only significant difference was that OTH women were 37% (95%CI, 3–81) more likely than FRA MSM to start cART during the first three years of follow-up.

350-499 CD4 cell count stratum

Univariable analysis gave similar results in this stratum. In adjusted analyses, SSA/NFW men were 15% (95%CI, 1–28) less likely than FRA MSM to start cART during their first three years of follow-up. Median times to cART initiation were 71 weeks for FRA MSM and 113 weeks for SSA/NFW men; the respective 25th percentile times to cART initiation were 21 weeks and 38 weeks.

≥ 500 CD4 cell count stratum

In univariable analysis, SSA/NFW men and women were less likely than FRA MSM to start cART. In multivariable analysis the adjusted likelihood of cART initiation was 20% (95%CI, 2–38) lower in SSA/NFW men than in FRA MSM, while the difference was no longer significant between SSA/NFW women and FRA MSM. Interestingly, although the difference was not significant, FRA women were 14% (95%CI, -1–29) more likely than FRA MSM to start cART. Follow-up was too short to estimate median times to cART initiation. The 25th percentile times

to cART initiation were 68 weeks for FRA MSM and 109 weeks for SSA/NFW men. In all three CD4 cell count strata the results were unaffected when individuals originating from non-French West Indies were excluded from the SSA/NFW group or when competing risk methods were used (data not shown).

Discussion

The likelihood of cART initiation was 15% (95%CI, 1–28) lower among migrant men originating from sub-Saharan Africa or non-French West Indies than among MSM originating from France when the baseline CD4 cell count was 350–499/ μ L, and 20% (95%CI, 2–38) lower when the baseline CD4 cell count was \geq 500/ μ L. No difference between the other migrant groups versus MSM originating from France was observed in these two strata. In the subpopulation of patients with baseline CD4 cell counts of 200–349/ μ L, migrant women originating from other countries than sub-Saharan Africa or non-French West Indies had a higher adjusted Hazard Ratio for cART initiation than MSM originating from France.

The FHDH cohort, because of its very large size and extensive follow-up, gave us the opportunity to assess differences in the timing of cART initiation between migrants and non migrants with early-stage HIV infection in a high income country, according to their geographic origin, gender, HIV transmission group, and baseline CD4 cell count. In addition, in France, initial evaluation, first antiretroviral therapy initiation and annual examinations and antiretroviral renewals are required in an hospital context by physicians expert in HIV infection care [20]. Therefore, this hospital database is a very suitable way to study those differences in cART initiation. One potential limitation of this study could be difference in losses to follow-up between migrants and non migrants. After adjustment for age, the enrolment period, the region of care, pVL, hepatitis B antigen and hepatitis C antibody status, all migrant men whatever their geographic origin and FRA non homosexual men had a higher risk of being lost to follow-up than MSM originating from France in the CD4 cell count stratum 350–499/ μ L, and migrant men from other countries than sub-Saharan Africa/non-French West Indies had a higher risk of being lost to follow-up than MSM originating from France in the CD4 cell count stratum \geq 500/ μ L (data not shown). The higher rates of loss to follow-up among the two groups of migrant men could have led to overestimation of the frequency of cART initiation in these groups in the two highest CD4 cell count strata, and would thus have only diminished the observed difference in the time to cART initiation. Similar results were obtained when individuals who were excluded because their follow-up was too short to start treatment, if required by their clinical status, were included in multivariable models (data not shown). We also excluded pregnant women from the study, and it is possible that some missing data on pregnancy status led to an overestimation of the Hazard Ratio for first-line cART initiation among women. It is also conceivable that some women with high baseline CD4 cell counts were prescribed first-line cART when they expressed their intention to become pregnant. This might explain the higher relative hazard of cART initiation among women migrants from other countries than sub-Saharan Africa/non-French West Indies with baseline CD4 cell counts between 200 and 350/ μ L, and the lack of difference in the risk of cART initiation between women originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies and MSM from France in all three CD4 cell count strata, contrasting with the difference observed between migrant men from sub-Saharan Africa/non-French West Indies and MSM from France.

Despite multivariable analyses taking several potential confounding factors into account, residual confounders cannot be ruled out. Within each baseline CD4 stratum, counts were slightly lower in migrants than in MSM born in France, but the results were unaffected when multivariable analyses included baseline CD4 cell counts within each stratum (data not

shown). The proportion of individuals enrolled within six months of primary infection was higher among MSM from France (735 individuals, 14.5%) than among individuals originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies (38 individuals, 3.2%). This was particularly apparent in the ≥ 500 CD4 stratum, with respective proportions of 359/2320 (15.5%) and 13/297 (4.4%); cART was started in respectively 209/359 (3-year Kaplan-Meier probability: 63.8%; 95%CI, 58.9–68.8) and 9/13 (3-year KM probability: 71.2%; 95%CI, 46.5–95.8) of these individuals. When the models were also adjusted for inclusion during *versus* after the first six months of primary infection, similar results were obtained showing that primary infection was not the main driver of the observed difference (data not shown).

Previous studies of the comparative timing of treatment initiation considered either the overall HIV-infected population whatever the CD4 cell count [4] or the only individuals with a known date of seroconversion [21]. They showed no major differences in the timing of cART initiation between individuals originating from sub-Saharan Africa and non migrants after adjustment for the CD4 cell count at HIV diagnosis. We excluded individuals with CD4 cell count below 200/ μ L and/or a current or previous AIDS event at HIV diagnosis, as these individuals are likely to start cART rapidly in France, irrespective of their administrative status, financial resources and healthcare coverage. Indeed, antiretroviral therapy is provided free of charge in France for all individuals requiring urgent treatment, and for all other individuals able to demonstrate they have been living in France for more than 3 months [22]. Given the large proportion of patients presenting with low CD4 cell counts, excluding these patients from our analyses explains the difference observed between our results and results found by others [4].

One important finding in our study is the lower likelihood of cART initiation among men from sub-Saharan Africa/non-French West Indies who had high CD4 cell counts (above 350/ μ L) at FHDH enrolment, an observation probably reflecting the respect of treatment initiation guidelines [10,11] for all individuals with CD4 cell counts between 200 and 350/ μ L, regardless of their geographic origin, gender and HIV transmission group [23,24], whereas geographic origin may play a role in the decision to treat persons with higher counts. In France, in addition to later HIV screening [8,25,26] and later access to care [6], migrant men from sub-Saharan Africa and non-French West Indies also start cART later than MSM from France when diagnosed at an early stage of HIV infection, despite free universal healthcare. In the 350–499/ μ L CD4 cell count stratum, the median time to cART initiation was 71 weeks for MSM originating from France and 113 weeks for men originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies, and the respective 25th percentile times to cART initiation were 21 and 38 weeks. In the ≥ 500 / μ L CD4 cell count stratum, the 25th percentile times to cART initiation were 68 weeks for MSM originating from France and 109 weeks for men originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies. These times are longer than the three to four months needed to obtain healthcare coverage after entry into care.

Proportions of currently recommended cART (ie at least 2 NRTIs plus either a ritonavir-boosted PI, a NNRTI or an integrase inhibitor) were higher in migrants (87.6%) than in non migrants (83.5%) unlike in other study [4]. Investigational strategies are more often prescribed in people originating from France, and it is conceivable that MSM from France, more volunteer to HIV screening than migrants from sub-Saharan Africa and being more aware of HIV/AIDS care and treatments [26], may ask for newer antiretroviral combinations which could differ with the current recommended treatments [22].

The later cART initiation in male migrants originating from sub-Saharan Africa/non-French West Indies with relatively high CD4 cell counts requires further studies to determine the respective roles of patients and their physicians' decisions. It is possible, for instance, that physicians delay cART initiation because they anticipate poor adherence to treatment related

to socio-economic deprivation, with a risk of lower efficacy and selection of resistant viruses. Alternatively, migrants may hesitate to start treatment because of a lack of knowledge of HIV infection, misconceptions of the HIV transmission risks, or fear of stigmatization, due to socio-economic, cultural or language barriers [22]. A better understanding of the factors underlying the delayed cART initiation in these populations could help to design appropriate interventions, in the context of new French national guidelines recommending antiretroviral therapy for all HIV-infected individuals regardless of their CD4 cell count, and promoting “combined prevention” based on behavioral measures, testing strategies and antiretroviral therapy, i.e. treatment as prevention [11,28].

Supporting Information

S1 Appendix. Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort.
(DOC)

Acknowledgments

We thank all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV (FHDH).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LADM SA DC. Performed the experiments: LADM. Analyzed the data: LADM SA DC. Contributed reagents/materials/analysis tools: LADM. Wrote the paper: LADM SA DC. Has full access to all the data and takes the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: LADM. Statistical expertise: SA DC. Interpretation of the data: LADM RDS PDT SG OL JLM MAKJ JG DR AS JP AM SM DC SA. Drafted the article: LADM SA. Critical revision of the article for important intellectual content: LADM SA DC. Final approval of the article: LADM RDS PDT SG OL JLM MAKJ JG DR AS JP AM SM DC SA.

References

1. Bouvier G. Les descendants d'immigrés plus nombreux que les immigrés: une position originale en Europe. INSEE 2010. Available: http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ref/IMMFERA12_b_VE_posfra.pdf Accessed 2014 Apr 7.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R et al. New HIV and AIDS diagnoses—France, 2003–2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2014; 154–62. Available: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/9-10/2014_9-10_1.html Accessed 2014 Apr 7.
3. Lot F, Pillonel J, Pinget R, Cazein F, Bernillon P, Leclerc M, et al. AIDS indicative diseases, France, 2003–2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011; 454–458. Available: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7643 Accessed 2014 Apr 7.
4. Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren J, Pulido F, et al. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV med* 2012; 273–83.
5. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A d'Arminio, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the collaboration of observational HIV epidemiological research Europe study (COHERE). *PloS Med* 2013; 10: e1001510. doi: [10.1371/journal.pmed.1001510](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001510) PMID: [24137103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24137103/)
6. Montahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:197–203. doi: [10.1097/QAI.0b013e31829c7bfa](https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829c7bfa) PMID: [24047970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047970/)
7. Crawford T, Caldwell G, Bush HM, Browning S, Thornton A. Foreign born status and HIV/AIDS: a comparative analysis of HIV/AIDS characteristics among foreign and U.S. born individuals. *J Immigr Minor Health*. 2012; 14:82–8. doi: [10.1007/s10903-011-9455-8](https://doi.org/10.1007/s10903-011-9455-8) PMID: [21327966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21327966/)

8. Supervie V, Costagliola D. The Spectrum of Engagement in HIV Care in France: Strengths and Gaps. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, 2013. Abstract 1030
9. Haute Autorité de Santé (2009) Recommandations de Santé Publique: Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations. 2009. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf Accessed 2014 Apr 7.
10. Yéni P, le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences 2010. Available: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf Accessed 2014 Apr 7. doi: [10.1056/NEJMoa1404231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231) PMID: [25372085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372085/)
11. Morlat P, le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences 2013. Available: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf Accessed 2014 Apr 7. doi: [10.1056/NEJMoa1404231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231) PMID: [25372085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372085/)
12. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014.
13. Thierry X. International migrations in Europe: towards harmonization of statistics. *INED Populat Soc* 2008; 442:1–4. Available: http://www.ined.fr/fichier/telechargement/64980/telechargement_fichier_fr_publi_pdf1_442.pdf Accessed 2014 Apr 7.
14. Thompson MA, Aberg JV, Cahn P, Montaner JSG, Rizzardini G, Telement A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304:321–333. doi: [10.1001/jama.2010.1004](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1004) PMID: [20639566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639566/)
15. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 6.0. 2011. Available: <http://eacsociety.org/Portals/0/files/pdf/v6/20files/EACSGuidelines-v6.0-English.pdf> Accessed 2014 Apr 7.
16. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 7.0. 2014. Available: http://eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf Accessed 2014 Apr 7.
17. Yéni P, et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences 2006. Available: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_experts_2006.pdf Accessed 2014 Apr 7. doi: [10.1056/NEJMoa1404231](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231) PMID: [25372085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372085/)
18. Abgrall S, Del Giudice P, Melica G, Costagliola D, FHDH-ANRS CO4. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country: incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS* 2010; 24:763–771. doi: [10.1097/QAD.0b013e3283366747](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283366747) PMID: [20087155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20087155/)
19. Lert F, Aubrière C, d'Almeida Wilson K, Hamelin C, Dray-Spira R, et le groupe Vespa2. Social status and health conditions of persons living with HIV in French West Indies, French Guiana, and Reunion Island in 2011. First results of the ANRS-VESPA2 survey. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; 300–307. Available: http://www.invs.sante.fr/beh/2013/27/2013_26-27_3.html Accessed 2014 Apr 7.
20. Haute Autorité de Santé (2011) Liste des actes et prestations ALD 7. Infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). 2011. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_vih_finalweb.pdf Accessed 2014 May 23.
21. Jarrin I, Pantazis N, Gill MJ, Geskus R, Perez-Hoyos S, Meyer L, et al. Uptake of combination antiretroviral therapy and HIV disease progression according to geographical origin in seroconverters in Europe, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:111–118. doi: [10.1093/cid/cir814](https://doi.org/10.1093/cid/cir814) PMID: [22109944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22109944/)
22. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med* 2006; 7:520–529. PMID: [17105511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105511/)
23. Breton G, Lewden C, Spire B, Salmon D, Brun-Vézinet F, Duong M, et al. Characteristics and response to antiretroviral therapy of HIV-1 infected patients born in Africa and living in France. *HIV Med* 2007; 8:164–170.
24. Elford J, Ibrahim F, Bukutu C, Anderson J. Uptake of antiretroviral treatment among people living with HIV in London: ethnicity, gender and sexual orientation. *Sex Transm Infect* 2008; 84:176–178. doi: [10.1136/sti.2007.029249](https://doi.org/10.1136/sti.2007.029249) PMID: [18283091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283091/)
25. Berchet C, Jusot F. Etat de santé et recours aux soins des immigrés: une synthèse des travaux français. IRDES 2012. Report No.: 172. Available: http://www.clinique-transculturale.org/pdf/irdes_oes_172.pdf Accessed 2014 Apr 7.
26. Dray-Spira R, Wilson d'Almeida K, Aubrière C, Marcellin F, Spire B, Lert F, et al. Health status of people living with HIV followed at hospital in metropolitan France in 2011 and characteristics of those recently

- diagnosed. Results of the ANRS-VESPA2 Study. *Bull Epidemiol Heb d* 2013; 285–292. Available: http://www.invs.sante.fr/beh/2013/27/2013_26-27_1.html Accessed 2014 Apr 7.
27. McMahon T, Ward PR. HIV among immigrants living in high-income countries: a realist review of evidence to guide targeted approaches to behavioural HIV prevention. *Syst Rev* 2012; 1:56. doi: [10.1186/2046-4053-1-56](https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-56) PMID: [23168134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168134/)
 28. Department of STDS, AIDS and Viral Hepatitis. France adopts new national policy to test and treat HIV. 2013. Available: <http://www.aids.gov.br/en/noticia/2013/france-adopts-new-national-policy-test-and-treat-hiv> Accessed 2014 Apr 7.

CHAPITRE 4 : EVALUATION DE LA REPONSE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE APRES INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL EN FRANCE SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE, LE SEXE ET LE GROUPE DE TRANSMISSION DU VIH

J'ai comparé la réponse biologique et clinique (événements et décès définissant le SIDA ou non) au traitement ARV initié chez des personnes infectées par le VIH-1 et vivant en France, selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission. Les patients inclus dans la FHDH ayant initié un traitement ARV entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2012 ont été sélectionnés. Ainsi 7297 personnes étaient nées en France et 2449 étaient des migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises. Les caractéristiques à l'initiation du traitement ARV ont été comparées selon les deux groupes d'origine géographique. Une proportion plus importante de migrants que de non migrants a initié un traitement avec des CD4 <200/ μ L. Pour toutes les analyses, une variable combinant origine géographique, sexe et groupe de transmission a été créée (comme dans le travail précédent). Cette variable a été définie en 5 classes : HSH nés France, hommes non homosexuels nés en France, femmes nées en France, hommes migrants, femmes migrantes. Les probabilités et les risques relatifs d'avoir une charge virale indétectable (2 mesures consécutives d'ARN VIH < 50 copies/mL), de restaurer les CD4 (2 mesures consécutives de CD4 > 500/ μ L) et d'avoir un premier événement clinique (événement SIDA, événement non SIDA ou décès) après initiation du traitement ARV ont été évalués et comparés avec l'estimateur de Kaplan-Meier et le modèle de Cox, en tenant compte des perdus de vue comme risque compétitif dans les analyses cliniques. Pour chaque modèle de Cox, la réponse au traitement a été évaluée en comparant les différents groupes de patients de la variable combinant l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission aux HSH nés en France. Les modèles ont été ajustés sur les caractéristiques démographiques, immuno-virologiques et thérapeutiques à l'initiation des ARV, et sur le délai avant indétectabilité et/ou gain >50 CD4/ μ L dans les analyses immunologiques et cliniques (variables dépendantes du temps).

Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans la revue « AIDS » :

de Monteynard L-A, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, De Truchis P, Grabar S, Launay O, Meynard JL, Khuong-Josses MA, Rey D, Simon A, Mahamat A, Dray-Spira R, Costagliola D, and Abgrall S. **Influence of geographic origin, gender and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy (cART) in France.** AIDS 2016; 30: 2235-2246.

Après prise en compte des caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques à l'initiation du traitement, les hommes hétérosexuels, quelle que soit leur origine, ont une probabilité plus faible d'avoir une charge virale indétectable après initiation des ARV. Concernant la restauration immunitaire, ce sont les migrants, hommes et femmes, qui ont un risque plus faible de remonter leur niveau de CD4 après initiation des ARV. Enfin pour la réponse clinique, les hommes hétérosexuels, qu'ils soient migrants ou non, se distinguent de nouveau avec un risque plus élevé d'avoir un premier évènement définissant le SIDA, un évènement ne définissant pas le SIDA ou de décéder après initiation des ARV. Un rôle majeur du niveau de CD4, du statut clinique et de l'âge à l'initiation du traitement est observé sur la réponse au traitement. Ces différences pourraient également être influencées par des facteurs socio-économiques, des facteurs de risques comportementaux ou le mode de vie, pour lesquels nous n'avons pas d'information dans la FHDH.

Influence of geographic origin, sex, and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy in France

Laure-Amélie de Monteynard, Sophie Matheron, Jacques Gilquin, Juliette Pavie, Pierre de Truchis, Sophie Grabar, Odile Launay, Jean-Luc Meynard, Marie-Aude Khuong-Josses, David Rey, Anne Simon, Aba Mahamat, Rosemary Dray-Spira, Dominique Costagliola, Sophie Abgrall*, on behalf of the FHDH-ANRS CO4†

Background: More data are needed on the influence of geographic origin, sex, and the HIV transmission group on biological and clinical outcomes after first-line combined antiretroviral therapy (cART) initiation.

Methods: We studied antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults enrolled in the French Hospital Database on HIV cohort in France and who started cART between 2006 and 2011. The censoring date of the study was 31 December 2012. According to geographic origin [French natives (FRA) or sub-Saharan Africa/non-French West Indies (SSA/NFW)], sex, and HIV transmission group, we assessed 2-year Kaplan–Meier probabilities and adjusted hazard ratios (aHRs) for plasma viral load undetectability and CD4⁺ cell recovery, and 5-year cumulative incidences and aHRs for negative clinical outcomes (AIDS-defining event, serious non-AIDS events, or death).

Results: Of 9746 eligible individuals, 7297 (74.9%) were FRA and 2449 (25.1%) were sub-Saharan Africa/non-French West Indies migrants. More migrants (38.1%) than nonmigrants (27.5%) started cART with a CD4⁺ cell count less than 200/μl ($P < 0.0001$). By comparison with FRA MSM, nonhomosexual men, whatever their geographic origin, had lower aHRs for viral undetectability; all patient groups, particularly migrants, had lower aHRs for CD4⁺ cell recovery than FRA MSM; aHRs for negative clinical outcome (360 new AIDS-defining events, 1376 serious non-AIDS events, 38 deaths) were also higher in nonhomosexual men, regardless of geographic origin. Preexisting AIDS status, a lower CD4⁺ cell count and older age at cART initiation had the biggest impact on changes between the crude and aHRs of clinical outcomes.

Conclusion: Compared with FRA MSM, all migrants had a lower likelihood of CD4⁺ cell recovery, and nonhomosexual men had a higher likelihood of negative virological and clinical outcomes. Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2016, **30**:2235–2246

Keywords: biological outcome, clinical outcome, cohort study, combined antiretroviral therapy, HIV transmission group, migrant, sex

Correspondence to Laure-Amélie de Monteynard, Université Pierre et Marie Curie, INSERM U1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F75013 Paris, France.

Tel: +33 1 42 16 42 95; fax: +33 1 42 16 42 67; e-mail: laure.de-monteynard@ipl.esp.upmc.fr

*Authors affiliations are listed in the Acknowledgments.

†A complete list of contributors appears in the Acknowledgements section.

Received: 29 February 2016; revised: 14 June 2016; accepted: 23 June 2016.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001193

ISSN 0269-9370 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

2235

Introduction

Sustained viral suppression and immune recovery during combined antiretroviral therapy (cART) leads to a reduction in HIV-1-related morbidity and mortality [1,2]. However, by comparison with the general uninfected population, overall mortality on cART continues to be higher among some specific HIV groups [3–5]. Despite experiencing more AIDS-defining events during the first year of cART [6], migrants from sub-Saharan Africa (SSA) seem to have lower mortality than nonmigrants, mainly owing to lower non-AIDS mortality [7,8], although it is noteworthy that injecting drug users were overrepresented among nonmigrants [6–8].

Apart from the hypothesis of a healthy migrant effect, cohort studies have given conflicting results for immunovirological outcomes on cART. For example, poorer virological responses [9–11] and immunological responses [9,12] have been observed among SSA migrants than among nonmigrants in several European countries. In France, a cross-sectional study showed a higher risk of both immunovirological and clinical cART failure among heterosexual migrants (mainly from SSA) than among MSM [13], whereas another cohort study showed no differences between these two groups [14]. When considering sex, results are also conflicting, with better immunovirological responses [12,15] and clinical responses [15,16] on cART reported in women compared with men in some studies, but worse clinical outcomes in women [17] or no differences in other studies [9,18,19].

In a cohort of HIV-infected individuals followed in France from 2006 to 2012, we compared virological, immunological, and clinical outcomes after first-line cART initiation between HIV-1-infected migrants originating from SSA or non-French West Indies (NFW) and French natives (FRA), according to sex and the HIV transmission group. Because morbidity and mortality are increasingly attributed to non-AIDS events [20–22], the studied negative clinical outcomes included new AIDS-defining events and AIDS-related death, and also serious non-AIDS-defining events and AIDS-unrelated death.

Methods

Individuals

Created in 1989, the French Hospital Database on HIV (FHDH) is a large prospective cohort study of HIV-infected individuals receiving care in one of the 70 French participating hospitals [23]. We considered for this study all ART-naïve HIV-1-infected individuals aged at least 16 years and originating from FRA, SSA or NFW, enrolled in the FHDH cohort and who started cART

between 01 January 2006 and 31 December 2011. Individuals were excluded if their first cART regimen was prescribed for pregnancy. At treatment initiation, at least 1 year prior to the last database update, patients had to have at least one available CD4⁺ cell count and one plasma viral load (pVL) measurement obtained within the previous 6 months. Only individuals with at least one available CD4⁺ cell count and one pVL measurement following cART initiation were included in the study (Fig. 1).

Statistical analysis

Migrant status was based on the United Nations definition: 'anyone born and having lived outside France and now residing in France, whatever their nationality and the duration of stay in France' [24]. Regions of geographic origin were subdivided in two groups as follows: FRA, including the French West Indies, and SSA/NFW pooled on the basis of their similar proportion of undocumented migrants. Individuals from other countries were excluded because of the small numbers in each region (North Africa $n = 220$, America $n = 203$, Asia/Middle East $n = 108$, and Europe $n = 204$).

The χ^2 and Mann-Whitney U tests were used to compare demographic, immunovirological, and therapeutic characteristics at cART initiation, across the two regions of origin. To further explore differences related to geographic origin, sex, and HIV transmission group, a combined five-category variable was created: MSM originating from FRA (FRA MSM), nonhomosexual men originating from FRA, women originating from FRA, men originating from SSA/NFW, and women originating from SSA/NFW.

We studied the following endpoints after first-line cART initiation: time to undetectable pVL (date of the second of two consecutive values < 50 copies/ml); time to CD4⁺ cell recovery (date of the second of two consecutive values $> 500/\mu\text{l}$); time to a new AIDS-defining event or AIDS-related death [25]; time to a serious non-AIDS event (SNAE) or AIDS-unrelated death; and time to a new AIDS-defining event, SNAE, or death. As proposed by others [26,27], SNAE consisted of unscheduled overnight hospitalization or any of the following events: cardiovascular event (myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization), peripheral arterial disease, deep vein thrombosis or pulmonary embolism, end-stage renal disease (dialysis or renal transplantation), decompensated liver disease, complicated diabetes mellitus, severe bacterial, fungal, viral or parasitic infection, and non-AIDS-defining cancer. Any death not attributable to AIDS was considered to be an AIDS-unrelated death after verification that the recent medical history of the patient in the database – high CD4⁺ cell count, no cART interruption, no AIDS event in the previous year – did not support the hypothesis of an AIDS death.

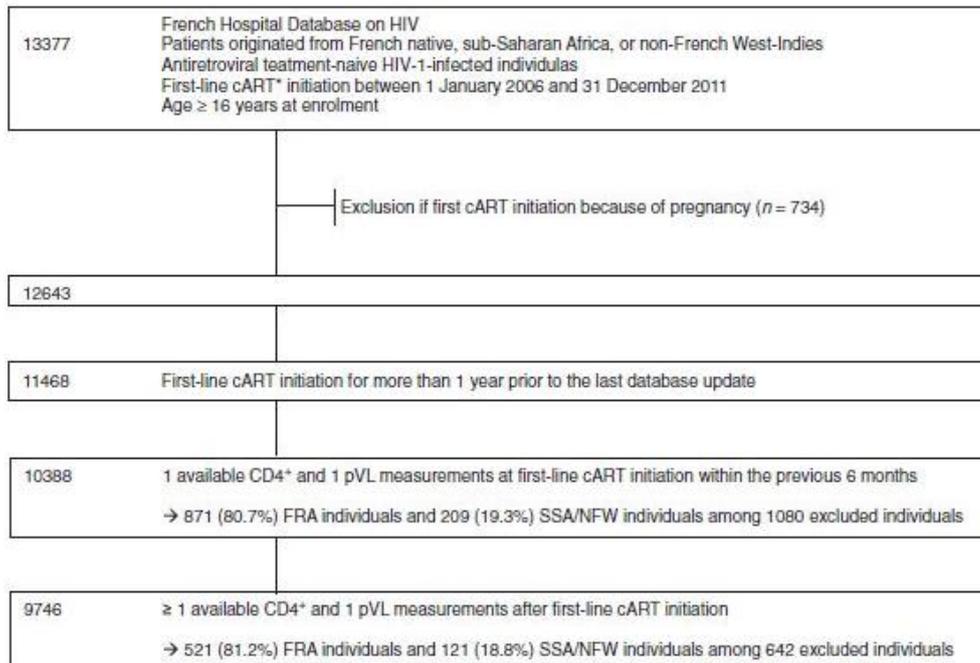


Fig. 1. Flow chart *cART regimens defined as at least three drugs or two drugs from among ritonavir-boosted protease inhibitor, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and integrase inhibitor, or ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy. cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; NFW, non-French West Indies; SSA, sub-Saharan Africa.

Cox proportional hazard models were used to identify differences in biological outcomes according to geographic origin, sex, and HIV transmission group. Patients who started cART with a CD4⁺ cell count at least 500/ μ l were excluded from the immunological analysis, the endpoint being the recovery of more than 500 CD4⁺ cells/ μ l. Cumulative incidence curves and regression analyses taking into account loss to follow-up as a competing risk, providing subdistribution hazard ratios (SHRs) [28], were used to identify differences in clinical outcomes according to geographic origin, sex, and HIV transmission group. Loss to follow-up was defined as an interval of more than 18 months between the last follow-up visit and the last database update. Individuals not experiencing the event were censored at the end of follow-up, 31 December 2012, or death in all analyses, 2 years after cART initiation for biological analyses, or 5 years after cART initiation for clinical analyses, whichever occurred first. A 2-year follow-up period after first-line cART initiation was chosen for biological outcomes, because of the 96-week follow-up period required for new drug marketing approval in Europe and the United States. Total 5 years of follow-up after first-line cART initiation was chosen for the clinical outcomes, because non-AIDS clinical events secondary to prolonged immunodeficiency, a low CD4⁺ cell nadir

or slow immune recovery on cART can occur late after virological success and immune recovery.

To evaluate the influence of geographic origin, sex, and HIV transmission group, multivariable models were adjusted for baseline variables: age, the calendar period of first-line cART initiation, the region of care, the CD4⁺ cell count (\log_2) and pVL (\log_{10}) at cART initiation as continuous variables, preexisting AIDS status, hepatitis B virus antigen and antihepatitis C virus antibody status, first-line cART initiation during the primary infection, time since HIV diagnosis, and the type of first-line cART for all analyses. Then, to assess if the observed differences between the demographic groups were explained by response to cART, we subsequently also adjusted for time-dependent pVL undetectability in immunological analyses, and time-dependent pVL undetectability and time-dependent CD4⁺ cell count increment of more than 50/ μ l after cART initiation in all clinical analyses. Regions of care were defined according to the epidemiology of HIV infection in France, and comprised the Paris area, southeast France (Provence-Alpes-Côte d'Azur), the French West Indies (Martinique, Guadeloupe, French Guyana), and other regions of metropolitan France plus Reunion Island [29]. The two periods of first-line cART initiation (2006–2007 and

2008–2011) were chosen according to the evolution of national and international cART guidelines [30–32]. Because it is better to impute missing data than to ignore them [33], we created five datasets in which missing data on variables relating to hepatitis B ($n=1949$, 20%) and C ($n=1881$, 19.3%) were imputed from the patient's other covariables. In these imputations, missing values were randomly sampled from their predicted distributions [34]. Analyses were run on each of the five datasets, including the imputed values, and the results were combined with Rubin's rules [34].

An intent-to-continue-treatment approach was used for all analyses, and we thus ignored subsequent treatment modifications, including treatment interruptions. We also did a sensitivity analysis using an alternative immunological outcome, namely recovery of at least 50 CD4⁺ cells/ μ l within 6 months after cART initiation and at least 100 CD4⁺ cells/ μ l within 1 year after cART initiation. We also used a different definition for loss to follow-up, consisting of all interruptions of follow-up lasting more than 18 months. All analyses were done with SAS v9.4 software (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA). A *P* value less than 0.05 was considered to denote statistical significance.

Results

Population

A total of 9746 individuals were included in the study, of whom 7297 (74.9%) were FRA and 2449 (25.1%) were from SSA/NFW (Table 1). In the latter group, 2186 individuals (89.3%) originated from SSA and 263 (10.7%) from NFW (mainly Haiti: 82.1%). The SSA and NFW migrants were similar with respect to the HIV transmission groups, CD4⁺ cell counts and pVL values at cART initiation, first-line cART initiation during the primary infection, and the category of cART. By comparison with NFW migrants, SSA migrants comprised more women and fewer individuals with preexisting AIDS status, and tended to start cART during the more recent period (data not shown). MSM composed 38.8% of the study population and most originated from FRA (98.3%). Fewer individuals from FRA ($n=2004$, 27.5%) than SSA/NFW migrants ($n=934$, 38.1%) initiated cART with a CD4⁺ cell count below 200/ μ l.

Virological response

Overall, the 2-year Kaplan–Meier probability of pVL undetectability after cART initiation was 83.2% [95% confidence interval (CI), 82.9–83.4]. The lowest estimated probabilities were for FRA nonhomosexual men and SSA/NFW men (Fig. 2a). Compared with FRA MSM, the hazard ratios for pVL undetectability were 0.84 (95% CI, 0.78–0.89) in FRA nonhomosexual men,

0.93 (95% CI, 0.87–0.99) in FRA women and 0.87 (95% CI, 0.80–0.94) in SSA/NFW men, after adjustment. No significant difference was observed between FRA MSM and SSA/NFW women. Compared with FRA MSM, all women, whatever their geographic origin, had no significant difference in time to viral undetectability [adjusted hazard ratio (aHR), 0.99 (95% CI, 0.93–1.05)], whereas all nonhomosexual men whatever their geographic origin had a significant lower likelihood of undetectability [aHR, 0.85 (95% CI, 0.80–0.90), $P < 0.0001$]. Results were similar when NFW individuals were excluded from the analyses (data not shown).

Immunological response

The immunological response was assessed in 8856 individuals with CD4⁺ cell counts less than 500/ μ l at cART initiation. Overall, the 2-year Kaplan–Meier probability of CD4⁺ cell recovery more than 500/ μ l after cART initiation was 40.0% (95% CI, 39.5–40.5), ranging from 28.2% (95% CI, 26.9–29.5) in SSA/NFW men to 50.9% (95% CI, 49.4–52.4) in FRA MSM (Fig. 2b). Crude hazard ratios for CD4⁺ cell recovery were lower in all groups compared with FRA MSM. After adjustment for characteristics at cART initiation, the likelihood of CD4⁺ cell recovery was lower in all groups than in FRA MSM, and was lowest in migrants [aHR, 0.65 (95% CI, 0.56–0.75) for SSA/NFW men and 0.72 (95% CI, 0.64–0.81) for SSA/NFW women; and aHR, 0.90 (95% CI, 0.82–0.99) for FRA nonhomosexual men and 0.88 (95% CI, 0.79–0.98) for FRA women]. Similar results were obtained when time-dependent pVL undetectability was added to the model, although likelihood of CD4⁺ cell recovery was no longer significant in SSA/NFW men and women compared with FRA MSM. Although the differences were smaller, the immunological results were similar when the endpoint was a gain of 50 CD4⁺ cells within 6 months after cART initiation or a gain of 100 CD4⁺ cells within 1 year after cART initiation (data not shown). Results were similar when NFW individuals were excluded from the analyses (data not shown).

Clinical outcomes

During the 5 years after cART initiation, 460 individuals experienced a new AIDS-defining event ($n=445$) or AIDS-related death ($n=15$), within the first 6 months in 313 cases. The estimated cumulative incidences of a new AIDS-defining event or AIDS-related death were highest in SSA/NFW men and FRA nonhomosexual men, intermediate in SSA/NFW women, and lowest in FRA women and FRA MSM (Fig. 3a).

During the 5 years after cART initiation, 1430 individuals experienced a SNAE ($n=1392$) or AIDS-unrelated death ($n=38$), within the first 6 months in 666 cases. The estimated cumulative incidences of SNAE or AIDS-unrelated death were highest in SSA/NFW men and FRA nonhomosexual men, and lowest in SSA/NFW women, FRA women and FRA MSM (Fig. 3b).

Table 1. Characteristics of the population at first-line cART initiation, according to geographic origin (France, 2006–2011, n = 9746).

	All individuals n = 9746	FRA* n = 7297	SSA/NFW** n = 2449	P
Sex and HIV transmission group				
MSM	3779 (38.8)	3716 (50.9)	63 (2.6)	
Heterosexual men	2334 (24.0)	1379 (18.9)	955 (39.0)	
Heterosexual women	2596 (26.6)	1347 (18.5)	1249 (51.0)	
Other ^a men	731 (7.5)	650 (8.9)	81 (3.3)	
Other ^a women	306 (3.1)	205 (2.8)	101 (4.1)	<0.0001
Age (years)	39.3 (32.7–46.7)	40.0 (33.2–47.3)	37.2 (31.5–45.0)	<0.0001
Period of cART initiation				
2006–2007	3657 (37.5)	2600 (35.6)	1057 (43.2)	
2008–2011	6089 (62.5)	4697 (64.4)	1392 (56.8)	<0.0001
Region of care				
Paris area	5310 (54.5)	3605 (49.4)	1705 (69.6)	
Southeast France	904 (9.3)	838 (11.5)	66 (2.7)	
Other/Reunion island	3067 (31.4)	2555 (35.0)	512 (20.9)	
French West Indies	465 (4.8)	299 (4.1)	166 (6.8)	<0.0001
CD4 ⁺ cell count (μl)	274 (171–367)	285 (186–380)	242 (131–326)	<0.0001
CD4 ⁺ cell count (n, %)				
<200	2938 (30.2)	2004 (27.5)	934 (38.1)	
≥200–349	4029 (41.3)	3009 (41.2)	1020 (41.7)	
≥350–499	1889 (19.4)	1522 (20.9)	367 (15.0)	
≥500	890 (9.1)	762 (10.4)	128 (5.2)	<0.0001
pVL (log ₁₀ copies/ml)	4.8 (4.2–5.2)	4.8 (4.2–5.3)	4.7 (4.0–5.2)	0.0005
AIDS status	1253 (12.9)	816 (11.2)	437 (17.8)	<0.0001
Hepatitis B antigen	462 (4.7)	263 (3.6)	199 (8.1)	<0.0001
Hepatitis C antibodies	559 (5.7)	481 (6.6)	77 (3.1)	<0.0001
Primary infection ^b	233 (2.4)	212 (2.9)	21 (0.9)	<0.0001
Time between HIV diagnosis and cART initiation (months)	14.5 (2.0–51.0)	17.3 (2.3–55.9)	6.5 (1.5–37.4)	<0.0001

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range).

*Including French West Indies.

**Including non-French West Indies.

^aIncluding injecting drug users, hemophiliacs, transfusion recipients and patients belonging to other or unknown transmission groups.

^b<6 months before cART initiation.

cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; NFW, non-French West Indies; pVL, plasma viral load; SSA, sub-Saharan Africa.

Regarding first events occurring during the 5 years after cART initiation, 360 patients had a new AIDS-defining event, 1376 patients had a SNAE, and 38 patients died (six AIDS-related and 32 AIDS-unrelated). The principal new AIDS-defining events and AIDS-related deaths involved tuberculosis in 66 cases (18.0%), Kaposi's sarcoma in 50 cases (13.7%), and non-Hodgkin's lymphoma in 41 cases (11.2%). The principal SNAE and AIDS-unrelated deaths were severe infections in 478 cases (33.9%; 304 bacterial and 143 viral), cardiovascular disease in 124 cases (8.8%), malignancy in 102 cases (7.2%), iatrogenic effects in 87 cases (6.3%), gastrointestinal disorders in 87 cases (6.2%), and psychiatric disorders in 78 cases (5.5%). The estimated cumulative incidences of a first event were highest in SSA/NFW men and FRA nonhomosexual men, and lowest in SSA/NFW women, FRA women and FRA MSM (Fig. 3c).

Figure 4 shows crude and adjusted SHRs (aSHRs) and 95% CIs for the different negative clinical outcomes according to geographic origin, sex, and HIV transmission group. In crude analyses, by comparison with FRA MSM, all the patient groups had a significantly higher risk of a new AIDS-defining event, SNAE, or death. After adjustment for characteristics at cART initiation (model 1), the risk of a new AIDS-defining

event, SNAE, or death was higher in FRA nonhomosexual men [aSHR, 1.18 (95% CI, 1.03–1.34)] and SSA/NFW men [1.18 (95% CI, 1.01–1.39)] than in FRA MSM. Compared with FRA MSM, all women, whatever their geographic origin, had no significant difference in risk of a new AIDS-defining event, SNAE, or death [aSHR, 1.12 (95% CI, 0.86–1.46)], whereas all nonhomosexual men, whatever their geographic origin, had a higher risk [aSHR, 1.37 (95% CI, 1.07–1.75), $P = 0.0301$].

Similar results were obtained when time-dependent pVL undetectability was added to the model, alone or together with time-dependent CD4⁺ cell recovery of more than 50 cells/μl. Sensitivity analyses taking into account loss to follow-up (defined as any >18-month interruption) gave similar results. Results were similar when NFW individuals were excluded from the analyses (data not shown).

To identify parameters influencing the most the SHR for a new AIDS-defining event, SNAE, or death, we constructed bivariable models, including the 'geographic origin, sex, and HIV transmission group' combined variable and each individual studied risk factor at cART initiation. The parameters which altered the crude SHR

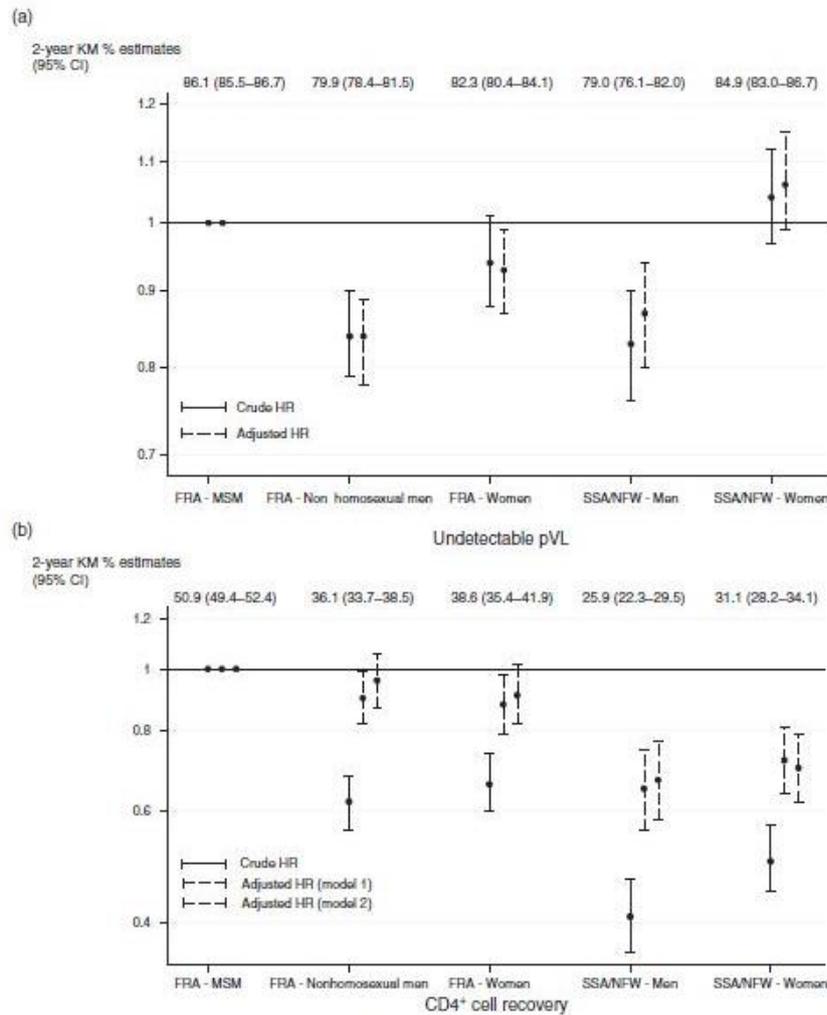


Fig. 2. Crude and adjusted hazard ratios for undetectable pVL ($n = 9746$) (a) and CD4⁺ cell recovery ($n = 8856$) (b) after first-line cART initiation, according to geographic origin, sex and HIV transmission group (Cox models, France, 2006–2012). Virological analysis (a): HR adjusted for characteristics at cART initiation immunological analysis (b): model 1: HR adjusted for characteristics at cART initiation. model 2: model 1 + undetectable pVL as a time-dependent variable. cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; HR, hazard ratio; NFW, non-French West Indies; pVL, plasma viral load; SSA, sub-Saharan Africa.

by at least 5% were then gradually included in a model, along with the combined variable, and the step was repeated until no significant modification of the SHR was noted. Preexisting AIDS status, older age, and a lower CD4⁺ cell count at cART initiation had the biggest impact on the change between the crude and aSHRs of overall negative clinical outcome, the model including only these variables giving nearly the same SHRs for a

new AIDS-defining event, SNAE, or death as the complete models (data not shown).

Discussion

Our results suggest that not all HIV-infected risk groups in France reap the same long-term benefits from cART.

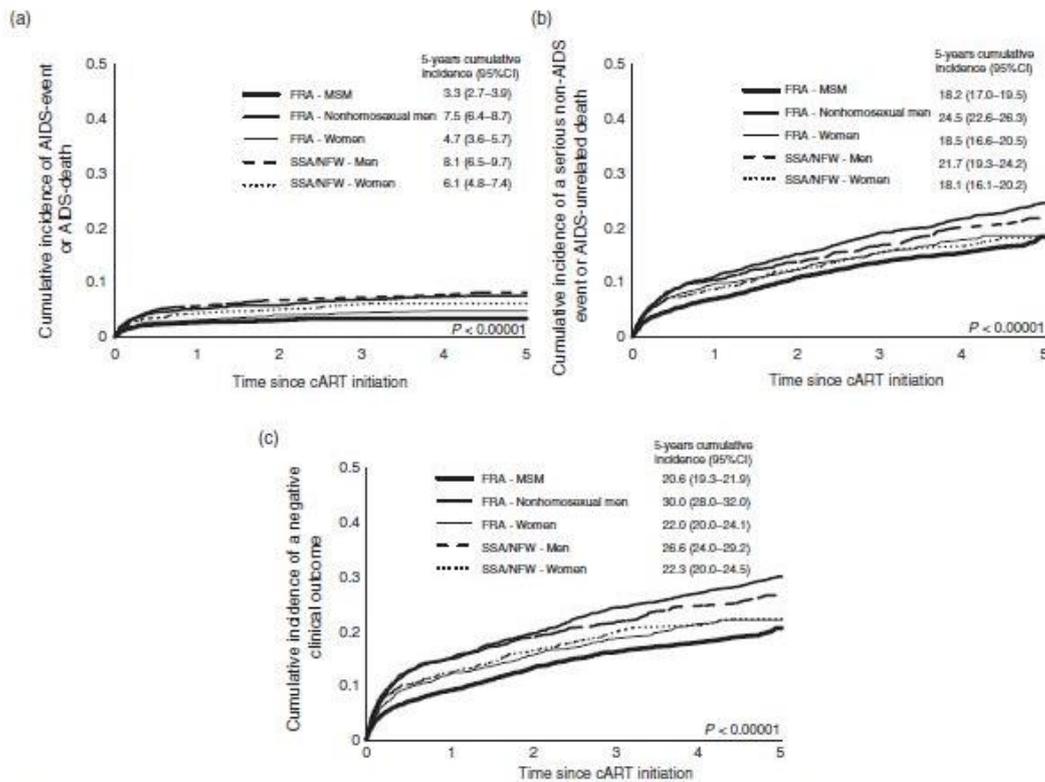


Fig. 3. Cumulative incidence of a new AIDS-defining event or AIDS-related death (a), a serious non-AIDS event or AIDS-unrelated death (b) and a new AIDS-defining event, serious non-AIDS event or death (c) after first-line cART initiation, according to origin, sex, and HIV transmission group (France, 2006–2012, $n = 9746$). cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; NFW, non-French West Indies; SSA, sub-Saharan Africa.

After first-line cART initiation, the likelihood of pVL undetectability was significantly lower in nonhomosexual men, whatever their geographic origin, than FRA MSM, and slightly lower in FRA women. No difference was observed between SSA/NFW women and FRA MSM. In patients with CD4⁺ cell counts below 500/ μ l at cART initiation, the likelihood of CD4⁺ cell recovery was slightly lower in nonmigrants, and 25–36% lower in migrants from SSA/NFW than in FRA MSM. The likelihood of a new AIDS-defining event, SNAE, or death was significantly higher in nonhomosexual men, whatever their geographic origin, than in FRA MSM, after accounting for viral suppression and CD4⁺ cell recovery.

A number of limitations to this study must be considered. First, no data on treatment adherence are available in the FHDH database. Moreover, we used an intent-to-continue-treatment approach, and cART interruption was not therefore taken into account in the models. However, loss to follow-up before the last database update

and all follow-up interruption for more than 18 months (during the follow-up or before the last database update), which are both generally associated with poorer adherence, concerned 11.1 and 14.1% of the patients, respectively, and did not affect the results when they were added or removed to the clinical outcome models as a competing risk (data not shown). Similarly, socio-economic factors and lifestyle factors, which could explain some differences between migrants and nonmigrants, and between men and women, are not recorded in the FHDH database, except data about alcohol and smoking which are only partly collected in the database since 2005. However, individuals originating from SSA/Haiti have a lower prevalence of smoking and alcohol consumption than nonmigrant individuals [35,36] and, if obesity is highly prevalent in migrant women from SSA/Haiti, men from SSA/Haiti have same rates of obesity than FRA men [35,37]. These lifestyles factors cannot explain alone the outcome differences between the different groups. Despite the censoring date for the study was relatively old, that is, 31 December 2012, universal

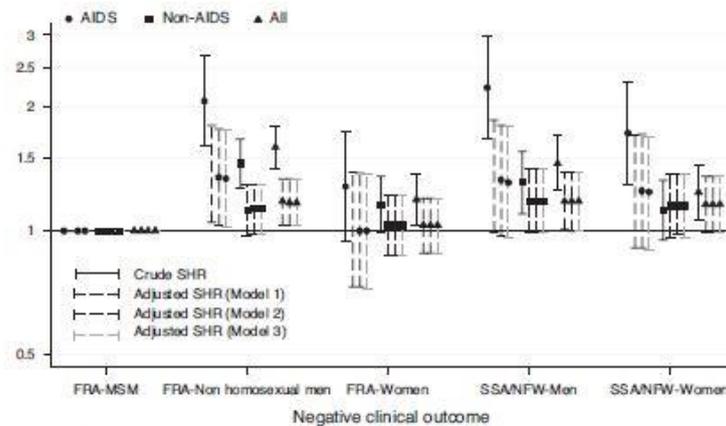


Fig. 4. Crude and adjusted subhazard ratios for clinical outcomes after first-line cART initiation, according to geographic origin, sex, and HIV transmission group, in univariable and multivariable competing-risk regression analyses (France, 2006–2012, $n = 9746$). AIDS: new AIDS-defining event or AIDS-related death. Non-AIDS: serious non-AIDS event or AIDS-unrelated death. All: new AIDS-defining event, serious non-AIDS event, or death. Model 1: HR adjusted for characteristics at cART initiation. Model 2: model 1 + undetectable pVL as a time-dependent variable. Model 3: model 2 + CD4⁺ cell recovery at least 50/ μ l as a time-dependent variable. cART, combination antiretroviral therapy; FRA, French natives; NFW, non-French West-Indies; SHR, subhazard ratio; SSA, sub-Saharan Africa.

treatment is recommended since the end of 2013 in France and new ART such as integrase inhibitors have been used only recently in France in naïve individuals. It is thus unlikely that the short available follow-up for the study after these changes would change the results. The main strength of the study is its large size and lengthy follow-up, which allowed us to assess meaningful clinical outcomes, including SNAEs in different subgroups.

After cART initiation, the likelihood of pVL undetectability was significantly lower in nonhomosexual men, whatever their geographic origin, and slightly lower in FRA women, than in FRA MSM. Previous studies showing similar virological responses to cART in heterosexual men and women, and poorer responses in these two groups than MSM, did not distinguish between migrants and nonmigrants [38–41]. Other studies have suggested that single male and female migrants and nonmigrant heterosexual men have lower probabilities of pVL undetectability than MSM on cART [11]. Although both male and female SSA migrants resident in France have more adverse living conditions than FRA MSM [42], migrant women had similar virological responses to FRA MSM, suggesting that socioeconomic conditions are not the sole explanation. It is possible that the need to care for children and/or the desire of pregnancy in the future in migrant women give motivation to a better adherence to cART despite lower socioeconomic conditions.

We found that likelihood of CD4⁺ cell recovery was lower in SSA/NFW migrants than in FRA MSM, and

also slower than in FRA nonhomosexual men and FRA women (data not shown). These differences may have been because of lower baseline CD4⁺ cell counts and more frequent preexisting AIDS status in migrants incompletely controlled by adjustment on baseline values [6,9,29]. One other hypothesis could be that the intestinal microbiota, a major cause of chronic activation and impaired immune recovery on cART, differs between migrants and nonmigrants [43,44].

About two-thirds of all AIDS-defining events and AIDS-related deaths but only 47% of SNAEs and AIDS-unrelated deaths occurred within the first 6 months after cART initiation. Few deaths occurred but severe morbidity was frequent, mainly driven by SNAEs (particularly infections), which were more frequent than AIDS-defining events throughout the study period, as also observed in a study in which 90% of patients were on treatment in the period 2000–2008 [22] or among patients included in the Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) study with a median baseline CD4⁺ cell count of 651/ μ l [26]. Older age, a lower CD4⁺ cell count and preexisting AIDS status at cART initiation had the biggest impact between the crude and aSHRs for overall negative clinical outcome. This emphasizes the need for early HIV diagnosis and immediate treatment [26]. Although CD4⁺ cell recovery was influenced by migration status but not by sex, nonhomosexual men, whatever their geographic origin, had a higher risk of a new AIDS-defining event, SNAE, or death than FRA MSM, whereas there were no significant differences between FRA or SSA/NFW migrant women and FRA

MSM. In Western European countries, HIV-infected women have a higher life expectancy than HIV-infected men with same AIDS-related mortality but lower non-AIDS mortality rates [22,45,46]. However, when considering morbidity, women seem to have same rates of AIDS and non-AIDS morbidity than men [22] although no article assessed differences according to HIV transmission group and geographic origin. The France Recherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites -VIII: Enquête sur les personnes atteintes (ANRS -VESPA), a national cross-sectional study conducted in 2011 on a random stratified sample of individuals living with HIV in France, highlighted different socioeconomic patterns within the different HIV key populations: MSM had the best socioeconomic status, whereas intravenous drug users and migrants had the worst status [42]. Among heterosexual migrants and nonmigrants, women had slightly worse socioeconomic conditions than men and were more likely to live alone with children [42,47]. Apart from socioeconomic determinants and the baseline CD4⁺ cell count, factors such as lifestyle are probably important in explaining differences in clinical outcome [48].

Migrants from SSA/NFW initiated cART at lower CD4⁺ cell counts and had the lowest likelihood of CD4⁺ cell recovery compared with FRA MSM, but only being a nonhomosexual man (not geographic origin) had a negative impact on pVL undetectability and clinical outcome compared with FRA MSM. Better knowledge of socioeconomic and lifestyle factors influencing access to care, and implementation of current guidelines recommending early screening for HIV and routine immediate treatment, should help to reduce the differences in treatment response between different groups of patients.

Acknowledgments

We thank all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV (FHDH).

Conceived and designed the experiments: L.A.D.M., D.C., and S.A. Performed the experiments: L.A.D.M. Analyzed the data: L.A.D.M., D.C., and S.A. Contributed reagents/materials/analysis tools: L.A.D.M. Wrote the study: L.A.D.M., D.C., and S.A. Has full access to all the data and takes the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: L.A.D.M. Statistical expertise: D.C. and S.A. Interpretation of the data: L.A.D.M., S.M., J.G., J.P., P.D.T., S.G., O.L., J.L.M., M.A.K.J., D.R., A.S., A.M., R.D.S., D.C., and S.A. Drafted the article: L.A.D.M. and S.A. Critical revision of the article for important intellectual content: L.A.D.M., D.C., and S.A. Final approval of the article: L.A.D.M.,

S.M., J.G., J.P., P.D.T., S.G., O.L., J.L.M., M.A.K.J., D.R., A.S., A.M., R.D.S., D.C., and S.A.

Financial support and sponsorship: The FHDH is supported by the ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites), INSERM, and the French Ministry of Health. L.A.D.M. is supported by a doctoral contract from Sorbonne Universités UPMC Paris Univ 06.

The Migrants Working Group of the FHDH-ANRS CO4: L.A.D.M. – Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France; S.M. – Sorbonne Paris cité, Université Paris Diderot, UMR 1137, Paris, France, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; J.G. – AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Unité d'immunoinfectiologie, Paris, France; J.P. – AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'immunologie clinique, Paris, France; P.D.T. – AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile de France-Ouest, Hôpital Raymond-Poincaré, Département de Médecine Aigüe Spécialisée, F-92380, Garches, France; S.G. – Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, Paris, France, AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de Biostatistique et Epidémiologie, Paris, France; O.L. – Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, Paris, France, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France; J.L.M. – AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; M.A.K.J. – Centre Hospitalier Saint-Denis, Hôpital Delafontaine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Saint-Denis, France; D.R. – Hôpitaux Universitaire Strasbourg, Centre de Soins de l'Infection par le VIH, F-67091, Strasbourg, France; A.S. – AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de médecine interne, Paris, France; A.M. – Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France; R.D.S. – Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France; D.C. – Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France; S.A. – Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France (Present affiliation: Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP INSERM U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France), AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Médecine interne/Immunologie clinique, F-92140, Clamart, France;

Members of the FHDH-ANRS CO4 are listed at http://www.ccd.e.fr/main.php?main_file=f-1171464013-677.html

Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4.

Scientific committee: S Abgrall, F Barin, E Billaud, F Boué, L Boyer, A Cabié, F Caby, A Canestri, D Costagliola, L Cotte, P De Truchis, X Duval, C Duvivier, P Enel, H Fischer, J Gasnault, C Gaud, J Gilquin, S Grabar, MA Khuong, O Launay, A Mahamat, M Mary-Krause, S Matheron, G Melica-Gregoire, H Melliez, JL Meynard, J Pavie, L Pimoth, I Poizot-Martin, C Pradier, J Reynes, E Rouveix, A Simon, P Tattevin, H Tissot-Dupont, JP Viard.

COREVIH coordinating center: French Ministry of Health (G Astier, D Martin, I Prade), Technical Hospitalization Information Agency, ATIH (N Jacquemet).

Statistical analysis center: UMRS 1136 INSERM et UPMC (D Costagliola, *Principal investigator*, S Abgrall, S Grabar, M Guiguet, S Lang, L Lièvre, M Mary-Krause, H Selinger-Leneman), INSERM-Transfert (JM Lacombe, V Potard).

COREVIH: Paris area: *Corevih Ile de France Centre* (GH Pitié-Salpêtrière: O Benveniste, A Simon, G Breton, C Lupin, E Bourzam; Hôpital Saint-Antoine: PM Girard, L Fonquernie, N Valin, B Lefebvre, M Sebire; Hôpital Tenon: G Pialoux, MG Lebrette, P Thibaut, A Adda, M Hamidi, J Cadranet, A Lavolé, A Parrot), *Corevih Ile de France Est* (Hôpital Saint-Louis: E Oksenhendler, L Gerard, JM Molina, W Rozenbaum, B Denis, N De Castro, C Lascoux; GH Lariboisière-Fernand Widal: JF Bergmann, V Delcey, A Lopes, P Sellier, M Parrinello; Hôpital Avicenne: O Bouchaud, N Vignier, F Méchai, S Makhloufi, P Honoré; Hôpital Jean Verdier), *Corevih Ile de France Nord* (Hôpital Bichat-Claude Bernard: Y Yazdanpanah, S Matheron, S Lariven, V Joly, C Rioux; Hôpital Delafontaine: MA Khuong-Josses, M Poupard, B Taverne), *Corevih Ile de France Ouest* (Hôpital Ambroise-Paré: E Roveix, S Greffe, C Dupont, A Freire Maresca, E Reimann; Hôpital Louis Mourier: M Bloch, F Meier, E Mortier, F Zeng, B Montoya; Hôpital Raymond Poincaré: C Perronne P de Truchis, D Mathez, D Marigot-Outtandy, H Berthé; CH André Mignot - Le Chesnay: A GrederBelan, A Therby, C Godin Collet, S Marque Juillet, M Ruquet, S Roussin-Bretagne, P Colardelle; Hôpital Foch - Suresnes: JE Kahn, D Zucman, C Majerholc, E Fourn, D Bornarel; Hôpital Victor Dupouy - Argenteuil: L Sutton, V Masse, P Genet, B Wifaq, J Gerbe; Hôpital Max Fourestier - Nanterre: V Daneluzzi, J Gerbe; CHI de Meulan les Mureaux: T Akpan, M Marcou; CH F Quesnay - Mantes La Jolie: F Granier, JJ Laurichesse, V Perrome; CHI de

Poissy: C Veyssier-Belot, H Mason; CHI de St-Germain-en-Laye: Y Welker, P Brazille), *Corevih Ile de France Sud* (Hôpital Européen Georges Pompidou: L Weiss, J Pavie, M Lucas, C Jung, M Ptak; GH Tarnier-Cochin: D Salmon, C Le Jeune, O Launay, P Guet, MP Pietri, E Pannier Metzger, V Marcou, P Loulergue, N Dupin, JP Morini, J Deleuze, P Gerhardt, J Chanal; HôtelDieu: JP Viard, J Ghosn, P Gazalet, A Cros, A Maignan; Hôpital Antoine Bécclère: F Boué, S Abgrall, V Chambrin, I Kansau, M Raho-Moussa; Hôpital de Bicêtre: D Vittecoq, O Derradji, C Bolliot, C Goujard, E Teicher, J Gasnault, M Mole, K Bourdic; Hôpital Henri Mondor: JD Lelievre, G Melica, M Saidani, C Chesnall, C Dumont; Hôpital Necker: C Duvivier, O Lortholary, C Rouzard, F Touam, K Benhadj; CMIP Pasteur: PH Consigny, P Bossi, A Gergely, G Cessot, F Durand).

Outside Paris area: *Corevih Alsace* (CHU de Strasbourg: D Rey, M Partisani, C Cheneau, ML Batard, P Fischer; CH de Mulhouse: G Beck-Wirth, C Michel, M Benomar), *Corevih de l'Arc Alpin* (CHU de Grenoble: P Leclercq, M Blanc, P Morand, O Epaulard, A Signori-Schmuck), *Corevih Auvergne-Loire* (CHU de Clermont-Ferrand: H Laurichesse, C Jacomet, M Vidal, D Coban, S Casanova; CHU de Saint-Etienne: A Fresard, C Guglielminotti, E Botelho-Nevers, A Brunon-Gagneux, V Ronat); *Corevih Basse-Normandie* (CHU de Caen: R Verdon, S Dargère, E Haustraete, P Fêret, P Goubin), *Corevih Bourgogne* (CHU de Dijon: P Chavanet, A Fillion, L Piroth, D Croisier, S Gohier), *Corevih Bretagne* (CHU de Rennes: C Arvieux, F Souala, JM Chaplain, M Ratajczak, J Rohan), *Corevih Centre et Poitou Charentes* (CHRU de Tours), *Corevih Franche-Comté* (CHRU de Besançon: C Chirouze, L Hustache-Mathieu, JF Faucher, A Proust, N Magy-Bertrand, H Gil, N Méaux-Ruault; CH de Belfort: JP Faller, O Ruyer, V Gendrin, L Toko); *Corevih Haute-Normandie* (CHU de Rouen), *Corevih Languedoc-Roussillon* (CHU de Montpellier; CHU de Nîmes: A Sotto, I Rouanet, JM Mauboussin, R Doncesco, G Jacques), *Corevih Lorraine Campagne-Ardennes* (Nancy Hôpital de Brabois: T May, C Rabaud, M Andre, M Delestan, MP Bouillon; CHU de Reims: F Bani-Sadr, C Rouger, JL Berger, Y Nguyen), *Corevih de Midi-Pyrénées Limousin* (Toulouse CHU Purpan: B Marchou, P Delobel, G Martin Blondel, L Cuzin, N Biezunski, L Alric, D Bonnet, M Guivarch, A Palacin, V Payssan), *Corevih Nord-Pas de Calais* (CH de Tourcoing: H Melliez, F Ajana, A Meybeck, N Viget), *Corevih PACA Est* (Nice Hôpital Archet 1: C Pradier, P Pugliese, PM Roger, E Rosenthal, J Durant, E Cua, A Naqvi, I Perbost, K Rizzo; CH Antibes-Juan les Pins: D Quinsat; CHI de Fréjus/St Raphaël: P Del Giudice; CH de Grasse: PY Dides), *Corevih PACA Ouest* (Marseille Hôpital de la Conception: P Enel, R Sambuc, MS Antolini-Bouvenot, P Druart, L Meddeb, I Ravaux, A Menard, C Tomei, C Dhiver, H Tissot-Dupont; Marseille Hôpital Nord: J Moreau, S Mokhtari, MJ Soavi, V Thomas; Marseille Hôpital Sainte-Marguerite: I Poizot-Martin, S Bregigeon, O

Faucher, V Obry-Roguet, AS Rideng, N Petit; Marseille Centre pénitentiaire des Baumettes: C Bartoli, JM Ruiz, D Blanc; CH d'Aix-En-Provence: T Allegre, M Sordage, JM Riou, C Faudon; CH d'Avignon: B Slama, H Zerazhi, O Boulat, S Chebrek, M Beyme; CH de Digne Les Bains: P Granet Brunello; CH de Gap: L Pellissier, D Bonnabel; CH de Martigues: R Cohen Valensi, B Mouchet, G Mboundou; CHI de Toulon: A Lafeuillade, E Hope-Rapp, G Hittinger, G Philip, V Lambry), *Corevih Pays de la Loire* (CHU de Nantes: F Raffi, C Allavena, E Billaud, N Hall, V Reliquet), *Corevih de la Vallée du Rhône* (Lyon Hôpital de la Croix-Rousse: C Chidiac, L Cotte, T Ferry, T Perpoint, P Mialhes; Lyon Hôpital Edouard Herriot: A Boibieux, JM Livrozet, D Makhoulouf, F Brunel, P Chiarello).

Overseas: *Corevih Guadeloupe* (CHU de Pointe-à-Pitre: B Hoen, I Lamaury, I Fabre, K Samar, E Duvallon; CH Saint-Martin: C Clavel, S Stegmann, V Walter), *Corevih Guyane* (CH de Cayenne: M Nacher, L Adriouch, F Huber, V Vantielke, P Couppié), *Corevih Martinique* (CHU de Fort-de-France: A Cabié, S Abel, S Pierre-François), *Corevih de La Réunion* (CHU Félix Guyon: C Gaud, C Ricaud, R Rodet, G Wartel, C Sautron; GH Sud Réunion: P Poubeau, G Borgherini, G Camuset).

Conflicts of interest

All authors declare no conflict of interest, although several members of the group have, at some stage in the past, received funding from a variety of pharmaceutical companies for research, travel grants, speaking engagements, or consultancy fees.

References

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; **372**:293–299.
- Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, *et al.*, The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; **22**:2143–2153.
- Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egúés N, Iribarri F, Floristan Y, Solaboneta J, *et al.* Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health* 2011; **11**:300.
- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 > 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; **41**:433–445.
- Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, *et al.* Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013; **27**:973–979.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Higher rates of AIDS during the first year of antiretroviral therapy among migrants: the importance of tuberculosis. *AIDS* 2013; **27**:1321–1329.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on antiretroviral therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:1800–1809.
- Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord. Mortality in migrants living with HIV in western Europe (1997–2013): a collaborative cohort study. *Lancet HIV* 2015; **2**:e540–e549.
- Monge S, Alejos B, Drona F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, *et al.* Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med* 2012; **14**:273–283.
- Stehelin C, Keiser O, Calmy A, Weber R, Elzi L, Cavassini M, *et al.* Longer term clinical and virological outcome of sub-Saharan African participants on antiretroviral treatment in the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **59**:79–85.
- Keiser O, Spycher B, Rauch A, *et al.* Outcomes of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study: latent class analysis. *AIDS Behav* 2012; **16**:245–255.
- Kesselring AM, Gras L, Wit FW, Calmy A, Cavassini M, Glass TR, *et al.* Immune restoration and onset of new AIDS-defining events with combination antiretroviral therapy in HIV type-1-infected immigrants in the Netherlands. *Antivir Ther* 2010; **15**:871–879.
- Dray-Spira R, Spire B, Heard I, Lert F, VESPA Study Group. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS* 2007; **21** (Suppl 1):S5–S12.
- Breton G, Lewden C, Spire B, Salmon D, Brun-Vézinet F, Duong M, *et al.*, APROCO COPILOTE ANRS CO8 Study Group. Characteristics and response to antiretroviral therapy of HIV-1 infected patients born in Africa and living in France. *HIV Med* 2007; **8**:164–170.
- Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 2007; **21**:835–843.
- Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga R, *et al.* Gender differences in HIV progression to AIDS and Death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol* 2008; **168**:532–540.
- Meditz AL, MaWhinney S, Allshouse A, Feser W, Markowitz M, Little S, *et al.* Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2011; **203**:442–451.
- Pérez-Molina JA, Mora Rillo M, Suárez-Lozano I, Casado-Osorío JL, TeiraCobo R, Rivas González P, *et al.* Response to combined antiretroviral therapy according to gender and origin in a cohort of naïve HIV-infected patients: GESIDA-5808 study. *HIV Clin Trials* 2012; **13**:131–141.
- Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Johansen IS, Katzenstein TL, Pedersen G, *et al.* Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; **12**:293.
- 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**:1181–1191.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; **53**:1120–1126.
- Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, *et al.* AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000–2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis* 2014; **14**:278.
- Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, *et al.* Cohort Profile: French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; **43**:1425–1436.
- Thieny X. International migrations in Europe: towards harmonization of statistics. *INED Populat Soc* 2008; **44**:2:1–4.

25. Castro KC, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 1993; 17:802–810.
26. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795–807.
27. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808–822.
28. Klein JP, Andersen PK. Regression modeling of competing risks data based on pseudovalue of the cumulative incidence function. *Biometrics* 2005; 61:223–229.
29. Abgrall S, Del Giudice P, Melica G, Costagliola D, FHDH-ANRS CO4. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country: incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS* 2010; 24:763–771.
30. Yéni P, et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences. 2006. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_experts_2006.pdf. [Accessed 24 May 2016]
31. Yéni P, et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences. 2010. Available at: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf. [Accessed 24 May 2016]
32. Thompson MA, Aberg JV, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Teleni A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304:321–333.
33. Janssen KJ, Donders AR, Harrell FE, Vergouwe Y, Chen Q, Grobbee DE, et al. Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol* 2010; 63:721–727.
34. Rubin D. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1987.
35. Agyemang C, Addo J, Bhopal R, Aikins A de G, Stronks K. Cardiovascular disease, diabetes and established risk factors among populations of sub-Saharan African descent in Europe: a literature review. *Glob Health* 2009; 5:7.
36. Morlat P, et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences. 2013. Available http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf. [Accessed 24 May 2016]
37. Pourcher C, Costagliola D, Martinez V. Obesity in HIV-infected patients in France: prevalence and surgical treatment options. *J Visc Surg* 2015; 152:33–37.
38. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:475–482.
39. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:452–461.
40. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med* 2006; 7:520–529.
41. Saunders P, Goodman A, Smith C, Marshall N, O'Connor JL, Lampe FC, et al. Does gender or mode of HIV acquisition affect virological response to modern antiretroviral therapy (ART)? *HIV Med* 2016; 17:18–27.
42. Lert F, Annequin M, Tron Let al, et le groupe Vespa2. Situation socioéconomique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS Vespa2. *Bull Epidemiol Hebd*. 26–27. 2013. pp. 293–299. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2013/27/2013_26-27_2.html. [Accessed 24 May 2016]
43. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med* 2015; 17:89–105.
44. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:327–339.
45. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 287–297.
46. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in overall and cause-specific mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Europe, Canada and the US. *Antivir Ther* 2015; 20:21–28.
47. Marsicano E, Dray-Spira R, Lert F, Aubrière C, Spire B, Hamelin C. Multiple discriminations experienced by people living with HIV in France: results from the ANRS-Vespa2 study. *AIDS Care* 2014; 26 (Suppl 1):S97–S106.
48. Obel N. Show me your neighbours and I will tell you how you are. *AIDS* 2015; 29:239–240.

CHAPITRE 5 : MORBIDITE ET MORTALITE CLASSANTES ET NON CLASSANTES SUIVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ LES PERSONNES HETEROSEXUELLES HOMMES OU FEMMES EN FRANCE, SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE

Dans le cadre du 2^{ème} travail sur la réponse immunologique, virologique et clinique au premier traitement ARV, nous avons trouvé que par rapport aux HSH nés en France, les hommes hétérosexuels nés en France ou nés en Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises ont un risque significativement plus élevé d'avoir un premier évènement clinique (évènement définissant le SIDA, ne définissant pas le SIDA, ou décès) après initiation du traitement ARV. En revanche, toujours par rapport aux HSH nés en France, aucune différence significative de risque d'avoir un premier évènement clinique après initiation du traitement ARV n'a été observée pour les femmes hétérosexuelles nées en France ou nées en Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises, bien que le risque chez les femmes migrantes soit à la limite d'être significativement plus élevé. D'autre part, nous avons eu le sentiment que les évènements ne définissant pas le SIDA étaient responsables d'une grande morbidité chez ces patients, avec la survenue de beaucoup d'évènements infectieux, allant dans le sens des données des essais START et TEMPRANO (**INSIGHT START Study group (Lundgren JD) N Engl J Med 2015, TEMPRANO ANRS 12136 Study Group (Anglaret X) N Engl J Med 2015**). Dans le précédent travail, le groupe de référence auquel étaient comparés les autres groupes de patients, était le groupe des HSH nés en France. Pour ce nouveau travail, j'ai souhaité regarder ce qu'il se passe chez les personnes hétérosexuelles selon l'origine géographique, ceci pour chaque sexe séparément, et donc sans considérer le groupe des personnes HSH. J'ai donc évalué les incidences et les risques relatifs d'évènements graves et de décès, définissant le SIDA ou non, apparus après initiation du traitement chez des personnes infectées par le VIH-1 par voie hétérosexuelle. Les patients inclus dans la FHDH ayant débuté un premier traitement ARV entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2011 ont été sélectionnés. Les incidences et les risques relatifs bruts et ajustés ont été évalués sur la période globale de suivi des patients selon l'origine géographique et pour chaque sexe, avec le modèle de Poisson. Pour les analyses multivariées, les taux d'incidences et les risques relatifs ont été ajustés sur les caractéristiques à l'initiation du traitement ARV (âge, région de prise en charge, CD4, charge virale plasmatique VIH, le statut clinique définissant le SIDA, la coinfection par l'hépatite B ou C et le statut tabagique). Pour chaque modèle de Poisson

réalisé chez les hommes hétérosexuels et chez les femmes hétérosexuelles, les groupes de migrants ont été comparés aux personnes nées en France.

Ce travail, qui fait l'objet d'un article en cours de réalisation, présente les taux d'incidences et les risques relatifs bruts et ajustés d'évènements/décès définissant ou non le SIDA. Les risques relatifs ont été évalués et comparés avec un modèle de Poisson classique, sans prendre en compte la possible corrélation entre les évènements qui se sont produits chez un patient (« effet cluster »).

AIDS and non AIDS-morbidity and mortality after first-line cART initiation in heterosexually HIV-infected patients in France according to geographic origin, by sex.

Laure-Amélie DE MONTEYNARD¹, Sophie GRABAR^{1,2,3}, Sophie MATHERON^{4,5}, Jacques GILQUIN⁶, Juliette PAVIE⁷, Pierre DE TRUCHIS⁸, Odile LAUNAY^{2,9}, Jean-Luc MEYNARD¹⁰, Marie-Aude KHUONG-JOSSES¹¹, David REY¹², Anne SIMON¹³, Aba MAHAMAT¹⁴, Rosemary DRAY-SPIRA¹, Dominique COSTAGLIOLA¹, and Sophie ABGRALL^{1,15}; on behalf of the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4)

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, Paris, France

³ AP-HP, Groupe Hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu, Unité de Biostatistique et Epidémiologie, Paris, France

⁴ Sorbonne Paris cité, Université Paris Diderot, UMR 1137, Paris, France

⁵ AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France

⁶ AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Unité d'immunoinfectiologie, Paris, France

⁷ AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'immunologie clinique, Paris, France

⁸ AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile de France-Ouest, Hôpital Raymond-Poincaré, Département de Médecine Aigüe Spécialisée, F-92380, Garches, France

⁹ AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

¹⁰ AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France

¹¹ Centre Hospitalier Saint-Denis, Hôpital Delafontaine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Saint-Denis, France

¹² Hôpitaux Universitaire Strasbourg, Centre de Soins de l'Infection par le VIH, F-67091, Strasbourg, France

¹³ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de médecine interne, Paris, France

¹⁴ Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France

¹⁵ AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Médecine interne/Immunologie clinique, F-92140, Clamart, France

* Present affiliation : Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP INSERM U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France

The full list of FHDH-ANRS CO4 investigators can be found at <http://www.ccde.fr>

Introduction

HIV-infected adults with controlled infection and high CD4 cell count currently live longer than ever in high-income countries (**Costagliola D Curr Opin HIV AIDS 2016**). In these countries, several studies have shown a switch from predominantly AIDS-related mortality to AIDS-unrelated mortality (**Lewden C J Acquir Immune Defic Syndr 2008**, **ART-CC (May M) Clin Infect Dis 2010**, **Mocroft A J Acquir Immune Defic Syndr 2010**, **Berry SA J Acquir Immune Defic Syndr 2012**, **Weber HIV Med 2013**, **INSIGHT START Study group (Lundgren JD) N Engl J Med 2015**). Moreover, observational hospital-based cohort studies have shown that HIV-infected individuals continue to have high rates of hospitalization (**Buchacz K AIDS 2008**, **Yehia BR HIV Med 2010**, **Berry J Acquir Immune Defic Syndr 2012**), with a shift towards non-AIDS severe morbid events (**Bonnet HIV Med 2007**, **Crum-Cianflone NF J Acquir Immune Defic Syndr 2010**, **Luz BMC Infect Dis 2014**, **de Monteynard AIDS 2016**).

Late HIV diagnosis and late presentation are associated with early mortality and morbidity (**ART-CC (Ingle SM) Clin Infect Dis 2014**). Migrants, who differ from the general population in health determinants (**Thierfelder C HIV Med 2012**, **Alvarez-del Arco D Eur J Public Health 2013**, **Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013**, **Obel N AIDS 2015**), are at a higher risk of delayed HIV infection diagnosis and delayed access to care than other individuals (**Monge S HIV Med 2012**, **COHERE (Mocroft A) PloS Med 2013**, **Montlahuc C J Acquir Immune Defic Syndr 2013**). However, despite experiencing more AIDS-defining events during the first year of cART (**ART-CC (Shepherd BE) AIDS 2013**), migrants seem to have lower mortality than non-migrants, mainly owing to lower non-AIDS mortality (**ART-CC (Del Amo J) Clin Infect Dis 2013**, **COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**). Nevertheless, when comparing mortality in Europe according to geographic origin, by sex and transmission category, some differences exist among migrants (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**), reflecting different epidemiological and social profiles. In France, while heterosexual migrant and non migrant men had a higher risk of first clinical event after cART initiation than non migrant men who have sex with men (**de Monteynard AIDS 2016**), no article assessed differences of AIDS and non-AIDS morbidity according to geographic origin by sex while only considering the heterosexual group of HIV transmission.

As HIV-infected individuals are surviving and experiencing longer life expectancies, a better characterization of the severe disease burden is necessary in order to better prioritize their screening and prevention interventions. Our objective was to compare clinical outcomes, including AIDS-related and non AIDS-related mortality and morbidity, after cART initiation in HIV-1-infected heterosexual individuals in France from 2006 to 2013, according to geographic origin, by sex.

Methods

Individuals

Created in 1989, the FHDH (French Hospital Database on HIV) is a large prospective cohort study of HIV-infected individuals aged at least 15 years receiving care in one of the 70 French participating hospitals; in 2010 it included 50% of HIV infected persons in care in France (**Mary-Krause Int J Epidemiol 2014**). The only enrolment criteria are documented HIV-1 or HIV-2 infection, follow-up in FHDH participating center, and written informed consent. Data submitted by the participating centres to the data coordinating and analysis centre are anonymized, then encrypted. The FHDH was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) on 27 November 1991 (Journal Officiel, 17 January 1992).

The study included antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected individuals enrolled in the FHDH cohort, aged at least 16 years, infected during heterosexual sexual contact, originating from France, sub-Saharan Africa or the non-French West Indies and who started cART between 1 January 2006 and 31 December 2011. Individuals were excluded if their first cART regimen was prescribed for pregnancy. At treatment initiation, at least one year prior to the last database update, patients had to have at least one available CD4 cell count and one plasma viral load (pVL) measurement obtained within the previous six months. Only individuals with at least one available CD4 cell count and one pVL measurement following cART initiation were included in the study.

Migrant status was based on the United Nations definition: “anyone born and having lived outside France and now residing in France, whatever their nationality and the duration of stay in France” (Thierry X Populat Soc 2008). Regions of origin were subdivided as follows: France (FRA), the native population of the study; Sub-Saharan Africa (SSA); the non-French West Indies (NFW). Countries of each regions of origin are described in the appendix 1 of this article. Individuals from other countries were excluded because of the small numbers in each region (North Africa n=130, Europe n=88, America n=56, Asia/Middle East n=44).

Data collection and coding cause

A severe morbid event was defined as a clinical diagnosis associated with an unscheduled hospitalization for more than 24 hours. The FHDH ANRS CO4 cohort used the

International Classification of Diseases (ICD-10) to code the clinical diagnoses. Only the primary cause of hospitalization was taken into account. AIDS-related events were defined according to the 1993 expanded surveillance document of the Centers for Disease Control and Prevention (**Kastro KG Clin Infect Dis 1993**). Non-AIDS-related events consisted of the following events : cardiovascular event (myocardial infarction, stroke or coronary revascularization), peripheral arterial disease, deep-vein thrombosis or pulmonary embolism, chronic end-stage renal disease (dialysis or renal transplantation), decompensated liver disease, complicated diabetes mellitus, severe bacterial, fungal, viral or parasitic infection and non-AIDS-defining cancer (except basal and squamous cell skin cancers) as defined by others (**INSIGHT START Study group (Lundgren JD) N Engl J Med 2015, TEMPRANO ANRS 12136 Study Group (Anglaret X) N Engl J Med 2015**), and some others as shown in the appendix 2 of this article. Clinical/biological signs and syndromes were considered as events if they were not reported along with other diagnoses during a specific hospitalization. Hospitalization due to a non-morbid cause (systematic check-up, chemotherapy, blood transfusion, and more generally Z codes of the ICD-10 classification), were not considered. Deaths were also considered for this study. Any death not attributable to AIDS was considered to be a non-AIDS-related death after verification that the recent medical history of the patient in the database – high CD4 cell count, no cART interruption, no AIDS-related event in the previous year – did not support the hypothesis of an AIDS-related death. All events/deaths selected from the database were reviewed and validated by 2 persons (SA and LADM) including one clinician involved in care of HIV-infected patients.

Then, we adapted a classification from the Coding of Death in HIV (CoDe) project protocol [The CoDe (“Coding of Death in HIV”) Project. Available at: <http://www.cphiv.dk/code/about/tabid/64/default.aspx>, to classify each events or death, into a single category. We grouped causes as AIDS (CoDe 01.1 and 01.2), AIDS infection (CoDe 01.1), AIDS malignancy (CoDe 01.2), non-AIDS infection (CoDe 02), liver disease (hepatitis and liver failure [CoDe 03 and 14]), non-AIDS malignancy (CoDe 04), cardiovascular disease (myocardial infarction/ischemic heart disease, stroke, heart failure/unspecified, and other heart disease [CoDe 08, 09 and 24]), respiratory disease (CoDe 13 and 25), renal and urogenital failure (CoDe 15 and 28), neurological and psychiatric disorders (substance abuse, psychiatric disease, disease of the central nervous system [CoDe 19, 22 and 23]), gastrointestinal disorders (Digestive system disease and gastro-intestinal haemorrhage [CoDe 10 and 26]), skin and motor disease (CoDe 27), Haematological Disease (CoDe 20), violence

(accident, suicide [CoDe 16 and 17]) and, endocrine and metabolic disease (diabetes mellitus, pancreatitis, endocrine disease [CoDe 05, 06 and 21]). In addition, due to the high number of events, a category of “iatrogenic effects” was created. Other causes which were not mentioned in this classification and unknown causes were classified as “other”.

Statistical analysis

The Chi² and Kruskal-Wallis tests were used to compare the demographic, immunovirological and clinical characteristics of the individuals at cART initiation, across the three regions of origin.

The number of morbid events and deaths, person-year at risk, and rates of morbid events/deaths (per 1000 person-years of follow-up) were calculated for the overall study follow-up. Person-years of follow-up were calculated from date of cART initiation to the last follow-up visit. All morbid events were considered, thus some patients could have more than one event. Then the crude and adjusted incidences rates were estimated according to geographic origin, by sex. Poisson regression models were also used to identify differences in comorbidities according to geographic origin, by sex. Adjusted incidence rates and relative risks were adjusted for characteristics at cART initiation: age, the region of care, the CD4 cell count, plasma viral loads (pVL), pre-existing AIDS status, hepatitis B virus antigen and anti-hepatitis C virus antibody status and the smoking status.

For this study, incidence rates and relative risks were evaluated for AIDS infections, AIDS malignancies, non-AIDS infections, cardiovascular diseases, neurological/psychiatric diseases, non-AIDS malignancies, iatrogenic effects and liver diseases (hepatitis-related and non-related).

Results

A total of 4930 heterosexual individuals were included in the study, of whom 2726 (55.3%) were native from FRA, 1969 (39.9%) from SSA, and 235 (4.8%) from NFW (**Table 1**). Among the SSA individuals, 489 (24.8%) originated from Cameroon, 464 (23.6) from Ivory Coast, 202 (10.3) from Republic of Congo, 124 (6.3) from Mali, 62 (3.2) from Senegal and 57 (2.9) from Guinea Conakry (**Appendix 1**). The NFW individuals mainly originated from Haiti (n=195 (82.0%)) (**Appendix 1**). Proportions of men and women were similar among the FRA and NFW individuals, while SSA individuals were more frequently women than men. SSA migrants were the youngest individuals while NFW migrants were the oldest individuals. The median (IQR) ages was 42 (36-50) in heterosexual men and 36 (30-45) in heterosexual women ($p < 0.0001$). The difference of age was seen in each group of origin, but difference was mainly important in SSA individuals: median (IQR) : 40 (35-47) and age 34 (29-40) in SSA men and women respectively, 44 (36-52) and 39 (31-48) in FRA men and women, 45 (38-52) and 42 (34-49) in NFW men and women. A higher proportion of NFW migrants (>40%) initiated cART with a CD4 cell count <200/ μ L, while the lowest proportion of individuals with a CD4 cell count <200/ μ L at cART initiation was French natives. More than 20% of NFW migrants had already had an AIDS event at the time of cART initiation. A higher proportion of hepatitis B infection was observed in SSA migrants while the proportions of hepatitis C infection were all $\leq 3\%$ in the three groups of geographic origin ($p = 0.2910$) at the time of cART initiation.

Table 1: Characteristics of the population at first-line cART initiation according to geographic origin (France, 2006-2011, n=4930)

	All individuals	FRA*	SSA	NFW	p
N	4930	2726	1969	235	
Sex and group of transmission [n (%)]					
Heterosexual men	2334 (47.3)	1379 (50.6)	838 (42.6)	117 (49.8)	
Heterosexual women	2596 (52.7)	1347 (49.4)	1131 (57.4)	118 (50.2)	<0.0001
Age [years, median (IQR)]					
	39.4 (32.4-47.8)	41.4 (33.3-49.8)	36.7 (31.1-43.9)	44.2 (36.4-50.9)	<0.0001
Period of cART initiation [n (%)]					
2006-2007	2017 (40.9)	1064 (39.0)	803 (40.8)	150 (63.8)	
2008-2011	2913 (59.1)	1662 (61.0)	1166 (59.2)	85 (36.2)	<0.0001
Region of care					
Paris area	2810 (57.0)	1244 (45.6)	1476 (75.0)	90 (38.3)	
Southeast France	387 (7.9)	328 (12.0)	59 (3.0)	0 (0)	
Other/Reunion island	1391 (28.2)	957 (35.1)	430 (21.8)	4 (1.7)	
French West Indies	342 (6.9)	197 (7.3)	4 (0.2)	141 (60.0)	<0.0001
CD4 cell count [n (%)]					
<200	1784 (36.2)	935 (34.3)	747 (37.9)	102 (43.4)	
≥200-349	2020 (41.0)	1105 (40.5)	819 (41.6)	96 (40.8)	
≥350-499	795 (16.1)	473 (17.4)	299 (15.2)	23 (9.8)	
≥500	331 (6.7)	213 (7.8)	104 (5.3)	14 (6.0)	<0.0001
CD4 cell count [median (IQR)]					
	252 (140-338)	260 (146-350)	243 (132-328)	223 (87-303)	<0.0001
pVL [log10 copies/mL, median (IQR)]					
	4.7 (4.1-5.2)	4.7 (4.1-5.2)	4.7 (4.0-5.2)	4.8 (4.2-5.3)	0.3400
AIDS status [n (%)]					
	792 (16.1)	396 (14.5)	335 (17.0)	61 (26.0)	<0.0001
Hepatitis B antigen [n (%)]					
Positive	259 (5.3)	87 (3.2)	164 (8.3)	8 (3.4)	<0.0001
Hepatitis C antibodies [n (%)]					
Positive	145 (2.9)	84 (3.1)	58 (2.9)	3 (1.3)	0.2910
Primary infection (<6 months before cART initiation) [n (%)]					
	48 (1.0)	32 (1.2)	16 (0.8)	0 (0.0)	0.1371

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range)

* Including French West Indies

Abbreviations: FRA, French natives; NFW, non-French West-Indies; SSA, sub-Saharan Africa; cART, combination antiretroviral therapy;

Incidence rates (IRs) of all non-AIDS-related events/deaths were higher than IRs of all AIDS-related events/deaths (**data not shown**). Considering either AIDS-related and non-AIDS-related events/deaths, IRs of infections were higher than IRs of malignancies in heterosexual men and in heterosexual women. Non-AIDS infections were mainly bacterial infections (**Table 2, Figure 1 and Figure 2**).

In heterosexual men and after adjustment for characteristics at cART initiation, French natives had the highest IRs of non-AIDS malignancies and liver diseases but the lowest IR of non-AIDS infections. Migrants from SSA had the highest IRs of AIDS infections, AIDS malignancies and non-AIDS infections, but the lowest IR of neurological/psychiatric diseases. Migrants from NFW had also a higher IR of non-AIDS infections, the highest IRs of cardiovascular diseases and neurological/psychiatric diseases, but the lowest IRs of AIDS malignancies and iatrogenic effects (**Table 2 and Figure 1**).

In heterosexual women and after adjustment for characteristics at cART initiation, French natives had the highest IR of cardiovascular diseases but the lowest IR of non-AIDS infections. Migrants from SSA had the highest IR of AIDS malignancies, a higher IR of non-AIDS infections, but the lowest IR of neurological/psychiatric diseases. Migrants from NFW had the highest IRs of AIDS infections and non-AIDS infections (**Table 2 and Figure 2**).

Some incidence rates were not estimable due to low numbers of clinical events in some clinical events categories.

After adjustment for characteristics at cART initiation, in heterosexual men and compared to French natives, migrants from SSA had a higher relative risk (RR) of non-AIDS infections mainly bacterial (adjusted RR of non-AIDS bacterial infections: 1.56 [CI95%: 1.07-2.29]), while no difference was observed between French native men and NFW men. No other difference was observed between French native men and the two groups of migrant men

for other clinical events. After adjustment for characteristics at cART initiation, compared to French native women, migrant women from SSA and from NFW had a higher RR for non-AIDS infections mainly viral, fungal and parasitic (adjusted RR of other non-AIDS infections (than bacterial infections) in SSA women: 2.04 [CI95%: 1.18-3.53] and adjusted RR of other non-AIDS infections (than bacterial infections) in NFW women: 7.87 [CI95%: 2.54-24.39]). No other difference was observed between French native women and the two groups of migrant women (**Table 2**).

Some relative risks were not estimable due to low numbers of clinical events in some clinical events categories.

Tableau 2: Crude and adjusted incidence rates (IRs) per 1000 person-years (PY) and 95% confidence intervals (95% CI), and crude and adjusted relative risks (RRs) and 95% CI of clinical events/deaths by geographic origin, in heterosexual men and in heterosexual women (Poisson regression, n=4930, France, 2006-2013)

Clinical events	Geographic origin	Heterosexual men - N=2517						Heterosexual women - N=2731					
		People with event(s)	Events	Crude IRs per 1000 PY (CI95%)	Adjusted* IRs per 1000 PY (CI95%)	Crude RRs (CI95%)	Adjusted* RRs (CI95%)	People with event(s)	Events	Crude IRs per 1000 PY (CI95%)	Adjusted* IRs per 1000 PY (CI95%)	Crude RRs (CI95%)	Adjusted* RRs (CI95%)
All events	FRA	299	460	118.7 (108.3-130.1)	183.6 (158.2-213.0)	1	1	213	327	87.0 (78.1-97.0)	136.1 (110.3-168.0)	1	1
	SSA	167	274	116.4 (103.4-131.0)	226.4 (189.0-217.3)	0.98 (0.84-1.14)	1.23 (1.04-1.47)	181	271	82.2 (73.0-92.6)	156.1 (123.2-197.7)	0.94 (0.80-1.11)	1.15 (0.96-1.38)
	NFW	29	37	125.8 (91.1-173.6)	163.1 (114.8-231.7)	1.06 (0.76-1.48)	0.89 (0.62-1.28)	19	26	96.3 (65.5-14.1)	178.9 (116.7-274.3)	1.11 (0.74-1.65)	1.31 (0.82-2.10)
						0.8978	0.0370					0.6436	0.2190
AIDS infections	FRA	71	87	22.4 (18.2-27.7)	26.3 (18.2-37.8)	1	1	43	51	13.6 (10.3-17.8)	10.3 (5.5-19.3)	1	1
	SSA	49	54	22.9 (17.6-29.9)	34.0 (21.8-53.1)	1.02 (0.73-1.43)	1.29 (0.86-1.94)	47	55	16.7 (12.8-21.7)	11.8 (6.1-23.1)	1.23 (0.84-1.80)	1.15 (0.75-1.77)
	NFW	8	11	37.4 (20.7-67.5)	23.6 (12.0-48.2)	1.67 (0.89-3.12)	0.90 (0.44-1.82)	5	5	18.5 (7.7-44.5)	20.4 (7.6-55.1)	1.36 (0.54-3.42)	1.97 (0.70-5.60)
						0.0264	0.4168					0.5180	0.4450
AIDS malignancies	FRA	19	19	4.9 (3.1-7.7)	5.3 (2.2-12.9)	1	1	8	8	2.1 (1.1-4.3)	3.5 (1.1-11.0)	1	1
	SSA	14	14	5.9 (3.5-10.0)	9.5 (3.6-25.4)	1.21 (0.61-2.42)	1.78 (0.79-4.01)	11	11	3.3 (1.8-6.0)	8.0 (2.2-29.1)	1.57 (0.63-3.90)	2.31 (0.81-6.61)
	NFW	1	1	3.4 (0.5-24.1)	3.0 (0.4-25.9)	0.69 (0.09-5.18)	0.56 (0.06-4.98)	0	0	-	-	-	-
						0.7724	0.2896					0.3051	0.1291
Non-AIDS infections	FRA	109	116	29.9 (25.0-36.0)	47.3 (35.7-62.5)	1	1	84	88	23.4 (19.0-28.9)	33.3 (22.1-50.2)	1	1
	SSA	84	93	39.5 (32.2-48.4)	74.4 (54.1-102.4)	1.32 (1.00-1.73)	1.58 (1.15-2.15)	68	76	23.1 (18.4-28.9)	46.5 (30.0-72.1)	0.98 (0.72-1.34)	1.40 (0.99-1.97)
	NFW	13	13	44.2 (25.7-76.1)	63.8 (35.2-115.7)	1.48 (0.83-2.62)	1.35 (0.71-2.56)	12	12	44.4 (25.2-78.2)	96.9 (50.1-187.5)	1.90 (1.04-3.47)	2.91 (1.36-6.22)
						0.0920	0.0165					0.1406	0.0111
Cardiovascular diseases	FRA	36	42	10.8 (8.0-14.7)	7.4 (3.4-16.2)	1	1	25	27	7.2 (4.9-10.4)	11.9 (5.2-27.2)	1	1
	SSA	19	20	8.5 (5.5-13.2)	7.8 (3.3-18.2)	0.78 (0.46-1.33)	1.05 (0.58-1.90)	10	10	3.0 (1.6-5.6)	5.8 (2.0-17.2)	0.42 (0.20-0.87)	0.49 (0.21-1.13)
	NFW	3	3	10.2 (3.3-31.6)	11.9 (3.3-43.0)	0.94 (0.29-3.04)	1.61 (0.45-5.70)	0	0	-	-	-	-
						0.6608	0.7843					0.0121	0.0240
Neurological and psychiatric disorders	FRA	27	30	1.8 (0.9-3.8)	1.4 (0.3-6.7)	1	1	24	25	4.3 (2.6-7.0)	7.8 (3.0-20.2)	1	1
	SSA	8	8	4.3 (0.6-3.0)	0.6 (0.1-6.0)	0.24 (0.03-1.91)	0.40 (0.04-3.60)	17	19	1.8 (0.8-4.1)	3.6 (1.0-12.6)	0.43 (0.17-1.09)	0.45 (0.16-1.31)
	NFW	2	2	3.4 (0.5-24.1)	4.6 (0.4-52.2)	1.88 (0.23-15.30)	3.30 (0.23-47.90)	4	4	7.4 (1.9-3.0)	8.8 (1.6-48.2)	1.74 (0.40-7.56)	1.12 (0.20-6.31)
						0.1997	0.4395					0.1006	0.3042
Non-AIDS malignancies	FRA	33	36	9.3 (6.7-12.9)	11.0 (6.0-20.2)	1	1	21	24	6.4 (4.3-9.5)	-	1	1
	SSA	9	12	5.1 (2.9-9.0)	8.8 (4.0-19.4)	0.55 (0.29-1.05)	0.80 (0.38-1.67)	9	9	2.7 (1.4-5.2)	-	0.43 (0.20-0.92)	0.66 (0.28-1.51)
	NFW	1	2	6.8 (1.7-27.2)	7.6 (1.7-33.8)	0.73 (0.18-3.04)	0.69 (0.15-3.11)	0	0	-	-	-	-
						0.1669	0.7589					0.0208	0.3883
Iatrogenic effects	FRA	20	21	5.4 (3.5-8.3)	9.6 (4.8-18.9)	1	1	24	26	6.9 (4.7-10.2)	7.4 (2.8-19.5)	1	1
	SSA	9	9	3.8 (1.9-7.3)	7.7 (3.0-16.6)	0.71 (0.32-1.54)	0.80 (0.32-2.00)	17	17	5.2 (3.2-8.3)	6.3 (2.2-15.8)	0.75 (0.40-1.37)	0.85 (0.43-1.71)
	NFW	1	1	3.4 (0.5-24.1)	3.7 (0.5-29.9)	0.63 (0.08-4.66)	0.38 (0.05-3.28)	1	1	3.7 (0.5-26.3)	5.8 (0.7-46.2)	0.53 (0.07-3.94)	0.78 (0.09-6.83)
						0.6274	0.5875					0.5504	0.8923
Liver diseases ^a	FRA	12	13	3.4 (1.9-5.8)	5.0 (1.8-13.8)	1	1	6	6	1.6 (0.7-3.6)	-	1	1
	SSA	6	6	2.5 (1.1-5.7)	3.4 (0.9-12.4)	0.76 (0.29-2.00)	0.68 (0.22-2.09)	6	7	2.1 (1.0-4.5)	-	1.33 (0.45-3.95)	1.89 (0.56-6.31)
	NFW	0	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-
						0.3546	0.4103					0.5382	0.5136

* Adjusted for variables at cART initiation: age, the region of care, the CD4 cell count, the pVL, pre-existing AIDS status, hepatitis B virus antigen and/or anti-hepatitis C virus antibody status, and the smoking status for all analyses

^a HCV/HBV related and non-related

- Some incidence rates and relative risks were not estimable due to low numbers of clinical events in some clinical events categories.

Figure 1 : Adjusted incidence rates (IRs) per 1000 person-years (PY) and 95% confidence intervals (95%CI) (log scale) of clinical events/deaths by geographic origin in heterosexual men (Poisson regression, 2517, France, 2006-2013)

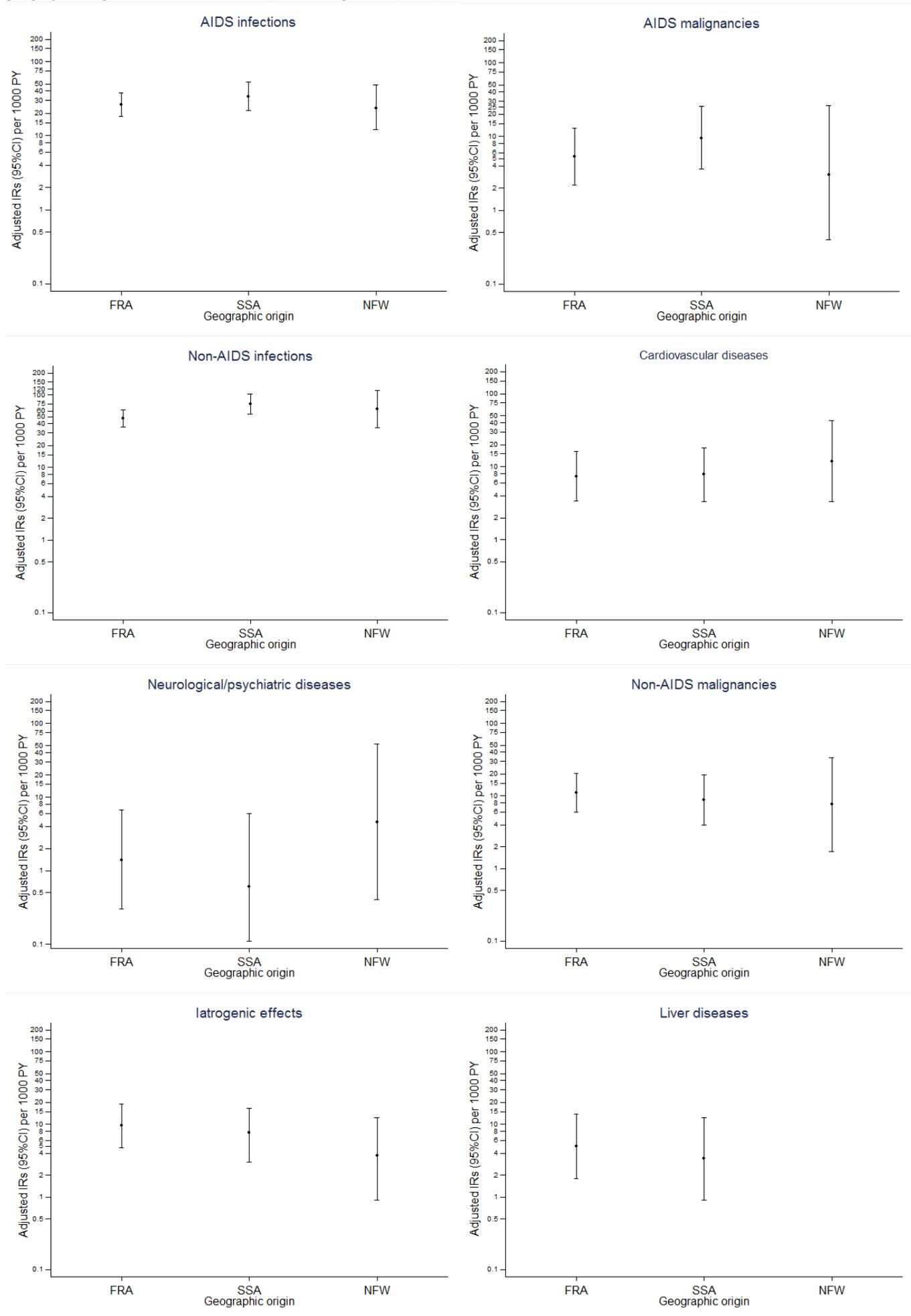
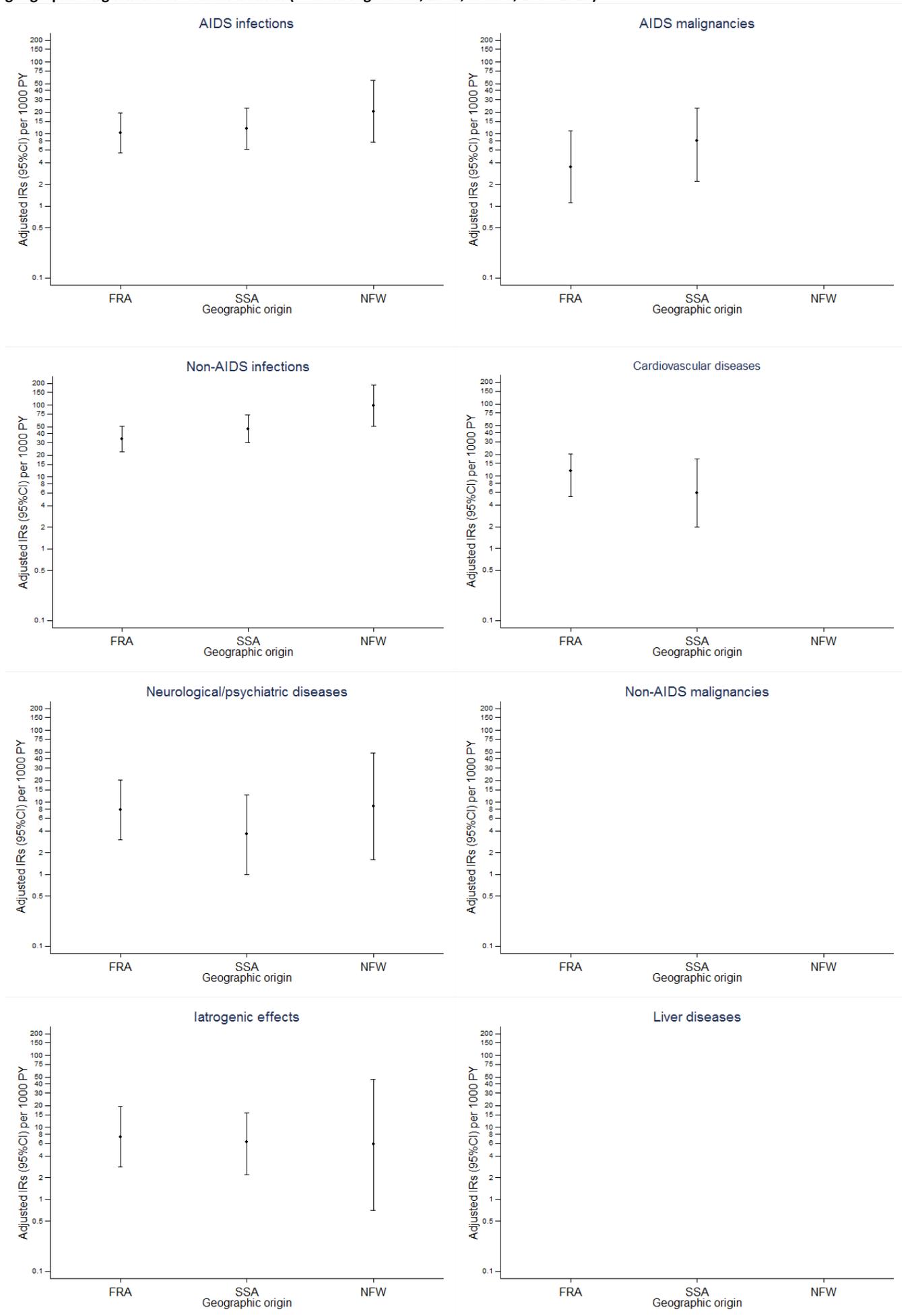


Figure 2: Adjusted incidence rates (IRs) per 1000 person-years (PY) and 95% confidence intervals (95%CI) (log scale) of clinical events/deaths by geographic origin in heterosexual women (Poisson regression, 2731, France, 2006-2013)



References

- Alvarez-del Arco D, Monge S, Azcoaga A, Rio I, Hernando V, Gonzalez C, et al. HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries: a systematic review. *Eur J Public Health* 2013; 23: 1039-45.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). 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: 1387–1396.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Higher rates of AIDS during the first year of antiretroviral therapy among migrants: the importance of tuberculosis. *AIDS* 2013; 27: 1321-9.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on antiretroviral therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1800-9.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of ART among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59:287–297.
- Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA: Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001–2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 368–375.
- Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, Dabis F, Morlat P. Trends and determinants of severe morbidity in HIVinfected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2004. *HIV Med* 2007; 8: 547–554.
- Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, Brooks JT: Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994–2005. *AIDS* 2008; 22: 1345–1354.
- Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 802–10.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the. *PLoS Med* 2013; 10: e1001510.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord : Migrants Working Group. Mortality in migrants living with HIV in western Europe (1997-2013): a collaborative cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2: e540-9.

Costagliola D, May M. Survival in individuals living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 451-4.

Crum-Cianflone NF, Grandits G, Echols S, Ganesan A, Landrum M, Weintrob A, et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010; 54: 248-57. de Monteynard LA, Matheron S, Gilquin J, Pavie J, de Truchis P, Grabar S, et al. Influence of geographic origin, sex and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy (cART) in France. *AIDS* 2016; [Epub ahead of print].

INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.

Lert F, Annequin M, Tron L, et al. Situation socio-économique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'Hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS-VESPA 2. *Bull Épidémiol Hebd* 2013; 26-27: 293-9.

Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, Semaille C, Morlat P, Salmon D, Cacoub P, Chene G: 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 Immunodefic Syndr* 2008; 48: 590-598.

Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 278.

- Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1425–36.
- Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, Gatell J, Rakhmanova A, Johnson M, Kirk O, Lundgren J: Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 262–270.
- Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, *et al.* Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV med* 2012; 14: 273-83.
- Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013; 64: 197-203.
- Obel N. Show me your neighbours and I will tell you how you are. *AIDS* 2015; 29: 239-40.
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22.
- Thierfelder C, Weber R, Elzi L, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Participation, characteristics and retention rates of HIV-positive immigrants in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2012; 13: 118-26.
- Thierry X. International migrations in Europe: towards harmonization of statistics. *INED Populat Soc* 2008; 442: 1-4. Disponible : <http://www.ined.fr/en/publications/population-and-societies/harmonization-european-statistics-international-migration/>. Dernier accès : 24 juillet 2016.
- Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013; 14: 195-207.
- Yehia BR, Fleishman JA, Wilson L, Hicks PL, Gborkorquellie TT, Gebo KA: Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010; 12: 535–543.

Appendix 1: Countries of each regions of origin

Sub-Saharan Africa (SSA), n=1969:

	Frequency	Percent
ANGOLA, CABINDA	25	1.27
BENIN	30	1.52
BURKINA FASO	31	1.57
BURUNDI	8	0.41
CAMEROON	489	24.8
CAPE VERDE ISLAND	28	1.42
CENTRAL AFRICA	51	2.59
CHAD	16	0.81
COMORES	1	0.05
DJIBOUTI	3	0.15
ETHIOPIA	9	0.46
GABON	34	1.73
GAMBIA	3	0.15
GHANA	21	1.07
GUINEA BISSAU	19	0.96
GUINEA CONAKRY	57	2.89
GUINEA EQUATOR	3	0.15
IVORY COAST	464	23.57
KENYA	8	0.41
LIBERIA	2	0.10
MADAGASCAR	5	0.25
MALI	124	6.30
MAURITIUS	3	0.15
MAURITANIA	26	1.32
MOZAMBIQUE	1	0.05
NIGER	12	0.61
NIGERIA	32	1.63
UGANDA	2	0.10
REPUBLIC OF CONGO	202	10.26
RWANDA	22	1.12
SENEGAL	62	3.15
SEYCHELLES	1	0.05
SIERRA LEONE	3	0.15
SUDAN	1	0.10

	Frequency	Percent
TANZANIA	1	0.05
TOGO	75	3.81
ZAIRE	92	4.67
ZAMBIA	2	0.10
ZIMBABWE	1	0.05

The non-French West Indies (NFW), n=235:

	Frequency	Percent
BRITISH WEST INDIES	4	1.70
CUBA	1	0.43
DOMINICA ISLAND	6	2.55
HAITI	195	81.98
NETHERLANDS WEST INDIES	3	1.28
SANTO DOMINGO	18	7.66
SAINT LUCIA	8	3.40

Appendix 2:

Serious non-AIDS events or deaths:

- Cardiovascular event (myocardial infarction, stroke or coronary revascularization)
- Peripheral arterial disease
- Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism
- Chronic end-stage renal disease (dialysis or renal transplantation)
- Decompensated liver disease
- Complicated diabetes mellitus
- Severe bacterial, fungal, viral or parasitic infection
- Non-AIDS-defining cancer (except basal and squamous cell skin cancers)
- Any shock syndrome (septic, hypovolemic...)
- Pulmonary embolism
- Arterial occlusions and acute arterial thrombosis, aortic dissection...
- Perforation, gastrointestinal bleeding, digestive occlusion
- Diabetes mellitus with ketoacidosis or coma
- Suicide attempt
- Transplant rejections
- Severe fractures (femur/pelvis...), hospitalization for fracture, subdural hematoma

CHAPITRE 6 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les migrants, en particulier ceux originaires d'Afrique sub-Saharienne, constituent une part importante des personnes infectées par le VIH en France. Les femmes hétérosexuelles migrantes et les hommes hétérosexuels migrants représentent les deuxièmes et troisièmes groupes à risque de l'infection par le VIH, après les HSH nés en France. Un sur-risque de diagnostic tardif et d'initiation retardée du traitement a été rapporté chez les migrants, particulièrement chez les hommes, par rapport au reste des personnes infectées par le VIH. Mon travail de thèse a eu pour objectif d'étudier le délai d'initiation du traitement en dehors de l'urgence thérapeutique, d'évaluer l'efficacité biologique et clinique après initiation du traitement, et de décrire les problèmes de santé les plus graves définissant et ne définissant pas le SIDA rencontrés après la mise en route du traitement. Tous ces critères ont été évalués selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission chez des adultes infectés par le VIH et suivis en France.

Dans ce chapitre de discussion générale, les limites et avantages de la FHDH ainsi que des points méthodologiques en lien avec ce travail sont discutés dans une première partie. Ensuite, les résultats sont discutés dans une deuxième partie. Enfin, une dernière partie clôture la discussion sur les enjeux futurs de la recherche dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH, et plus spécifiquement les migrants.

1. Discussion méthodologique

1.1. Limites et avantages de la FHDH

Le VIH est une maladie chronique qui nécessite un traitement à vie, dont l'interruption est responsable d'une reprise de la réplication virale, d'une baisse de l'immunité et d'un sur-risque de pathologies opportunistes et non opportunistes liées à l'inflammation secondaire à la réplication virale. Les données sur l'observance ne sont pas disponibles dans la FHDH. Dans le cas d'études observationnelles réalisées en intention de traiter, comme dans ce travail de thèse, les possibles changements, interruption ou arrêts de traitements ne sont pas pris en compte. D'autre part, comme cela a été rapporté chez les migrants, notamment avec le retour temporaire au pays d'origine (**Lanoy J Clin Epidemiol 2006, Abgrall S Int J STD AIDS 2014**), des patients sont perdus de vue au cours de leur suivi dans la FHDH de façon transitoire ou définitive, ce qui peut compromettre l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. De ce fait, lors de l'étude sur la réponse au traitement, le risque d'avoir un premier événement

clinique a pu être sous-estimé. Afin de limiter ce biais de suivi, des modèles ont été réalisés en prenant en compte le risque compétitif d'être perdu de vue, généralement associé à une plus faible observance. Par ailleurs, les prévalences de perdus de vue entre les groupes de patients évalués ont été comparées et ne sont significativement pas différentes (pourcentage de perdus de vue au cours du suivi ou à la fin du suivi, sur les 5 années de suivi de l'étude, et avant l'apparition d'un évènement clinique : 14.0% de HSH nés en France, 13.8% d'hommes non homosexuels nés en France, 14.2% de femmes hétérosexuelles nées en France, 14.9% d'hommes migrants et 14.1% de femmes migrantes, $p=0.9096$). Ces taux étant faibles, les résultats avaient une probabilité faible d'être modifiés, en raison des perdus de vue de la base.

La mise à jour des données plus récentes dans la FHDH après janvier 2013 est en cours, secondairement au remplacement du logiciel DMI2 utilisé initialement pour la collecte de données par le logiciel DOMEVIH. Les recommandations de traitement universel datent de la fin de l'année 2013 (**Rapport Morlat 2013**). L'ajout des données des deux années qui se sont déroulées après les nouvelles recommandations de traitement universel aurait été insuffisant pour évaluer l'impact sur la réponse clinique. D'autre part il aurait été peu probable de pouvoir estimer un changement dans la réponse associée aux traitements plus récemment prescrits en France comme les inhibiteurs d'intégrase qui entraînent une réponse virologique rapide.

La limite la plus importante est l'absence de données socio-économiques (niveau d'éducation, revenu, catégorie socio-professionnelle, composition du foyer, ancienneté de la migration...). Dans le contexte français de l'accès universel et gratuit aux traitements contre le VIH/SIDA, les obstacles à l'accès aux soins existent. Bien que le statut socio-économique soit difficile à mesurer, plusieurs proxy ont été utilisés dans d'autres études, et le faible niveau de scolarité est un facteur prédictif indépendant de la présentation tardive (**COHERE (Lodi S) AIDS 2014, Sobrino-Vegas P J Infect 2016**). La présentation tardive, induisant une initiation tardive du traitement, est un facteur de risque majeur de mortalité (**Montlahuc J Acquir Immune Defic Syndr 2013, ART-CC (Ingle SM) Clin Infect Dis 2014**). Dans le travail réalisé sur la réponse au traitement, malgré l'ajustement sur les facteurs de risques démographiques, biologiques et cliniques, permettant de prendre en compte l'entrée tardive dans le soin notamment, des différences sont observées entre les différents groupes de patients étudiés, même après ajustement sur les délais nécessaires pour obtenir une charge virale indétectable et une remontée des CD4 dans les analyses cliniques. En effet, chez des personnes avec un niveau de CD4 restauré sous traitement, l'espérance de vie est comparable

à celle de la population générale non infectée, mais certaines populations vulnérables souffrent encore d'excès de mortalité (**COHERE (Lewden C) Int J Epidemiol 2012**). De nouvelles études suggèrent l'existence de différences significatives dans la survie des personnes infectées par le VIH selon leur statut socioéconomique (**Dray-Spira AIDS 2007, ART-CC (Del Amo J) Clin Infect Dis 2013, COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015, Abgrall Current Opinion 2016**). Dans l'ensemble en Europe, le niveau d'éducation plus faible est associé à de moins bonnes réponses virologique et immunologique au traitement et à une moins bonne survie, après ajustement sur le sexe, l'âge, le groupe de transmission du VIH, l'origine géographique, le statut SIDA, les CD4 et la charge virale à l'initiation du traitement (**Del Amo J 14th European AIDS Conference 2014**). En France notamment, la vulnérabilité sociale, mesurée par des proxy tels que le niveau d'éducation, l'emploi et le logement, est un facteur de risque majeur indépendant de la mortalité chez les PVVIH (**Protopopescu C Antivir Ther 2015**). Par ailleurs, les facteurs de risques comportementaux et le mode de vie, qui ne sont pas disponibles dans la base, pourraient expliquer une partie des résultats obtenus (**d'Almeida KW Antivir Ther 2016**). En effet, alors que les migrants sont à risque de perte de suivi temporaire (**Lanoy J Clin Epidemiol 2006, Abgrall S Int J STD AIDS 2014**) et donc potentiellement d'une moindre observance, la collaboration ART-CC décrit une mortalité plus faible après initiation du traitement antirétroviral chez les migrants infectés par le VIH vivant en Europe et au Canada par rapport aux non migrants (**ART-CC (Del Amo J) Clin Infect Dis 2013**). L'hypothèse du « healthy migrant effect » est avancée pour expliquer la meilleure survie observée chez les migrants, ainsi qu'un mode de vie plus sain, bien que l'hypothèse du « Salmon bias » (retour au pays pour mourir) ne puisse être éliminée. Dans une étude réalisée au Danemark ayant exclu les UDI, bien que le niveau d'éducation peu élevé ne soit pas associé à la réponse virologique, des taux de mortalité plus élevés ont été observés chez les personnes ayant un plus faible niveau d'éducation (**Legarth R AIDS 2014**). Dans cette étude, le niveau d'éducation n'est pas associé à la mortalité définissant le SIDA, mais il est associé à la mortalité liée au mode de vie, principalement due au tabagisme et à l'alcoolisme, suggérant une fois de plus que la mortalité accrue chez les PVVIH avec une plus faible éducation peut être due à des facteurs de risques comportementaux.

L'atout majeur de la FHDH, sa taille, m'a permis d'étudier un échantillon important et représentatif de la population prise en charge en France. J'ai pu aussi sélectionner un groupe homogène de personnes, avec l'exclusion des femmes ayant initié un traitement pour raison

de grossesse, l'inclusion de personnes ayant des CD4 suffisamment élevés me permettant de me placer en dehors de l'urgence de mise en route du traitement, et une durée de suivi suffisante pour évaluer l'efficacité biologique et l'efficacité clinique. Dans la FHDH, les données sont déjà existantes, concernent des patients tout venant suivis dans la vie de tous les jours et ne nécessitent pas de nouveau recueil. La FHDH collecte de façon prospective des données sur les événements définissant le SIDA, ainsi que les événements ne définissant pas le SIDA depuis 1989. Enfin les méthodes d'analyse de cohorte ont progressé, le nombre de modèles à notre disposition pour prendre en compte les limites est de plus en plus important et leur utilisation nécessitant parfois de grands effectifs sont rendus possibles par la grande taille de la FHDH.

1.2. Importance de combiner l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission du VIH

Un point majeur innovant dans la méthodologie est d'avoir pu créer différents groupes de personnes en combinant 3 facteurs démographiques importants, l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission du VIH. Les migrants sont un groupe très hétérogène avec un parcours différent entre les hommes et les femmes qui impacte sur la prévention et l'accès aux soins de santé (**Desgrées du Loû A AIDS 2016**). Sous traitement, des différences dans la réponse biologique et clinique ont été observées selon l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission étudiés séparément. Or, très peu d'études ont évalué la réponse au traitement selon l'origine géographique en associant ces 3 variables majeures (voir tableau 3 en annexe). Chez les UDI, il existe une moins bonne réponse virologique (**Laurenco L PLoS One 2014, Suarez-Garcia I Addiction 2016**) et des taux de survie plus bas par rapport aux HSH (**Garriga C Plos One 2015, Raffetti C BMC Public Health 2015**). Tandis que chez les migrants, malgré une réponse biologique moins bonne et un risque accru d'évènements SIDA, particulièrement chez ceux originaires d'Afrique-subsaaharienne (**Dray-Spira AIDS 2007, Kesselring Antivir Ther 2010, Monge HIV Med 2012, ART-CC (Shepherd BE) AIDS 2013, Keiser AIDS Behav 2012**), des taux de survie supérieurs sont rapportés chez les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne, d'Asie et de pays occidentaux non Européens par rapport aux non migrants (**ART-CC (Del Amo J) Clin Infect Dis 2013**). Des travaux récents réalisés dans le cadre de la collaboration COHERE ont mis en évidence des différences de mortalité selon les divers groupes d'origine géographique, qui varient selon le sexe et la catégorie de transmission (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**). Alors qu'aucune différence significative de mortalité n'a été trouvée selon l'origine géographique

chez les HSH, ni entre les femmes migrantes et non migrantes, la plupart des hommes migrants ont une mortalité le plus souvent plus faible que celle des hommes non migrants dans la population hétérosexuelle. En revanche, il y a une surmortalité chez les hommes hétérosexuels d'Amérique latine et les femmes hétérosexuelles des Caraïbes, par rapport aux non migrants de même sexe. La mortalité chez les UDI est plus élevée que chez les personnes infectées sexuellement, mais aucune différence de mortalité n'est observée chez les UDI selon l'origine géographique. Ces résultats montrent l'importance d'être vigilant dans l'établissement des groupes de patients comparés. En effet, le rassemblement des migrants de diverses origines en un seul groupe, peut cacher des risques qui affectent différemment les sous-groupes de personnes, notamment quand la population migrante infectée par le VIH n'est pas comparable entre deux pays. Par exemple, en France les femmes hétérosexuelles originaires d'Afrique sub-Saharienne représentent la part la plus importante de migrants infectés par le VIH, avec un niveau de précarité plus important que chez les non migrants (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)**). En Espagne plus de migrants sont originaires d'Amérique Latine et des Caraïbes dont beaucoup de HSH avec un niveau d'éducation et un statut socioéconomique favorables (**Caro-Murillo Gac Sanit 2010**), et avec des résultats similaires en termes de survie par rapport à la population HSH non migrante (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**). De plus, comparer les différents groupes à un groupe de référence permet de déterminer les risques par rapport à un seul et même groupe de référence contrairement à d'autres études (**COHERE (Monge S) Lancet HIV 2015**). En effet, n'ayant pas de données sur le niveau socio-économique des personnes dans la FHDH, le groupe des HSH nés en France a été choisi comme groupe de référence dans les deux premiers travaux de la thèse. Ainsi les différents groupes de patients évalués ont pu être comparés à un groupe homogène habituellement décrit comme socialement favorisé, au fait de l'infection par le VIH et des traitements (**Dray-Spira R Bull Epidémiol Hebd 2013, Fardet L HIV Med 2006**), et en plus grand nombre, stabilisant au mieux les estimations statistiques. De cette manière, les hommes hétérosexuels, migrants ou non migrants, qui avaient un risque d'évolution clinique plus élevé que les HSH et, les femmes hétérosexuelles migrantes ou non migrantes, qui avaient le même risque que les HSH ont été indirectement comparés. Pour compléter ces résultats, les migrants et les non migrants ont été comparés dans chaque sexe et dans un seul groupe de transmission, le groupe hétérosexuel.

2. Discussion des résultats

2.1. Initiation retardée du traitement antirétroviral chez les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises, en dehors du contexte de dépistage tardif

Parmi les personnes infectées par le VIH et dépistées en dehors d'un stade avancé de la maladie ($CD4 > 200/\mu L$ et pas de statut clinique définissant le SIDA), seuls les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises ont une probabilité plus faible de démarrer le traitement antirétroviral quand ils ont des $CD4 > 350$ à l'inclusion dans la FHDH, par rapport aux HSH non migrants. Ce résultat ne peut pas être comparé à d'autres études en France ou à l'étranger, car c'est la première étude qui compare les délais d'accès au traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH en dehors de l'entrée tardive dans le soin. Les différences observées, en termes de proportion de perdus de vue ou de personnes incluses dans la primo-infection, et de médiane de CD4 au sein de chaque strate de CD4 ne semblent pas suffisantes pour expliquer ce résultat. D'autre part, il n'y a pas de différence de suivi (fréquence des consultations) avant l'initiation du traitement ARV, entre les hommes migrants et les HSH non migrants pouvant expliquer les différences d'introduction des ARV (médiane (IQR) du nombre de consultations : 1 (1-2) chez les HSH non migrants et chez les hommes migrants inclus dans la FHDH avec des CD4 compris entre 200 et $349/\mu L$ ($p=0.3833$) ; 2 (1-6) chez les HSH non migrants et chez les hommes migrants inclus avec des CD4 entre 350 et $499/\mu L$ ($p=0.8517$) ; 4 (1-8) chez les HSH non migrants et 4 (1-10) chez les hommes migrants inclus avec des $CD4 \geq 500/\mu L$ ($p=0.1733$)). Par ailleurs, afin d'obtenir l'AME, qui permet aux étrangers en situation irrégulière de bénéficier d'un accès aux soins de santé, les conditions nécessaires sont de résider en France de manière ininterrompue depuis plus de 3 mois. Dans cette étude, les délais d'initiation du traitement antirétroviral chez les migrants et les non migrants sont supérieurs à 3 ou 4 mois, il est donc peu probable que ces délais soient uniquement expliqués par les délais nécessaires à l'obtention des droits sociaux. Une partie des immigrés ne disposant pas de titre de séjour régulier stable peuvent rencontrer des difficultés qui interviennent au cours des premiers mois et/ou années suivant l'arrivée en France, soit à un moment clé pour une entrée précoce dans la démarche de dépistage et de soins (CNS 2014). Cependant, les données de l'enquête VESPA 2 (Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)) montrent qu'en 2011, les immigrés soignés pour le VIH en France, une fois dépistés, ont très majoritairement accès à une prise en charge médicale et sociale de droit commun. Les résultats de l'enquête ANRS PARCOURS montrent

que pour la majorité des migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne vivant en Ile de France, infectés ou non par le VIH, l'accès à la couverture maladie a été rapide après l'arrivée en France, surtout après les années 2000 (**Vignier N Actualité en santé publique 2016**). La question de possibles réticences à l'initiation du traitement de la part des médecins ou des patients peut se poser. Dans le domaine du VIH, la qualité de la relation médecin-patient est déterminante pour la compréhension du diagnostic et du traitement par les patients, et pour le suivi médical et l'observance (**Rapport Delfraissy 2004, Slama L Médecine et Maladies Infectieuse 2006, Eholié SP Médecine et Maladies Infectieuse 2006, Méchali D Médecine et Maladies Infectieuse 2008**). Lorsque cette relation est de qualité, l'empathie, le secret qui unit le médecin au patient, l'aide à la prise en charge des difficultés personnelles, sociales, administratives sont intégrées à la maladie (**Pourette D Santé Publique 2013**), et les objectifs du médecin et les attentes du patient concordent. Tous les patients requièrent des attentes en terme de soutien social et psychologique, cependant on peut supposer que les attentes des patients nés en France qui n'ont pas de soucis administratifs liés à la migration soient différentes de celles des patients migrants et que ces derniers puissent avoir d'autres urgences sociales immédiates que le suivi médical et l'initiation du traitement antirétroviral.

La différence observée dans le délai d'initiation du traitement ARV entre migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et les HSH nés en France est significative mais cette différence n'est cependant pas très élevée. D'autre part, aucune différence n'est observée entre ces deux groupes quand les patients ont des CD4 compris entre 200 et 350/ μ L, ce qui indique un bon respect des recommandations de traitement en cours pendant les périodes d'inclusion de l'étude. Après les nouvelles recommandations de traiter toutes les personnes dès l'annonce du diagnostic positif de l'infection à VIH, nous pouvons espérer que cet écart s'atténue dans les années à venir. En effet, d'après les premières données obtenues après implémentation du nouveau logiciel d'extraction des données hospitalières, le DOMEVIH, le pourcentage d'hommes hétérosexuels migrants nés à l'étranger (majoritairement originaires d'Afrique sub-Saharienne) traités était plus élevé en 2014 (95.84%), soit le même pourcentage que celui des HSH (95.00%). Cependant, il persiste possiblement un retard à la mise en route du traitement antirétroviral, puisque si l'on considère les personnes entrant dans le soin dans la période 2013-2015 avec des CD4 > 350/ μ L, les pourcentages de personnes traitées à 3 mois, 6 mois et 18 mois sont respectivement 70.8%, 84.4%, 96.7% chez les hommes migrants ayant des CD4 entre 350 et 500/ μ L à l'inclusion et 60.6%, 68.5% et 80.5% chez les hommes migrants ayant plus de 500 CD4/ μ L à l'inclusion. Par comparaison, les

pourcentages de personnes traitées à 3, 6 et 18 mois chez les HSH sont 85.8% , 92.0%, 98.7% pour des CD4 entre 350 et 500/ μ L à l'inclusion et 71.5%, 82.7% et 93.4% chez les HSH inclus avec plus de 500 CD4/ μ L. Bien que les pourcentages d'hommes migrants traités se rapprochent des cibles visées par l'ONUSIDA (**ONUSIDA 2015**), un décalage semble persister dans le délai d'initiation du traitement antirétroviral par rapport aux HSH non migrants. Il serait intéressant d'évaluer les facteurs liés aux patients (sociaux, culturels, administratifs...) ou aux prescripteurs (réticences...) expliquant ces différences.

2.2. Probabilité de restauration immunitaire plus faible chez les migrants

Après initiation du traitement, les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non françaises quel que soit le sexe, ont la probabilité la plus faible de restaurer les CD4 par rapport aux HSH nés en France, malgré la prise en compte de l'initiation tardive du traitement (CD4 et statut SIDA à la mise sous traitement) et du délai nécessaire pour obtenir une charge virale indétectable. Alors qu'aucune différence dans la réponse immunologique au traitement n'est observée aux Etats-Unis entre les personnes migrantes, majoritairement d'Amérique du Sud, et les personnes non migrantes (**Parrish DD Plos One 2012**), un risque de plus faible remontée des CD4 chez les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne a déjà été observé dans d'autres études en Europe (**Dray-Spira AIDS 2007, Kesselring 2010, Monge HIV Med 2012, Staehelin J Acquir Immune Defic Syndr 2012**). Il est possible que l'immunodéficience à l'initiation du traitement, plus fréquemment observée chez les migrants que chez les non migrants, ne soit pas complètement contrôlée par l'ajustement sur les CD4 et le statut SIDA dans les modèles. D'autre part, les migrants sont plus susceptibles de développer une tuberculose, pouvant impacter la restauration des CD4 (**Hermans SM Trop Med Int Health 2012**). Enfin, les données de la cohorte ANRS PRIMO montrent que les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne ont des taux plus faibles de CD4 lors de la période de primo-infection par le VIH-1 que les personnes originaires d'autres pays (**Meyer L Conference on HIV Pathogenesis 2007**). Bien que l'hypothèse du rôle du microbiote intestinal dans la restauration immunitaire différente selon l'origine géographique reste incertaine, l'environnement microbien et parasitaire dans lequel ont vécu les migrants pourrait expliquer ce résultat.

2.3. Des résultats virologiques et cliniques moins bons chez les hommes hétérosexuels quelle que soit leur origine

Les migrants ne sont pas le seul groupe de personnes le plus à risque d'une moins bonne réponse au traitement une fois initié. En effet, après initiation du traitement et par rapport aux HSH nés en France, les hommes hétérosexuels quelle que soit l'origine géographique, ont les probabilités les plus faibles d'avoir une charge virale indétectable et les plus élevées d'avoir un premier évènement grave ou un décès définissant ou non le SIDA ; ceci malgré la prise en compte d'une éventuelle initiation du traitement à un stade avancé de la maladie dans toutes les analyses et des délais nécessaires pour obtenir une charge virale indétectable et une remontée des CD4 dans les analyses cliniques.

Dans mon étude, les femmes migrantes ont un risque similaire d'avoir une charge virale indétectable, ou d'avoir un premier évènement clinique ou de décéder que les HSH non migrants. Or en France, chez les PVVIH, les femmes migrantes et les UDI rapportent le niveau socio-économique le plus bas, alors que les HSH ont le niveau socio-économique le plus élevé (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)**). D'autre part, elles vivent plus souvent seules avec des enfants (**Lert F Bull Épidémiol Hebd 2013 (a)**). Il est possible que ce soit le mode de vie et les facteurs de risque comportementaux qui influencent l'observance au traitement et aient un impact sur la santé (**Obel N AIDS 2015**). En effet, la collaboration ART-CC a rapporté une mortalité plus faible chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux hommes, avec particulièrement moins de maladies ne définissant pas le SIDA telles que les infections non SIDA, les maladies du foie, les cancers non SIDA, les pathologies cardiovasculaires (**ART-CC (Jarrin I) Antivir Ther 2015**).

Les différentes études portent essentiellement sur la survie et la morbidité SIDA, or la morbidité non SIDA est actuellement plus fréquente que la morbidité SIDA et peut significativement impacter la qualité de vie des patients. Dans une étude réunissant les données de cohortes brésilienne et française, les femmes semblent avoir les mêmes taux de morbidité définissant le SIDA et ne définissant pas le SIDA que les hommes (**LUZ BMC Infect Dis 2014**). Les possibles différences en terme de morbidité selon le groupe de transmission et l'origine géographique n'ont pas été étudiées. Dans mon étude, bien que les femmes, toute origine confondue, n'aient pas une probabilité significativement plus élevée d'avoir un évènement clinique ou de décès, le risque des femmes migrantes est toutefois à la limite d'être significativement plus élevé par rapport aux HSH nés en France.

Enfin, parmi de nombreux facteurs de risque potentiel utilisés lors de l'ajustement dans les analyses étudiant la réponse clinique, le faible niveau de CD4, le statut clinique définissant le SIDA et l'âge avancé à l'initiation du traitement sont les facteurs qui ont le plus d'impact. Ce résultat a déjà été largement observé lors de précédentes études (**DAD study group (Monforte A) AIDS 2008, ART-CC (May M) Clin Infect Dis 2010, Guaraldi G Clin Infect Dis 2011, Luz BMC Infect Dis 2014, ART-CC (Ingle SM) Clin Infect Dis 2014**), et souligne la nécessité de dépister tôt après l'infection pour traiter le plus tôt possible les personnes.

2.4. Le poids de la morbidité après initiation du traitement

Globalement les taux d'incidences d'évènements/décès non SIDA sont plus élevés que les taux d'incidences d'évènements/décès SIDA. Quand on considère les évènements/décès SIDA et non SIDA, les incidences d'infections sont plus élevées que les incidences de cancers.

Parmi tous les évènements étudiés, les évènements les plus fréquemment rencontrés sont les infections non SIDA. Alors que les hommes hétérosexuels originaires des Antilles non Françaises n'ont pas de différence de risques d'infections comparés aux hommes hétérosexuels nés en France, les hommes hétérosexuels originaires d'Afrique sub-Saharienne ont un risque plus élevé d'infections bactériennes. Chez les femmes hétérosexuelles, les femmes originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises ont un risque plus élevé d'infections non SIDA (virales principalement, fongiques et parasitaires) comparées aux femmes nées en France. Il est possible que ces groupes de migrants soient plus à risque d'infection ne définissant pas le SIDA notamment en raison de leurs possibles retours temporaires dans leur pays d'origine les exposant à un sur-risque d'infection virale, parasitaire ou bactérienne à l'occasion du séjour dans un pays d'Afrique sub-Saharienne (**Ansart S. Rev Mal Respir 2002, Abgrall S Int J STD AIDS 2014**). Parmi l'ensemble des évènements infectieux non SIDA, la diarrhée virale (15%), le zona (12%), le paludisme (12%) et la fièvre d'origine virale (10%) sont les évènements infectieux les plus fréquents chez les femmes migrantes, et les pneumopathies bactériennes (48%) sont les évènements les plus fréquents chez les hommes originaires d'Afrique sub-Saharienne. Or il existe une vaccination permettant de prévenir significativement les infections invasives à Pneumocoque (**Frésard A Hum Vaccines Immunother 2016**).

Bien que le risque d'infections définissant le SIDA ne soit pas significativement plus élevé chez les migrants, après la prise en compte de facteurs démographiques, biologiques et cliniques à l'initiation du traitement, telle que la prise en charge en tardive, l'incidence ajustée d'infections définissant le SIDA reste plus élevée chez les hommes originaires d'Afrique sub-Saharienne que chez les hommes nés en France et plus élevée chez les femmes originaires des Antilles non Françaises par rapport aux femmes nées en France. Les incidences d'évènements infectieux définissant le SIDA sont les plus élevées durant les 6 premiers de traitement (données non montrées). Il est donc souhaitable de rester vigilant et de proposer un suivi plus rapproché que ce qui est actuellement recommandé, aux patients originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non Françaises notamment (**Rapport Morlat 2013**), dans les premiers mois de l'initiation des ARV. Des phénomènes d'IRIS concernant certains sur-risques infectieux dans les premiers mois du traitement ne sont pas exclus.

D'autres réflexions sont nécessaires à propos de ces derniers résultats. D'autre part, les antécédents de cancers non SIDA, de pathologies hépatiques, rénales avant initiation du traitement antirétroviral ainsi que l'apparition de ces évènements au cours du suivi doivent aussi être pris en compte. Par ailleurs, un autre travail en cours de réalisation porte sur les durées de traitement afin d'évaluer les risques de comorbidités suivant les 6 premiers mois de traitement, et après les 6 premiers mois de traitement, et les facteurs associés.

3. Enjeux futurs de la recherche

Les migrants sont un groupe à risque important d'infection par le VIH, sont dépistés tardivement et doivent être pris en compte dans les stratégies de dépistage, d'accès aux soins et de prévention. Ce travail montre qu'un sur-risque d'initier le traitement plus tardivement malgré une prise en charge à un stade encore peu avancé de la maladie du VIH existe chez les hommes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises, par rapport aux HSH nés en France. Une fois le traitement initié, les hommes et les femmes migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne/Antilles non Françaises ont un risque plus élevé de restauration plus lente des CD4 par rapport aux HSH nés en France, malgré la prise en compte de facteurs pronostics majeurs telle que la prise en charge tardive. Mais une fois entrés dans le soin et traités, hormis les risques d'infections non SIDA plus élevés chez les hommes et les femmes hétérosexuels originaires d'Afrique sub-Saharienne et des Antilles non françaises, il n'y a pas d'autre différence de comorbidités observée entre migrants hétérosexuels et non migrants hétérosexuels, chez les hommes et chez les femmes.

Un autre résultat important qui ressort de ces analyses concerne les différences observées entre les hommes et les femmes de même origine géographique et de même groupe de transmission, dans le délai d'initiation du traitement ARV, dans la réponse virologique au traitement et parmi les incidences de comorbidités après les premières années d'initiation du traitement ARV. Cette question doit être davantage explorée.

Une demande d'autorisation auprès de la CNIL est en cours pour obtenir les données socioéconomiques qui permettraient d'aller plus loin dans l'interprétation des résultats observés. D'autre part la mise à jour complète des données à partir de 2013 dans la FHDH, permettrait de réévaluer le risque de comorbidité à plus long terme. En effet, l'âge étant un facteur pronostic majeur de comorbidités, la population infectée vieillissant, une attention plus importante aux risques de comorbidités est primordiale (intérêt d'analyser les données du PMSI et de comparer à la population générale pour les PVVIH ayant des $CD4 > 500/\mu L$).

Actuellement, les recommandations préconisent une prise en charge rapide par l'utilisation des traitements antirétroviraux dès le diagnostic de l'infection à VIH (**Rapport Morlat 2013**). Aussi, parmi les futurs enjeux de recherche, il sera important d'étudier l'impact de ces recommandations sur le délai d'initiation du traitement antirétroviral puis de son efficacité thérapeutique. Avec des niveaux de CD4 au-delà de $500/\mu L$ et sur des périodes prolongées, on peut s'attendre à une baisse d'incidence des comorbidités associées à une prise en charge tardive. Toutefois les recommandations de traiter sans attendre peuvent perturber la construction de la relation de confiance entre le patient et le médecin. Une enquête de terrain afin d'évaluer l'impact sur cette relation serait utile.

Sur le plan méthodologique, le croisement entre l'origine géographique, le sexe et le groupe de transmission, doit être appliqué dans toutes les études et surtout lors de collaborations internationales où les effectifs permettent un tel découpage prenant ainsi en compte l'hétérogénéité des migrants.

Enfin, les résultats de ce travail s'appliquent essentiellement à des pays ayant une bonne couverture médico-sociale permettant la meilleure prise en charge de l'infection à VIH et un accès au soin facilité. Il serait intéressant de conduire ces mêmes travaux de recherche dans d'autres contextes de prise en charge. Plusieurs pays européens ne proposent pas de traitement aux migrants sans papiers vivant avec le VIH (**ECDC 2013 (b)**). D'autres pays ne fournissent que des services de soins d'urgence prenant fin lorsque l'état du patient est

stabilisé. Toutes les personnes, y compris les migrants en situation régulière et irrégulière, vivant avec le VIH/SIDA devraient bénéficier d'un accès gratuit au traitement. Cette mesure est dans l'intérêt des personnes infectées et du système de santé publique dans son ensemble car elle réduit le risque de transmettre le virus ainsi que le coût élevé du traitement d'urgence des événements définissant le SIDA et ne définissant pas le SIDA. La croissance rapide de la pandémie liée au VIH dans les pays d'Europe de l'Est fait craindre une augmentation significative de ces ressortissants parmi les migrants/étrangers infectés par le VIH dans les années à venir en France.

BIBLIOGRAPHIE

- Abgrall S, Fugon L, Lélé N, Carde E, Bentata M, Patey O, et al. Risk factors for adherence failure in HIV-infected sub-Saharan migrants living in France and travelling back to their native country. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 389-90.
- Abgrall S, Del Amo J. Effect of sociodemographic factors on survival of people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2016. [Epub ahead of print].
- Agyemang C, Addo J, Bhopal R, Aikins Ade G, Stronks K. Cardiovascular disease, diabetes and established risk factors among populations of sub-Saharan African descent in Europe: a literature review. *Global Health* 2009; 5:7. 51.
- Agyemang C, Owusu-Dabo E, de Jonge A, Martins D, Ogedegbe G, Stronks K. Overweight and obesity among Ghanaian residents in The Netherlands: how do they weigh against their urban and rural counterparts in Ghana? *Public Health Nutr* 2009; 12: 909-16.
- Ahonen EQ, Benavides FG, Benach J. Immigrant populations, work and health--a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 96-104.
- Allignol A, Schumacher M, Wanner C, Drechsler C, Beyersmann J. Understanding competing risks: a simulation point of view. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 86.
- Ansart S., Caumes E. Pneumopathies au retour de voyage. *Rev Mal Respir* 2002;18:693-697. Disponible : <http://www.em-consulte.com/rmr/article/151537> Dernier accès: 10 novembre 2016
- Anarfi JK. Women's migration, livelihoods and HIV/AIDS in West Africa. In: *Women migrants and HIV/AIDS: an anthropological approach*. Proceedings of the round table held on 20 November 2004. Paris: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2005. Disponible : <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001400/140007e.pdf> Dernier accès : 24 juillet 2016.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). 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: 1387–1396.

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Higher rates of AIDS during the first year of antiretroviral therapy among migrants: the importance of tuberculosis. *AIDS* 2013; 27: 1321-9.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on antiretroviral therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1800-9.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of ART among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59:287–297.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in overall and cause-specific mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Europe, Canada and the US. *Antivir Ther* 2015; 20: 21–28.
- Arnold M, Razum O, Coebergh JW. Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: An overview of the literature. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2647-59.
- Assurance Maladie. 2016. Disponible : <http://www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/la-protection-universelle-maladie.php> Dernier accès : 24 juillet 2016.
- Attias-Donfut C, Wolff FC. Le lieu d'enterrement des personnes nées hors de France. *Population*. 2005 ; 60: 813-36.
- Attias-Donfut C, Tessier P. Santé et vieillissement des immigrants. *Retraite et Société*. 2005; 46: 90-129.
- Beauchemin C, Hamel C, Simon P. Trajectories and Origin: Survey on population diversities. Institut National d'études démographiques (INED). WorkingPaper. 2010; 168: 5-6.
- Berchet C, Jusot F. Inégalités de santé liées à l'immigration et capital social. Une analyse en décomposition. *Économie publique*. 2009; 24-25: 73-100.
- Berchet C, Jusot F. L'état de santé des migrants de première et de seconde génération en France. Une analyse selon le genre et l'origine. *Revue Économique*. 2010; 61: 1075-98.
- Berchet C. Immigration and health care utilization in France: New evidences from the Health, Health Care and Insurance Survey. Document de travail du Laboratoire d'Economie de Dauphine –

Laboratoire d'Economie et de Gestion des Organisations de Santé (Leda-Legos) (mimeo). 2011.

Berchet C. Numéro thématique – Santé et recours aux soins des migrants en France. Etat de santé et recours aux soins des immigrés en France : une revue de la littérature. INVS. Bull Epidémiol Hebd 2013 N° 2-3-4. 2012.

Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA: Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001–2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 368–375.

Beyersmann J, Latouche A, Buchholz A, Schumacher M. Simulating competing risks data in survival analysis. *Stat Med* 2009; 28: 956-71.

Boisguerin B, Haury B. Les bénéficiaires de l'AME au contact avec le système de soins. *Études et Résultats*. 2008; 645: 1-8.

Boulogne R, Jouglu E, Breem Y, Kunst AE, Rey G. Mortality differences between the foreign-born and locally-born population in France (2004-2007). *Soc Sci Med* 2012; 74: 1213-23.

Bouvier-Colle MH, Magescas JB, Hatton F. Causes de décès et jeunes étrangers en France. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 1985; 33: 409-16.

Brahimi M. La mortalité des étrangers en France. *Population*. 1980; 3: 603-22.

Breton G, Lewden C, Spire B, Salmon D, Brun-Vézinet F, Duong M, *et al.* APROCO COPILOTE ANRS CO8 Study Group. Characteristics and response to antiretroviral therapy of HIV-1 infected patients born in Africa and living in France. *HIV Med* 2007; 8: 164-70.

Brix O. Santé et migration. In : Lebas J, Chauvin P. *Précarité et santé*. Ed: Flammarion, Paris 1998. p. 99-102.

Brutel C, cellule Statistiques et études sur l'immigration, INSEE. Les immigrés récemment arrivés en France – Une immigration de en plus en européenne. *INSEE Première N°1524*. 2014.

Brutel C. Cellule Statistiques et études sur l'immigration, INSEE. Populations française, étrangère et immigrée depuis 2006. *Insee focus n°38*. 2015.

Brutel C. cellule Statistiques et études sur l'immigration, INSEE. La localisation géographique des immigrés. Une forte concentration dans l'aire urbaine de Paris. *Insee Première n°1591*. 2016.

- Calvez M, Fierro F, Laporte A et Semaille C. Le recours tardif aux soins des personnes séropositives pour le VIH : données de l'enquête Retard, France, novembre 2003-août 2004. Bull Epidémiol Hebd 2006; 31: 227-9.
- Carballo M, Mboup M. International migration and health. A paper prepared for the Policy Analysis and Research Programme of the Global Commission on International Migration by International Centre for Migration and Health 2005. Disponible : https://www.iom.int/jahia/webdav/site/myjahiasite/shared/shared/mainsite/policy_and_research/gcim/tp/TP13.pdf Dernier accès : 23 juillet 2016.
- Carde E. Access to health care and racial discrimination. Santé Publique 2007; 19: 99-109.
- Caro-Murillo AM, Castilla Catalán J, del Amo Valero J. Epidemiology of HIV infection in immigrants in Spain: information sources, characteristics, magnitude and tendencies. Gac Sanit 2010; 24: 81-88.
- Cattacin S, Chimienti M. Difference Sensitivity in the Field of Migration and Health : National policies compared. Ed : University of Geneva. Working Paper of the Departement of Sociology 2007; 1.
- Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D, *et al.* Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2007. Bull Epidémiol Hebd. 2008; 433-460.
- Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R, *et al.* Découvertes de séropositivité VIH et de sida : France, 2003-2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014; 154-62.
- Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, *et al.* Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003-2013. Bull Epidémiol Hebd. 2015; 152-61.
- Chaouchi S, Casu C, Caussidier J, Ledesert B (dir). État de santé et accès aux soins des migrants en France. Analyse et synthèse bibliographique. Montpellier : Observatoire régional de la Santé du Languedoc-Roussillon; 2006. 82 p.
- Chauvin P, Parizot I, Revet S, Richar C, Bazin F, Paugam S, *et al.* Santé et recours aux soins des populations vulnérables. Ed: Inserm. Coll: Questions en santé publique. Paris: INSERM; 2005.

Chauvin P, Parizot I et Simonnot N, Observatoire européen de l'accès aux soins de santé, Médecins du monde, 2009. Disponible : <https://mdmeuroblog.files.wordpress.com/2014/01/observatoire-europeen-2009-fr.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016.

Coirier E. Infos migrations – Le recours aux soins des nouveaux migrants. Départements des statistiques, des études et de la documentation (DSED). Numéro 76. Juin 2015. Disponible : <http://www.immigration.interieur.gouv.fr/Info-ressources/Statistiques/Etudes-et-publications/Publications/Numeros-parus-en-2015/Le-recours-aux-soins-des-nouveaux-migrants> Dernier accès : 24 juillet 2016.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4₅₀₀/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 433–445.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. Socio-economic Inequalities and HIV Writing Group. Delayed HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy: inequalities by educational level, COHERE in EuroCoord. *AIDS* 2014; 28: 2297–2306.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord : Migrants Working Group. Mortality in migrants living with HIV in Western Europe (1997-2013): a collaborative cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2: e540-549.

Conseil National du SIDA (CNS). VIH, politique et société - Rapport d'activité 2012-2013 du Conseil national du sida. Avis sur la protection sociale des étrangers vivant avec le VIH en France et l'intérêt de son évolution vers le droit commun. Avril 2014. Disponible : <http://cns.sante.fr/rapports-et-avis/vih-politique-et-societe-rapport-dactivite-2012-2013-du-conseil-national-du-sida/> Dernier accès : 24 juillet 2016.

D'Almeida KW, Lert, F, Spire B, Dray-Spira R. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: socio-economic status still plays a role in the era of cART. Results from the ANRS-VESPA 2 study, France. *Antivir Ther* 2016. [Epub ahead of print]

Darmon N, Khlat M. An overview of the health status of migrants in France, in relation to their dietary practices. *Public Health Nutr* 2001; 4: 163-72.

- Davies A, Basten A, Frattini C. Migration: A social determinant of the health of migrants. International Organization for Migration (IOM). Background paper. In the framework of the "Assisting Migrants and Communities (AMAC): Analysis of Social Determinants of Health and Health Inequalities" project. European Commission DG Health and Consumers' Health Programme/Portuguese High Commissariat for Health 2006. Disponible : <http://www.migrant-health-europe.org/files/FINAL%20DRAFT%20-%20IOM%20SDH.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016.
- Davies AA, Borland RM, Blake C, West HE. The dynamics of health and return migration. *PLoS Med* 2011; 8: e1001046.
- Del Amo J, Likatavicius G, Perez-Cachafeiro S, et al. The epidemiology of HIV and AIDS reports in migrants in the 27 European Union countries, Norway and Iceland: 1999-2006. *Eur J Public Health*. 2011; 21: 620–626.
- Del Amo J. for the Socio-economic inequalities working group of COHERE in EuroCoord. Response to combination antiretroviral treatment in HIV-positive individuals in Europe: variation by educational level. 14th European AIDS Conference, Brussels, Belgium, October 16–19, 2013.
- Del Amo J. HIV and Migrants. In: Symposium: Where Are the HIV Hot Spots. 23th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, **2016**. Oral abstract N173.
- Delfraissy JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004. Paris: Flammarion; 2004. Disponible : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/044000467.pdf> Dernier accès : 25 juillet 2016.
- Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Lang T, Lert F. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 312-7.
- Desgrées du Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Le Guen M, Gosselin A, Panjo H, et al. Is hardship during migration a determinant of HIV infection? Results from the ANRS PARCOURS study of sub-Saharan African migrants in France. *AIDS Lond Engl*. 2016; 30: 645-56.
- Dieleman M, Migrant(e)s subsaharien(ne)s et VIH. Trajectoires et vulnérabilités, Bruxelles, Observatoire du Sida et des sexualités (FUSL), mai 2008. Disponible : <http://observatoire-sidasexualites.be/wp-content/uploads/publications-et-documents/2008-Migrant-esSubsaharien-nesetVIH.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016

- Dourgnon P, Jusot F, Sermet C, Silva J. Immigrants' access to ambulatory care in France. *Questions d'Économie de la Santé*. 2009; 146: 1-6.
- Dray-Spira R, Spire B, Heard I, Lert F. VESPA Study Group. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS* 2007; 21(Suppl 1): S5-12.
- Dray-Spira R, Wilson d'Almeida K, Aubrière C, Marcellin F, Spire B, Lert F et le groupe Vespa2. État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; 285-92.
- Dunn J, Dyck I. Social determinants of health in Canada's immigrant population: results from the National Population Health Survey. *Soc Sci Med*. 2000; 51: 1573-93.
- Editorial. Institutionalised racism in health care. *Lancet* 1999; 353: 76.
- Eholié SP, N'Dour CT, Cissé M, Bissagnéné E, Girard PM. L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006; 36: 443-8.
- European Centre for the Epidemiological Monitoring of HIV/AIDS (euroHIV). HIV/AIDS surveillance in Europe. End-year report 2006 No. 75. Ed: Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice 2007 Disponible : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/eurohiv_75/eurohiv_75.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016.
- European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (a). Migrant health: background note to the ECDC Report on migration and infectious diseases in the EU. 2009. Disponible : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0907_TER_Migrant_health_Background_note.pdf. Dernier accès : 22 juillet 2016.
- European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (b). Migrant health: access to HIV prevention, treatment and care for migrant populations in EU/EEA countries. 2009. Disponible: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0907_ter_migrant_health_hiv_access_to_treatment.pdf. Dernier accès : 22 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Tuberculosis surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control 2010. Disponible : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/78856/E93600.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (a). Migrant health: improving HIV data comparability in migrant populations and ethnic minorities in EU/EEA/EFTA countries: finding from a literature review and expert panel. 2011. Disponible : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_TER_Improving_HIV_data_comparability_in_migrants.pdf. Dernier accès : 22 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (b). Migrant health: epidemiology of HIV and AIDS in migrant communities and ethnic minorities in EU/EEA countries. 2011. Disponible : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_TER_HIV_in_migrants.pdf. Dernier accès : 22 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (a). Migrant health: sexual transmission of HIV within migrant groups in the EU/EEA and implications for effective interventions. 2013. Disponible : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Migrant-health-sexual-transmission.pdf>. Dernier accès : 22 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (b). Thematic report: migrants monitoring implementation of the dublin declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 progress. 2013 Disponible : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-monitoring-report-migrants-september-2013.pdf>. Dernier accès : 22 juillet 2016.

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) (c). HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. 2013. Disponible : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-report-2012-20131127.pdf> Dernier accès : 24 juillet 2016

European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. 2014. Disponible : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/assessing-burden-disease-migrant-populations.pdf>. Dernier accès : 22 juillet 2016. European Centre for Disease Control and

Prevention (ECDC) (a). HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. 2015. Disponible : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-in-Europe-2014.pdf>

Dernier accès : 23 août 2016.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (b). Thematic report: Migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. 2015. Disponible : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-migrants-2014.pdf>

Dernier accès : 24 juillet 2016. European Commission. Action plan on HIV/AIDS in the EU and neighbouring countries: 2014-2016. 2014 Disponible: http://ec.europa.eu/health/sti_prevention/docs/ec_hiv_actionplan_2014_en.pdf. Dernier accès : 22 juillet 2016.

EUROSTAT. Statistiques sur la migration et la population migrante. Statistics explained 2015. Disponible : http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Migration_and_migrant_population_statistics/fr Dernier accès : 22 juillet 2016.

Fakoya I, Álvarez-del Arco D, Woode-Owusu M, Monge S, Rivero-Montesdeoca Y, Delpech V, et al. A systematic review of post-migration acquisition of HIV among migrants from countries with generalised HIV epidemics living in Europe: implications for effectively managing HIV prevention programmes and policy. BMC Public Health. 2015; 15: 561.

Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani ML, Costagliola D. For the French Hospital Database on HIV. Influence of gender and HIV transmission group on initial HAART prescription and treatment response. HIV Med 2006; 7: 520–29.

Fassin D. Santé et immigration. Les vérités politiques du corps. Cahiers de l'URMIS n°5 1999. Disponible : <http://urmis.revues.org/351?file=1> Dernier accès : 24 juillet 2016

Fennelly K. The “healthy migrant” effect. Minn Med 2007; 90: 51-3

Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association 1999; 94: 496-509.

Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients French recommendations. Hum Vaccines Immunother. 2016; 0. [Epub ahead of print]

- Garriga C, Garcia de Olalla P, Miro JM, et al., Barcelona HIV/AIDS working group. Mortality, causes of death and associated factors relate to a large HIV population-based cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0145701.
- Garsion JP. Ou travaillent les clandestins ? Direction de l'Éducation, de l'Emploi, du Travail et des Affaires sociales. OCDE L'observateur, 1999.
- Gosselin A, Desgrées du Loû A, Lelièvre E, et al. Migrants subsahariens : combien de temps leur faut-il pour s'installer en France ? *Population et Sociétés* ; n° 533, mai 2016. n° ISSN 0184 77 83.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18: 2029–38.
- Grillo F, Vallee J, Chauvin P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a regular consulting in primary care for gynaecological health, in Paris, France. *Prev Med* 2012; 54: 259-65.
- Grove NJ, Zwi AB. Our health and theirs: forced migration, othering, and public health. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1931-42.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E. *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
- Guiguet M, Dionou S, Volant J, Samba MC, Benammar N, Chauvin P, Simon A. Men from Sub-Saharan Africa Living in Worker Hostels in France: A Hidden Population with Poor Access to HIV Testing. *J Immigr Minor Health* 2006. [Epub ahead of print]
- Gushulak BD, MacPherson DW. The basic principles of migration health: population mobility and gaps in disease prevalence. *Emerg Themes Epidemiol* 2006; 3: 3.
- Gushulak BD, MacPherson DW. Health aspects of the pre-departure phase of migration. *PLoS Med* 2011; 8: e1001035.
- Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends in cancer mortality among migrants in England and Wales, 1979-2003. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2168-79.

- Hermans SM, van Leth F, Kiragga AN, Hoepelman AIM, Lange JMA, Manabe YC. Unrecognised tuberculosis at antiretroviral therapy initiation is associated with lower CD4+ T cell recovery. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 1527–1533.
- Hernando V, Álvarez-del Arco D, Alejos B, Monge S, Amato-Gauci AJ, Noori T, et al. HIV Infection in Migrant Populations in the European Union and European Economic Area in 2007-2012: An Epidemic on the Move. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015; 70: 204-11.
- Huber M, Stanciole A, Bremner J, Wahlbeck K. Quality in and Equality of Access to Healthcare Services: Health QUEST. Brussels: DG Employment, Social Affairs and Equal Opportunities 2008.
- Ikram UZ, Mackenbach JP, Harding S, Rey G, Bhopal RS, Regidor E, et al. All-cause and cause-specific mortality of different migrant populations in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2015; 1-11.
- INSEE. Les immigrés en France – édition 2005. Paris : INSEE, coll. Références INSEE, 2005 : 161 p.
- INSEE (a). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. Diversités des origines géographiques - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.
- INSEE (b). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. 1.1 Etranger, immigré, descendant direct d'immigrés né en France - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.
- INSEE (c). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. 1.6 Hommes et femmes - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.
- INSEE (d). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. 1.4 Année et âge d'arrivée en France - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.
- INSEE (e). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. Histoire de l'immigration - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.

- INSEE (f). Fiches thématiques : Population immigrée. In : Immigrés et descendants d'immigrés en France. Situation familiale avant la migration - Insee Références -Édition 2012, Insee, p. 94-135.
- INSEE. Tableaux de l'Economie Française. 3.7 Etrangers – Immigrés. Collection Insee références, édition 2016. Disponible : http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/tef2016.pdf Dernier accès : 23 juillet 2016.
- INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
- Institut national de veille sanitaire (INVS). Déclaration obligatoire de l'infection à VIH et du SIDA. Disponible : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Declaration-obligatoire-de-l-infection-a-VIH-et-du-sida> Dernier accès : 24 juillet 2016.
- Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, Teglas J-P, Faye A, Dollfus C, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Sahara African immigrants and for French women? *AIDS* 2008; 22: 1503-11.
- Jusot F, Silva J, Dourgnon P, Sermet C. Inégalités de santé liées à l'immigration en France. Effet des conditions de vie ou sélection à la migration. *Revue Économique*. 2009; 60: 385-411.
- Keiser O, Spycher B, Rauch A, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study: latent class analysis. *AIDS Behav* 2012; 16: 245-55.
- Keller AS, Rosenfeld B, Trinh-Shevrin C, Meserve C, Sachs E, Levis JA, Singer E, Smith H, Wilkinson J, Kim G, Alden K, Ford D. Mental health of detained asylum seekers. *Lancet* 2003; 362: 1721-3.
- Kesselring AM, Gras L, Wit FW, Calmy A, Cavassini M, Glass TR, et al. Immune restoration and onset of new AIDS-defining events with combination antiretroviral therapy in HIV type-1-infected immigrants in the Netherlands. *Antivir Ther* 2010; 15: 871-9.
- Khlat M, Sermet C, Laurier D. La morbidité dans les ménages originaires du Maghreb, sur la base de l'enquête santé Insee 1991-1992. *Population*. 1998; 53: 1155-84.

- Khlat M, Darmon N. Is there a Mediterranean migrants mortality paradox in Europe? *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 1115-8.
- Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J* 2009; 34: 1180-9.
- Labree LJ, van de Mheen H, Rutten FF, Foets M. Differences in overweight and obesity among children from migrant and native origin: a systematic review of the European literature. *Obes Rev* 2011; 12: e535-47.
- Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Dray-Spira R, Duvivier C, Fischer P, et al. Predictors identified for losses to follow-up among HIV-seropositive patients. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 829-35.
- Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther.* 2007; 12: 89-96.
- Lapostolle A, Massari V, Beltzer N, Halfen S, Chauvin P. Differences in recourse to HIV testing according to migration origin in the Paris metropolitan area in 2010. *J Immigr Minor Health* 2013; 15: 842-5.
- Larchanche S. Intangible obstacles: health implications of stigmatization, structural violence, and fear among undocumented immigrants in France. *Soc Sci Med* 2012; 74: 858-63.
- Laurenco L, Colley G, Nosyk B, et al. High levels of heterogeneity in the HIV cascade of care across different population subgroups in British Columbia, Canada. *PLoS One* 2014; 9: e115277.
- Leclere FB, Jensen L, Biddlecom AE. Health care utilization, family context and adaptation among immigrants to the United States. *J Health Soc Behav.* 1994; 35: 370-84.
- Legarth R, Omland LH, Kronborg G, et al. Educational attainment and risk of HIV infection, response to antiretroviral treatment, and mortality in HIVinfected patients. *AIDS* 2014; 28: 387–396.
- Légrifrance, le service public de la diffusion du droit. 2016. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031663208> Dernier accès : 24 juillet 2016.

- Lert F, Obadia Y et l'équipe de l'enquête Vespa. Comment vit-on en France avec le VIH/SIDA ? Population et société n°406, INED, 2004.
- Lert F, Melchior M, Ville I. Functional limitations and overweight among migrants in the Histoire de Vie study. Rev Epidemiol Santé Publique. 2007; 55: 391-400.
- Lert F (a). Vivre avec le VIH : premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2 », Bull Epidemiol Hebd 2013 n°26-27, INVS, 2013.
- Lert F (b), Annequin M, Tron L, et al. Situation socio-économique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'Hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS-VESPA 2. Bull Épidémiol Hebd 2013; 26-27: 293-9.
- Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ 2010; 340: b5087.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, Semaille C, Morlat P, Salmon D, Cacoub P, Chene G: 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 Immunodefic Syndr 2008; 48: 590–598.
- Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika 1986; 73: 13-22.
- Lindert J, Ehrenstein OS, Priebe S, Mielck A, Braehler E. Depression and anxiety in labor migrants and refugees : a systematic review and meta-analysis. Soc Sci Med 2009; 69: 246-57.
- Lombrail P. A propos des liens entre santé et migration. Sciences Sociales et Santé 1999; 17 :37-44.
- Lot F, Bourdillon F. Découvertes de séropositivité VIH et de SIDA en 2014. Institut national de veille sanitaire (INSVS). Point épidémiologique. 2016. Disponible : <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-1er-avril-2016> Dernier accès : 12 août 2016.
- Lot F, Bourdillon F. Infection par le VIH/SIDA et les IST. Institut national de veille sanitaire (INSVS). Point épidémiologique. 2015. Disponible : <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH->

[sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015](#) Dernier accès : 24 juillet 2016.

Lucas E, Cazein F, Brunet S, et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués depuis 2003: données de huit années de surveillance. *Bull Epidémiol Hebd* 2012; 46-47: 533-7.

Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessemfar M, et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000–2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 278.

Lydie N, Lamoureux P. Les populations africaines d'Île de France face au VIH/SIDA. Connaissances, attitudes, croyances et comportements. Saint-Denis : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), 2007. Disponible : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1044.pdf> Dernier accès : 24 juillet 2016.

Lynch C, Roper C. The transit phase of migration: circulation of malaria and its multidrug-resistant forms in Africa. *PLoS Med* 2011; 8: e1001040.

Marcellin P, Péquignot S, Delarocque Astagneau E, Ganne N, Hillon P, et al. Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in France : a large scale national survey. *J Hepatol* 2006 ; 44: S174.

Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort Profile: French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1425–36.

Massari V, Lapostolle A, Grupposo MC, Dray-Spira R, Costagliola D, Chauvin P. Which adults in the Paris metropolitan area have never been tested for HIV? A 2010 multilevel, cross-sectional, population-based study. *BMC Infect Dis* 2015; 15 : 278.

McKay L, Macintyre S, Ellaway A. Migration and Health: A Review of the International Literature. Glasgow: MRC Social & Public Health Sciences Unit, Occasional Paper No 12. 2003.

Méchali D, Bouchaud O. Faut-il une prise en charge spécifique des migrants infectés par le VIH en France? *Médecine et maladies infectieuses*. 2008; 38 : 438-42.

Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, JC Desenclos. Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs de l'hépatite B chez les assurés sociaux

du régime général de France métropolitaine, 2003-2004. Analyse descriptive, Institut national de veille sanitaire (INVS). 2005. Disponible : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140205/rapport_analyse_descriptive.pdf Dernier accès : 9 août 2016

Méjean C, Traissac P, Eymard-Duvernay S, El Ati J, Delpeuch F, Maire B. Influence of socio-economic and lifestyle factors on overweight and nutrition-related diseases among Tunisian migrants versus non-migrant Tunisian and French. *BMC Public Health*. 2007; 7: 265.

Meyer L, Chaix ML, Nagy Z, et al. Presented at: Proceedings of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22–25 July 2007. Sydney, Australia; 2007. Low CD4 T cell counts in sub-Saharan African subjects enrolled at the time of HIV-1 primary infection in the French ANRS PRIMO cohort. TUPEB004.

MIGREUROP. Atlas des migrants en Europe. Géographie critique des politiques migratoires. Editions : Armand Colin, Paris 2009.

MIGREUROP. Atlas des migrants en Europe. Géographie critique des politiques migratoires. Ed: Armand Colin 2012.

Ministère de l'emploi et de la solidarité. Plan national de lutte contre le SIDA 2001-2004. France 2001. 56p. Disponible : <http://hivhealthclearinghouse.unesco.org/sites/default/files/resources/planat.pdf> Dernier accès: 9 août 2016.

Ministère de la Santé et des solidarités. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2005-2008. France 2004. 83 p. Disponible : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/sida/AP2006/programme_sida_DGS_2005-2008.pdf Dernier accès : 9 août 2016.

Ministère de la santé et des sports. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014. France 2010. 266 p. Disponible : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf Dernier accès: 23 juillet 2016.

Misra A, Ganda OP. Migration and its impact on adiposity and type 2 diabetes. *Nutrition* 2007; 23: 696-708.

- Mizrahi A, Mizrahi A, Wait S. Accès aux soins et état de santé des populations immigrées en France. Paris : Centre de Recherche d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé (CreDES) ; 1993. 62. Report No: 2-87812-093-0.
- Mizrahi A. Morbidité et soins médicaux aux personnes nées à l'étranger. *Journal d'Economie Médicale*. 2008; 26: 159-76.
- Mladovsky P. Migration and health in the EU. Research note for EC Directorate-General Employment, Social Affairs and Equal Opportunities. Unit E1 - Social and Demographic Analysis 2007. Disponible : http://ec.europa.eu/employment_social/social_situation/docs/rn_migration_health.pdf Dernier accès : 23 juillet 2016
- Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, Gatell J, Rakhmanova A, Johnson M, Kirk O, Lundgren J: Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 262–270.
- Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013; 64: 197-203.
- Morlat P, le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion médecine-sciences 2013. Disponible: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016.
- Mouala C, Houzé S, Guiguet M, Abboud P, Pialoux G, Viget N, et al. Imported malaria in HIV-infected patients enrolled in the ANRS CO4 FHDH study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008; 49: 55-60.
- Nazroo JY. The structuring of ethnic inequalities in health: economic position, racial discrimination, and racism. *Am J Public Health* 2003; 93: 277-84.
- Obel N. Show me your neighbours and I will tell you how you are. *AIDS* 2015; 29: 239-40.
- OCDE. Perspectives des migrations internationales : SOPEMI. Edition 2008. Disponible : <http://www.oecd.org/fr/els/mig/41275422.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016.

ONUSIDA – Journée mondiale de lutte contre le SIDA 2015. Le SIDA en chiffre 2015. Genève 2015. Disponible :

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr.pdf

Dernier accès : 23 juillet 2016.

ONUSIDA – Fiche d'information 2016. Statistiques mondiales. WORLD AIDS DAY 2016.

Disponible: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2016/UNAIDS_FactSheet Dernier

accès : 23 juillet 2016.

Optimized Phase III Trial of Immuno-stimulation with Maraviroc, a CCR5 antagonist, combined with Anti Retroviral Therapy (cART) in advanced, Late diagnosed HIV-1 infected patients with an AIDS-defining event and/or CD4 counts below 200 cells/mm³ (OPTIMAL). 2010.

Disponible : [https://www.google.fr/search?q=ESSAI+OPTIMAL&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=5V9qV8-](https://www.google.fr/search?q=ESSAI+OPTIMAL&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=5V9qV8-2LIx8weNyq3ICw#q=ESSAI+OPTIMAL+ANRS)

[2LIx8weNyq3ICw#q=ESSAI+OPTIMAL+ANRS](https://www.google.fr/search?q=ESSAI+OPTIMAL+ANRS) Dernier accès : 24 juillet 2016.

Organisation Internationale pour les migrations (OIM). World Migration Report 2008: Managing Labour Mobility in the Evolving Global Economy. Disponible :

https://publications.iom.int/fr/system/files/pdf/wmr_1.pdf Dernier accès : 23 juillet 2016.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Santé des migrants, flux migratoire et mondialisation. Rapport du secrétariat de l'OMS. 2008: A71/12.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). VIH/SIDA. Aide-Mémoire N°360. 2016. Disponible :

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/> Dernier accès : 24 juillet 2016.

Parrish DD, Blevins M, Stinnette SE, Rebeiro PF, Shepherd BE, Sterling TR, et al. Virologic, immunologic and clinical responses in foreign-born versus US-born HIV-1 infected adults initiating antiretroviral therapy: an observational cohort study. PloS One 2012; 7: e52336.

Patterson S, Cescon A, Samji H, et al., CANOC collaboration. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. BMC Infect Dis 2015; 15: 274.

Peretti-Watel P, Riandey B, Dray-Spira R, et al. Surveying the HIV-Positive Population in France. The ANRS-EN12-VESPA 2003 Survey. Population 2005; 60: 525-550.

Pourette Dolorès, « Prise en charge du VIH et de l'hépatite B chronique chez les migrants subsahariens en France : le rôle-clé de la relation médecin-patient », Santé Publique 2013 ;

25 : p. 561-570. Disponible : <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2013-5-page-561.htm> Dernier accès : 25 juillet 2016.

Protopopescu C, Raffi F, Spire B, et al., ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Twelve-year mortality in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. The ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *Antivir Ther* 2015; 20: 763–772.

Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team, Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 119-27.

Raffetti E, Albini L, Gotti D, et al., MASTER Cohort. Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study. *BMC Public Health* 2015; 15: 235.

Razum O, Zeeb H, Rohrmann S. The “healthy migrant effect” not merely a fallacy of inaccurate denominator figures. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 191-2.

Razum O. Commentary: of salmon and time traveler musing on the mystery of migrant mortality. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 919-21.

Rechel B, Mladovsky P, Devillé W, Rijks B. Migration and health in the European Union. Ed: Open University Press, Maidenhead 2011. 257p.

Rechel B, Mladovsky P, Ingleby D, Mackenbach JP, McKee M. Migration and health in an increasingly diverse Europe. *Lancet* 2013; 381: 1235-45.

Rondet C, Lapostolle A, Soler M, Grillo F, Parizot I, Chauvin P. Are immigrants and nationals born to immigrants at higher risk for delayed or no lifetime breast and cervical cancer screening? The results from a population-based survey in paris metropolitan area in 2010. *PLoS One* 2014; 9: e87046.

Savignoni A, Lot F, Pillonel J, Laporte A. Situation du Sida dans la population étrangère domiciliée en France, Institut national de veille sanitaire (INVS), Paris, 1999. Disponible : <http://www.invs.sante.fr/publications/sida3/rapport.pdf> Dernier accès: 22 juillet 2016.

Schenker M. Work-related injuries among immigrants: a growing global health disparity. *Occup Environ Med* 2008; 65: 717-8.

Secrétariat général du comité interministériel de contrôle de l'immigration. Les chiffres de la politique de l'immigration et de l'intégration : année 2011. Neuvième rapport établi en application de l'article L. 111-10 du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile. Ed : La documentation Française, Paris. 2012. Disponible : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000159.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016

Service Public. Le site officiel de l'administration française. Accueils particuliers. Social et santé. CMU et AME. 2016. Disponible : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N19717> Dernier accès: 24 juillet 2016.

Slama L, Le Camus C, Amiel C, Pialoux G, Gharakhanian S. L'observance thérapeutique au cours de l'infection VIH, une approche multidisciplinaire. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006; 36: 16-26.

Sobrinho-Vegas P, Moreno S, Rubio R, et al., Cohorte de la Red de Investigacion en Sida, Spain. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004–2013. *J Infect* 2016; 72: 587–596.

Staehelin C, Keiser O, Calmy A, Weber R, Elzi L, Cavassini M, et al. Longer term clinical and virological outcome of sub-Saharan African participants on antiretroviral treatment in the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 79-85.

Steel Z, Silove D, Brooks R, Momartin S, Alzuhairi B, Susljik I. Impact of immigration detention and temporary protection on the mental health of refugees. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 58-64.

Stirbu I, Kunst AE, Vlems FA, Visser O, Bos V, Deville W, Nijhuis HG, Coebergh JW. Cancer mortality rates among first and second generation migrants in the Netherlands: Convergence toward the rates of the native Dutch population. *Int J Cancer* 2006; 119: 2665-72. 47.

Suarez-Garcia I, Sobrinho-Vegas P, Dalmau D, et al., CoRIS. Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients infected through sexual transmission: late presentation, delayed antiretroviral treatment, and higher mortality. *Addiction* 2016. doi: 10.1111/add.13348.

Supervie V, Ekouevi DK. Overview of the HIV epidemics in France and worldwide. *Rev Prat*. 2014; 64: 1060-6.

- Supervie V, Ndawinz, JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS Lond Engl* 2014; 28: 1797–1804.
- Supervie V, Marty L, Lacombe JM, Dray-Spira R, Costagliola D, FHDH-ANRS CO4 study group. Looking beyond the cascade of HIV care to end the AIDS epidemic: estimation of the time interval from HIV infection to viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016. [Epub ahead of print]
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22.
- Thierry X. International migrations in Europe: towards harmonization of statistics. *INED Populat Soc* 2008; 442: 1-4. Disponible : <http://www.ined.fr/en/publications/population-and-societies/harmonization-european-statistics-international-migration/> Dernier accès : 6 septembre 2016.
- Thirion X, Sambuc R, San Marco JL. L’anonymat dans les enquêtes épidémiologiques: étude et mise en oeuvre d’une nouvelle méthode. *Rev Epidém et Santé Publ* 1988; 36: 36-42.
- Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, the ANRS-Vespa2 study group. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: Heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One*. 2014; 9: e107451.
- Ujic-Voortman JK, Baan CA, Seidell JC, Verhoeff AP. Obesity and cardiovascular disease risk among Turkish and Moroccan migrant groups in Europe: a systematic review. *Obes Rev* 2012; 13: 2-16. 55.
- UNAIDS (ONUSIDA). HIV and international labour migration. UNAIDS policy brief. 2008. Disponible : http://data.unaids.org/pub/Manual/2008/jc1513a_policybrief_en.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016.
- UNAIDS (ONUSIDA). The gap report. Ending the AIDS epidemic. Geneva 2014. Disponible : http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016.
- United Nations Organization (ONU). Asia-Pacific Migration Research Network. No safety signs here: research study on migration and HIV vulnerability from seven South and North-East Asian countries. New York: United Nations Development Programme 2004. Disponible :

<https://www.unodc.org/documents/hiv->

[aids/publications/Migration_HIV_South_East_Asia_undp_safety_here_0408.pdf](https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/publications/Migration_HIV_South_East_Asia_undp_safety_here_0408.pdf)

Dernier

accès : 24 juillet 2016.

United Nations Organization (ONU) – International Migration Report 2015. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2016). International Migration Report 2015. Highlights (ST/ESA/SER.A/375). Disponible : http://www.un.org/en/development/desa/population/migration/publications/migrationreport/docs/MigrationReport2015_Highlights.pdf Dernier accès : 23 juillet 2016.

Van Walraven C, Hawken S. Competing risk bias in Kaplan-Meier risk estimates can be corrected. *J Clin Epidemiol* 2016; 70: 101-5.

Vandenheede H, Deboosere P, Stirbu I, Agyemang CO, Harding S, Juel K, Rafnsson SB, Regidor E, Rey G, Rosato M, Mackenbach JP, Kunst AE. Migrant mortality from diabetes mellitus across Europe: the importance of socio-economic change. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 109- 17.

Vignier N, Bouchaud O, Ravalihasy A, Gosselin A, Pannetier A, Lert F, *et al.* et le groupe ANRS PARCOURS. Accès et maintien d'une couverture maladie parmi les personnes migrantes originaires d'Afrique subsaharienne vivant en Ile-de-France : résultats de l'enquête ANRS PARCOURS. *Actualité en santé publique*, 2016, ANRS. Disponible : http://www.parcours-sante-migration.com/IMG/pdf/acces_cm_parcours_v6-1.pdf. Dernier accès : 05 juillet 2016

Visser O, van Leeuwen FE. Cancer risk in first generation migrants in North- Holland/Flevoland, The Netherlands, 1995-2004. *Eur J Cancer* 2007; 43: 901-8. 48.

Wanner P, Khlat M, Bouchardy C. Habitudes de vie et comportements en matière de santé des immigrants méditerranéens en France – enquête Conditions de Vie 1987. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1995; 43: 548-59.

Wanner P, Bouchardy C, Khlat M. Causes de décès des immigrants en France 1979-1985. *Migrations Santé*. 1997; 91: 9-38.

Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, *et al.* Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14: 195-207.

- Whyte J, Whyte MD, Hires K. A study of HIV positive undocumented African migrants' access to health services in the UK. *AIDS Care* 2015; 27: 703-705.
- Williams DR, Neighbors HW, Jackson JS. Racial/ethnic discrimination and health: findings from community studies. *Am J Public Health* 2003; 93: 200-8.
- World Health Organization (WHO). International migration, health & human rights. *Health & Human Rights Publications Series Issue N°4*. Geneva 2003. Disponible : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42793/1/9241562536.pdf> Dernier accès : 23 juillet 2016.
- Yéni P, et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Paris : Flammarion médecine-sciences 2006. Disponible : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_experts_2006.pdf Dernier accès : 24 juillet 2016
- Zimmerman C, Kiss L, Hossain M. Migration and health: a framework for 21st century policy-making. *PLoS Med* 2011; 8: e1001034.

ANNEXE

COREVIH

Paris area: *Corevih Ile de France Centre* (GH Pitié-Salpêtrière: O Benveniste, A Simon, G Breton, C Lupin, E Bourzam; Hôpital Saint-Antoine: PM Girard, L Fonquernie, N Valin, B Lefebvre, M Sebire; Hôpital Tenon: G Pialoux, MG Lebrette, P Thibaut, A Adda, M Hamidi, J Cadranel, A Lavolé, A Parrot), ***Corevih Ile de France Est*** (Hôpital Saint-Louis: E Oksenhendler, L Gerard, JM Molina, W Rozenbaum, B Denis, N De Castro, C Lascoux; GH Lariboisière-Fernand Widal: JF Bergmann, V Delcey, A Lopes, P Sellier, M Parrinello; Hôpital Avicenne: O Bouchaud, N Vignier, F Méchaï, S Makhloufi, P Honoré; Hôpital Jean Verdier), ***Corevih Ile de France Nord*** (Hôpital Bichat-Claude Bernard: Y Yazdanpanah, S Matheron, S Lariven, V Joly, C Rioux; Hôpital Delafontaine: MA Khuong-Josses, M Poupard, B Taverne), ***Corevih Ile de France Ouest*** (Hôpital Ambroise Paré: E Roveix, S Greffe, C Dupont, A Freire Maresca, E Reimann; Hôpital Louis Mourier: M Bloch, F Meier, E Mortier, F Zeng, B Montoya; Hôpital Raymond Poincaré: C Perronne P de Truchis, D Mathez, D Marigot-Outtandy, H Berthé; CH André Mignot - Le Chesnay: A Greder Belan, A Therby, C Godin Collet, S Marque Juillet, M Ruquet, S Roussin-Bretagne, P Colardelle; Hôpital Foch – Suresnes: JE Kahn, D Zucman, C Majerholc, E Fourn, D Bornarel; Hôpital Victor Dupouy – Argenteuil: L Sutton, V Masse, P Genet, B Wifaq, J Gerbe; Hôpital Max Fourestier – Nanterre: V Daneluzzi, J Gerbe; CHI de Meulan les Mureaux: T Akpan, M Marcou; CH F Quesnay - Mantes La Jolie: F Granier, JJ Laurichesse, V Perronne; CHI de Poissy: C Veyssier-Belot, H Masson; CHI de St-Germain-en-Laye: Y Welker, P Brazille), ***Corevih Ile de France Sud*** (Hôpital Européen Georges Pompidou: L Weiss, J Pavie, Ml Lucas, C Jung, M Ptak; GH Tarnier-Cochin: D Salmon, C Le Jeune, O Launay, P Guet, MP Pietri, E Pannier Metzger, V Marcou, P

Loulergue, N Dupin, JP Morini, J Deleuze, P Gerhardt, J Chanal; Hôtel Dieu: JP Viard, J Ghosn, P Gazalet, A Cros, A Maignan; Hôpital Antoine Béchère: F Boué, S Abgrall, V Chambrin, I Kansau, M Raho-Moussa; Hôpital de Bicêtre: D Vittecoq, O Derradji, C Bolliot, C Goujard, E Teicher, J Gasnault, M Mole, K Bourdic; Hôpital Henri Mondor: JD Lelievre, G Melica, M Saidani, C Chesnel, C Dumont; Hôpital Necker: C Duvivier, O Lortholary, C Rouzard, F Touam, K Benhadj; CMIP Pasteur: PH Consigny, P Bossi, A Gergely, G Cessot, F Durand)

Outside Paris area: *Corevih Alsace* (CHU de Strasbourg: D Rey, M Partisani, C Cheneau, ML Batard, P Fischer; CH de Mulhouse: G Beck-Wirth, C Michel, M Benomar), ***Corevih de l'Arc Alpin*** (CHU de Grenoble: P Leclercq, M Blanc, P Morand, O Epaulard, A Signori-Schmuck), ***Corevih Auvergne-Loire*** (CHU de Clermont-Ferrand: H Laurichesse, C Jacomet, M Vidal, D Coban, S Casanova; CHU de Saint-Etienne: A Fresard, C Guglielminotti, E Botelho-Nevers, A Brunon-Gagneux, V Ronat); ***Corevih Basse-Normandie*** (CHU de Caen: R Verdon, S Dargère, E Haustraete, P Féret, P Goubin), ***Corevih Bourgogne*** (CHU de Dijon: P Chavanet, A Fillion, L Piroth, D Croisier, S Gohier), ***Corevih Bretagne*** (CHU de Rennes: C Arvieux, F Souala, JM Chapplain, M Ratajczak, J Rohan), ***Corevih Centre et Poitou Charentes*** (CHRU de Tours), ***Corevih Franche-Comté*** (CHRU de Besançon: C Chirouze, L Hustache-Mathieu, JF Faucher, A Proust, N Magy-Bertrand, H Gil, N Méaux-Ruault; CH de Belfort: JP Faller, O Ruyer, V Gendrin, L Toko); ***Corevih Haute-Normandie*** (CHU de Rouen), ***Corevih Languedoc-Roussillon*** (CHU de Montpellier; CHU de Nîmes: A Sotto, I Rouanet, JM Mauboussin, R Doncesco, G Jacques), ***Corevih Lorraine Campagne-Ardenne*** (Nancy Hôpital de Brabois: T May, C Rabaud, M Andre, M Delestan, MP Bouillon; CHU de Reims : F Bani-Sadr, C Rouger, JL Berger, Y Nguyen), ***Corevih de Midi-Pyrénées Limousin*** (Toulouse CHU Purpan: B Marchou, P Delobel, G Martin Blondel, L Cuzin, N Biezunski, L Alric, D

Bonnet, M Guivarch, A Palacin, V Payssan), *Corevih Nord-Pas de Calais* (CH de Tourcoing: H Melliez, F Ajana, A Meybeck, N Viget), *Corevih PACA Est* (Nice Hôpital Archet 1: C Pradier, P Pugliese, PM Roger, E Rosenthal, J Durant, E Cua, A Naqvi, I Perbost, K Risso; CH Antibes-Juan les Pins: D Quinsat; CHI de Fréjus/St Raphaël: P Del Giudice; CH de Grasse: PY Dides), *Corevih PACA Ouest* (Marseille Hôpital de la Conception: P Enel, R Sambuc, MS Antolini-Bouvenot, P Druart, L Meddeb, I Ravaux, A Menard, C Tomei, C Dhiver, H Tissot-Dupont; Marseille Hôpital Nord: J Moreau, S Mokhtari, MJ Soavi, V Thomas; Marseille Hôpital Sainte-Marguerite: I Poizot-Martin, S Bregigeon, O Faucher, V Obry-Roguet, AS Ritleng, N Petit; Marseille Centre pénitentiaire des Baumettes: C Bartoli, JM Ruiz, D Blanc; CH d'Aix-En-Provence: T Allegre, M Sordage, JM Riou, C Faudon; CH d'Avignon: B Slama, H Zerazhi, O Boulat, S Chebrek, M Beyrne; CH de Digne Les Bains: P Granet Brunello; CH de Gap: L Pellissier, D Bonnabel; CH de Martigues: R Cohen Valensi, B Mouchet, G Mboungou; CHI de Toulon: A Lafeuillade, E Hope-Rapp, G Hittinger, G Philip, V Lambry), *Corevih Pays de la Loire* (CHU de Nantes: F Raffi, C Allavena, E Billaud, N Hall, V Reliquet), *Corevih de la Vallée du Rhône* (Lyon Hôpital de la Croix-Rousse: C Chidiac, L Cotte, T Ferry, T Perpoint, P Miaillhes; Lyon Hôpital Edouard Herriot: A Boibieux, JM Livrozet, D Makhloufi, F Brunel, P Chiarello).

Overseas: *Corevih Guadeloupe* (CHU de Pointe-à-Pitre: B Hoen, I Lamaury, I Fabre, K Samar, E Duvallon; CH Saint-Martin: C Clavel, S Stegmann, V Walter), *Corevih Guyane* (CH de Cayenne: M Nacher, L Adriouch, F Huber, V Vantickle, P Couppié), *Corevih Martinique* (CHU de Fort-de-France: A Cabié, S Abel, S Pierre-François), *Corevih de La Réunion* (CHU Félix Guyon: C Gaud, C Ricaud, R Rodet, G Wartel, C Sautron; GH Sud Réunion: P Poubeau, G Borgherini, G Camuset).

Tableau 1 : Listes des évènements graves nécessitant habituellement une hospitalisation et codes cim associés

Code CIM 1	Code CIM 2	libelle
A010		FIEVRE TYPHOIDE
A02		SALMONELLOSE
A021		SEPTICEMIE A SALMONELLA
A0210		SEPTICEMIE A SALMONELLE
A047		ENTEROCOLITE A CLOSTRIDIUM DIFFICILE
A064		ABCES AMIBIEN DU FOIE
A279		LEPTOSPIROSE, SAI
A282		YERSINIOSE EXTRA-INTEST.
A301		LEPRE TUBERCULOIDE
A302		LEPRE TUBERCULOIDE DE TYPE INTERMEDIAIRE ATYPIQUE
A360		DIPHTERIE PHARYNGEE
A390		MENINGITE A MENINGO.
A401		SEPTICEMIE A STREPTO., GROUPE B
A402		SEPTICEMIE A STREPTO., GROUPE D
A403		SEPTICEMIE A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
A409		SEPTICEMIE A STREPTO., SAI
A410		SEPTICEMIE A STAPHYLO. DORES
A411		SEPTICEMIE A D'AUTRES STAPHYLO. PREC.
A412		SEPTICEMIE A STAPHYLO., SAI
A413		SEPTICEMIE A HAEMOPHILUS INFLUENZAE
A414		SEPTICEMIE A MICRO-ORG. ANAEROBIES
A415		SEPTICEMIE A D'AUTRES MIC-ORG GRAM- (ESCHERICHIA)
A418		SEPTICEMIES PREC., NCA (A PYOCIANIQUES)
A419		SEPTICEMIE, SAI
A428		ACTINOMYCOSE, NCA
A430		NOCARDIOSE PULM.
A440		BARTONELLOSE GENERALISEE
A481		MAL. DES LEGIONNAIRES PULM. OU SAI
A483		SYND. DU CHOC TOXIQUE
A501		SYPHILIS CONG. PRECOCE, LATENTE
A522		SYPHILIS NERV. ASYMPT.
A542		PELVIPERITONITE GONO. ET AUTRES INFECT. GEN-URIN.
A544		INFECT. GONO. DU SYST. OSTEO-ARTIC. ET DES MUSCLES
A561		INFECT. A CHLAMYDIA, PELVI-PERIT. ET DES AUTRES OR
A78		FIEVRE Q
A799		RICKETTSIOSE, SAI
A858		ENCEPHALITES VIRALES PREC., NCA
A86		ENCEPHALITE VIRALE, SAI
A872		CHORIOMENINGITE LYMPHOCYTAIRE

A878		MENINGITES VIRALES, NCA
A879		MENINGITE VIRALE, SAI
A985		FIEVRE HEMORR. AVEC SYND. RENAL
B005		AFF. OCULAIRES DUES AU VIRUS DE L'HERPES
B018		VARICELLE AVEC AUTRES COMPLIC.
B020		ENCEPHALITE ZOSTERIENNE
B021		MENINGITE ZOSTERIENNE
B162		HEPATITE AIG. B SANS AGENT DELTA, AVEC COMA HEPATI
B201		MAL. PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES INFECT. BACT.
B218		MAL. PAR VIH A L'ORIGINE D'AUTRES TUM. MAL.
B260		ORCHITE OURLIENNE
B377		SEPTICEMIE A CANDIDA
B390		HISTOPLASMOSE PULM. AIG. A HISTOPLASMA CAPSULATUM
B3950		HISTOPLASMOSE A DUBOISII SAI
B440		ASPERGILLOSE PULM. INVASIVE
B441		ASPERGILLOSES PULM., NCA
B448		ASPERGILLOSE, NCA
B449		ASPERGILLOSE, SAI
B465		MUCORMYCOSE, SAI
B479		MYCETOME, SAI
B500		PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM AVEC COMPLIC. CE
B508		FORMES SEVERES ET COMPLIQ. DE PALUDISME A PLASMODI
B509		PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM, SAI
B520		PALUDISME A PLASMODIUM MALARIAE, AVEC ATTEINTE REN
B550		LEISHMANIOSE VISCERALE
B551		LEISHMANIOSE CUTANEE
B552		LEISHMANIOSE CUTANEO-MUQ.
B559		LEISHMANIOSE, SAI
B675		INFECT. HEPATIQUE A ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS
B678		INFECT. HEPATIQUE A ECHINOCOCCUS, SAI
B787		ANGUILLULOSE DISSEMINEE
C029		T.M. DE LA LANGUE, SAI
C069		T.M. DE LA BOUCHE, SAI
C07		T.M. DE LA Gld. PAROTIDE
C099		T.M. DE L'AMYGDALE, SAI
C119		T.M. DU RHINOPHARYNX, SAI
C140		T.M. DU PHARYNX, SAI
C155		T.M. DU TIERS INF. DE L'OEESOPHAGE
C159		T.M. DE L'OEESOPHAGE, SAI
C160		T.M. DU CARDIA
C163		T.M. DE L'ANTRE PYLORIQUE
C169		T.M. DE L'ESTOMAC, SAI
C182		T.M. DU COLON ASCENDANT
C186		T.M. DU COLON DESCENDANT
C187		T.M. DU COLON SIGMOIDE

C189		T.M. DU COLON, SAI
C19		T.M. DE LA JONCTION RECTO-SIGMOIDIENNE
C210		T.M. DE L'ANUS, SAI
C211		T.M. DU CANAL ANAL
C218		T.M. A LOC. CONTIGUES DU RECTUM, DE L'ANUS ET DU C
C220		CARC. HEPATOCELLULAIRE
C221		CARC. DU CANAL BIL. INTRAHEPATIQUE
C229		T.M. DU FOIE, SAI
C250		T.M. DE LA TETE DU PANCREAS
C259		T.M. DU PANCREAS, SAI
C341		T.M. DU LOBE SUP., BRONCHES OU POUMON
C342		T.M. DU LOBE MOY., BRONCHES OU POUMON
C343		T.M. DU LOBE INF., BRONCHES OU POUMON
C349		T.M. DE BRONCHE OU DU POUMON, SAI
C412		T.M. DU RACHIS
C435		MELANOME MALIN DU TRONC
C436		MELANOME MALIN DU Mb. SUP., Y COMPRIS L'EPAULE
C439		MELANOME DE LA PEAU, SAI
C445		T.M. DE LA PEAU DU TRONC
C480		T.M. DU RETROPERITOINE
C501		T.M. DE LA PARTIE CENTRALE DU SEIN
C504		T.M. DU QUADRANT SUPERO-EXT. DU SEIN
C509		T.M. DU SEIN, SAI
C61		T.M. DE LA PROSTATE
C629		T.M. DU TESTICULE, SAI
C64		T.M. DU REIN, A L'EXCEPTION DU BASSINET
C670		T.M. DU TRIGONE DE LA VESSIE
C672		T.M. DE LA PAROI LAT. DE LA VESSIE
C679		T.M. DE LA VESSIE, SAI
C680		T.M. DE L'URETRE
C719		T.M. DE L'ENCEPHALE, SAI
C73		T.M. DE LA THYROIDE
C760		T.M. SIEGE MAL DEF. DE TETE, FACE, COU
C762		T.M. SIEGE MAL DEF. DE L'ABDO.
C771		T.M. Ire OU SAI DES Ggl. LYMPH. INTRATHOR.
C774		T.M. Ire OU SAI DES Ggl. LYMPH. INGUINAUX ET DU M
C775		T.M. Ire OU SAI DES Ggl. LYMPH. INTRAPELVIENS
C779		T.M. Ire OU SAI D'UN Ggl. LYMPH. SAI
C780		T.M. Ire. DU POUMON
C781		T.M. Ire. DU MEDIASTIN
C782		T.M. Ire. DE LA PLEVRE
C786		T.M. Ire. DU RETROPERITOINE ET DU PERITOINE
C787		T.M. Ire. DU FOIE
C788		T.M. Ire. DES ORG. DIG., NCA OU SAI
C792		T.M. Ire. DE LA PEAU

C793		T.M. IIre. DU CERVEAU ET DES MENINGES CEREB.
C794		T.M. IIre. DE PARTIES DU SYST. NERV., NCA OU SAI
C795		T.M. IIre. DES OS ET DE LA MOELLE OSSEUSE
C797		T.M. IIre. DE LA Gld. SURRENALE
C798		T.M. IIre. D'AUTRES SIEGES PREC.
C80		T.M. DE SIEGE SAI
C810		MAL. DE HODGKIN AVEC PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE
C811		MAL. DE HODGKIN AVEC SCLEROSE NODULAIRE
C812		MAL. DE HODGKIN CELLULAIRE MIXTE
C817		MAL. DE HODGKIN, NCA
C819		MAL. DE HODGKIN, SAI
C900		MYELOME MULT.
C902		PLASMOCYTOME EXTRA-MEDULLAIRE
C910		LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIG.
C920		LEUCEMIE MYELOIDE AIG.
C967		T.M. PREC. DES TISSUS LYMPHOIDE, HEMATO. ET APPARE
D013		CARC. IN SITU DE L'ANUS ET DU CANAL ANAL
D024		CARC. IN SITU DE L'APP. RESP., SAI
D043		CARC. IN SITU DE LA PEAU DES PARTIES DE LA FACE, N
D073		CARC. IN SITU D'ORG. GEN. DE LA FEMME, NCA OU SAI
D076		CARC. IN SITU D'ORG. GEN. DE L'HOMME, NCA OU SAI
D093		CARC. IN SITU DE LA THYROIDE ET AUTRES Gld. ENDOCR
D097		CARC. IN SITU D'AUTRES SIEGES PREC.
D735		INFARCTUS DE LA RATE
D763		SYND. HISTIOCYTAIRES, NCA
E100		D.I.D., AVEC COMA
E101		D.I.D., AVEC ACIDOCETOSE
E111		D.N.I.D., AVEC ACIDOCETOSE
E140		DIABETE SUCRE, SAI, AVEC COMA
E15		COMA HYPOGLYCEMIQUE NON DIABETIQUE
G001		MENINGITE A PNEUMO.
G0010		MENINGITE A PNEUMOCOQUE SAI
G002		MENINGITE A STREPTO.
G01	A170	Méningite (au cours de
G020	A872	Méningite (basilaire)
G020	B003	Méningite (basilaire)
G020	B021	Méningite (basilaire)
G020		MENINGITE ZOSTERIENNE
G028		MENINGITE AVEC AUTRES MAL. INFECT. ET PARASIT. PRE
G030		MENINGITE A LIQUIDE CLAIR
G038		MENINGITE DUE A D'AUTRES CAUSES PREC.
G039		MENINGITE, SAI
G040		ENCEPHALITE AIG. DISSEMINEE
G042		MENINGO-ENCEPHALITE ET MENINGOMYELITE BACT., NCA
G049		ENCEPHALITE, MYELITE, SAI

G051	B020	ENCEPHALITE ZOSTERIENNE
G052		ENCEPHALITE, MYELITE AVEC AUTRES MAL. INFECT. ET P
G058		ENCEPHALITE, MYELITE AVEC AUTRES AFF. CL. AILL.
G060		ABCES ET GRANULOME INTRACRAN.
G08		PHLEBITE ET THROMBOPHLEBITE INTRACRAN. ET INTRARAC
G369		AFF. DEMYELINISANTE AIG. DISSEMINEE, SAI
G406		CRISE DE Gd. MAL, SAI
G410		ETAT DE Gd. MAL EPILEP.
G418		ETATS DE MAL EPILEP., NCA
G419		ETAT DE MAL EPILEP., SAI
G453		AMAUROSE FUGACE
G458		ACCID. ISCHEM. CEREB. TRANSIT. ET SYND. APPARENTES
G459		ACCID. ISCHEM. CEREB. TRANSIT., SAI
G464		SYND. CEREBELLEUX VASC.
G610		SYND. DE GUILLAIN-BARRE
G713		MYOPATHIE MITOCHONDRIALE, NCA
G810		HEMIPLEGIE FLASQUE
G811		HEMIPLEGIE SPASTIQUE
G819		HEMIPLEGIE, SAI
G822		PARAPLEGIE, SAI
G825		TETRAPLEGIE, SAI
G831		MONOPLEGIE D'UN Mb. INF.
G832		MONOPLEGIE D'UN Mb. SUP.
G834		SYND. DE LA QUEUE DE CHEVAL
G838		SYND. PARALYTIQUES PREC., NCA
G839		SYND. PARALYTIQUE, SAI(DEFICIENCE DES MEMBRES)
G911		HYDROCEPHALIE OBSTRU.
G919		HYDROCEPHALIE, SAI
G92		ENCEPHALOPATHIE TOXIQUE
G931		LES. CEREB. ANOXIQUE, NCA
G934		ENCEPHALOPATHIE, SAI
G935		COMPRESSION DU CERVEAU
G936		OEDEME CEREB.
G940		HYDROCEPHALIE AVEC MAL. INFECT. ET PARASIT. CL. AI
H330		DECOLLEMENT DE LA RETINE AVEC DECHIRURE RETINIENNE
H332		DECOLLEMENT DE LA RETINE
H333		DECHIRURES RETINIENNES SANS DECOLLEMENT
H335		DECOLLEMENTS RETINIENS, NCA
H342		OCCCLUSIONS DE L'ART. DE LA RETINE, NCA
H440		ENDOPHTALMIE PURULENTE
H46		NEVRITE OPTIQUE
H481		NEVRITE RETROBULBAIRE AVEC MAL. CL. AILL.
H700		MASTOIDITE AIG.
I200		ANGINE DE POITRINE INSTABLE
I201		ANGINE DE POITRINE AVEC SPASME CORONAIRE VERIFIE

I210		INFARCTUS TRANSMURAL ANT.
I211		INFARCTUS TRANSMURAL INF.
I213		INFARCTUS TRANSMURAL, DE LOC. SAI
I219		INFARCTUS DU MYOCARDE, SAI
I249		CARDIOPATHIE ISCHEM. AIG., SAI
I253		ANEVRISME DU COEUR
I256		ISCHEM. MYOCARDIQUE ASYMPT.
I260		EMBOLIE PULM., AVEC MENTION DE COEUR PULM. AIG.
I269		EMBOLIE PULM. SAI
I279		AFF. CARDIOPULMONAIRE, SAI
I301		PERICARDITE INFECT.
I308		PERICARDITE AIG., NCA
I320		PERICARDITE AVEC MAL. BACT. CL. AILL.
I328		PERICARDITE AVEC AUTRES MAL. CL. AILL.
I330		ENDOCARDITE INFECT.
I38		ENDOCARDITE, VALV. SAI
I400		MYOCARDITE INFECT.
I409		MYOCARDITE AIG., SAI
I411		MYOCARDITE AVEC MAL. VIRALES CL. AILL.
I430		MYOCARDIOPATHIE AVEC MAL. INFECT. ET PARASIT. CL.
I460		ARRET CARD. REANIME AVEC SUCCES
I469		ARRET CARD., SAI
I490		FIBRILLATION ET FLUTTER VENTRICULAIRES
I514		MYOCARDITE, SAI
I515		DEGEN. DU MYOCARDE
I600		HEMORR. /S-ARACHN. DE LA BIFURCATION ET DU SIPHON
I604		HEMORR. /S-ARACHN. DE L'ART. BASILAIRE
I608		HEMORR. /S-ARACHN., NCA
I609		HEMORR. /S-ARACHN., SAI
I613		HEMORR. INTRACEREB. DU TRONC CEREB.
I615		HEMORR. INTRACEREB. INTRAVENTRICULAIRE
I619		HEMORR. INTRACEREB., SAI
I620		HEMORR. SOUS-DURALE
I633		INFARCTUS CEREB. DU A UNE THROMBOSE DES ART. CEREB
I634		INFARCTUS CEREB. DU A UNE EMBOLIE DES ART. CEREB.
I635		INFARCTUS CEREB. DU A UNE STENOSE DES ART. CEREB.,
I639		INFARCTUS CEREB., SAI
I64		ACCID. VASC. CEREB., NON PREC. COMME ETANT HEMORR.
I710		DISSECTION DE L'AORT.
I713		ANEVRISME AORT. ABDO., ROMPU
I741		EMBOLIE ET THROMBOSE DE PARTIES DE L'AORT., NCA OU
I743		EMBOLIE ET THROMBOSE DES ART. DES Mb. INF.
I745		EMBOLIE ET THROMBOSE DE L'ART. ILIAQUE
I748		EMBOLIE ET THROMBOSE D'AUTRES ART.
I749		EMBOLIE ET THROMBOSE D'ART. SAI

I772		RUPTURE D'UNE ART.
I850		VARICES OESOPHAGIENNES HEMORR.
J012		SINUSITE ETHMOIDALE AIG.
J153		PNEUMOPATHIE DUE A DES STREPTO., GROUPE B
J1540		PNEUMOPATHIE DUE A D'AUTRES STREPTOCOQUES
J1570		PNEUMOPATHIE DUE A MYCOPLASMA PNEUMONIAE
J851		ABCES DU POUMON AVEC PNEUMOPATHIE
J852		ABCES DU POUMON SAI
J860		PYOTHORAX AVEC FISTULE
J869		PYOTHORAX SANS FISTULE
J931		PNEUMOTHORAX SPONT., NCA
J938		PNEUMOTHORAX, NCA
J939		PNEUMOTHORAX, SAI
J960		INSUF. RESP. AIG.
J981		COLLAPSUS PULM.
K250		ULCERE DE L'ESTOMAC AIG., AVEC HEMORR.
K251		ULCERE DE L'ESTOMAC AIG., AVEC PERFO.
K254		ULCERE DE L'ESTOMAC CHRON. OU SAI, AVEC HEMORR.
K260		ULCERE DU DUODENUM AIG., AVEC HEMORR.
K261		ULCERE DU DUODENUM AIG., AVEC PERFO.
K265		ULCERE DU DUODENUM CHRON. OU SAI, AVEC PERFO.
K270		ULCERE DIG., DE SIEGE SAI, AIG. AVEC HEMORR.
K316		FISTULE DE L'ESTOMAC ET DU DUODENUM
K350		APPENDICITE AVEC PERITONITE GENERALISEE
K351		APPENDICITE AIG. AVEC ABCES PERIT.
K359		APPENDICITE AIG., SAI
K37		APPENDICITE, SAI
K440		HERNIE DIAPHRAGMATIQUE, AVEC OCCLUSION, SANS GANGR
K550		Tbl. VASC. AIG. DE L'INTESTIN
K564		OBSTRU. DE L'INTESTIN, NCA
K566		OCCLUSIONS INTEST., NCA OU SAI
K572		DIVERTICULOSE DU COLON, AVEC PERFO. ET ABCES
K578		DIVERTICULOSE DE L'INTESTIN, AVEC PERFO. ET ABCES
K610		ABCES ANAL
K611		ABCES RECTAL
K612		ABCES ANO-RECTAL
K625		HEMORR. DE L'ANUS ET DU RECTUM
K650		PERITONITE AIG.
K658		PERITONITES, NCA
K659		PERITONITE, SAI
K661		HEMOPERITOINE
K720		INSUF. HEPATIQUE AIG. ET SUBAIG.
K750		ABCES DU FOIE
K764		PELIOSE HEPATIQUE
K800		CALCUL DE LA VESICULE BIL. AVEC CHOLECYSTITIS AIG.

K801		CALCUL DE LA VESICULE BIL. AVEC UNE AUTRE FORME DE
K804		CALCUL DES CANAUX BIL. AVEC CHOLECYSTITE
K810		CHOLECYSTITE AIG.
K818		CHOLECYSTITES, NCA
K819		CHOLECYSTITE, SAI
K830		ANGIOCHOLITE
K831		OBSTRU. DES VOIES BIL.
K833		FISTULE DES VOIES BIL.
K85		PANCREATITE AIG.
K922		HEMORR. GASTRO-INTEST., SAI
L00		SYND. D'EPIDERMOLYSE STAPHYLO. DU NOURRISSON
L930		LUPUS ERYTHEMATEUX CHRON. OU SAI
L931		LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANE SUBAIG.
L932		LUPUS ERYTHEMATEUX LOC., NCA
M000		ARTHRITE ET POLYARTHRITE A STAPHYLO.
M009		ARTHRITE A BACT. PYOGENES, SAI
M013		ARTHRITE AVEC AUTRES MAL. BACT. CL. AILL.
M352		SYND. DE BEHCET
M462		OSTEOMYELITE VERTEB.
M622		INFARCISSEMENT ISCHEM. MUSC.
M869		OSTEOMYELITE, SAI
N009		SYND. NEPHRITIQUE AIG., SAI
N013		SYND. NEPHRITIQUE A EVOL. RAPIDE AVEC G.N. PROLIF.
N039		SYND. NEPHRITIQUE CHRON., SAI
N0409		SYND. NEPHROT. AVEC ANOM. GLOM. MINEURES, NCA OU S
N045		SYND. NEPHROTIQUE AVEC G.N. MESANGIOCAPILLAIRE DIF
N111		PYELONEPHRITE OBSTRU.
N133		HYDRONEPHROSES, NCA OU SAI
N170		INSUF. RENALE AIG. AVEC NECROSE TUBUL.
N178		INSUF. RENALES AIG., NCA
N179		INSUF. RENALE AIG., SAI
N180		INSUF. RENALE TERMINALE
N410		PROSTATITE AIG.
N450		ORCHITE, EPIDIDYMITE ET EPIDIDYMO-ORCHITE, AVEC AB
N459		ORCHITE, EPIDIDYMITE ET EPIDIDYMO-ORCHITE, SAI
N700		SALPINGITE ET OVARITE AIG.
N733		PELVIPERITONITE AIG. CHEZ LA FEMME
R02		GANGRENE, NCA
R042		HEMOPTYSIE
R048		HEMORR. D'AUTRES PARTIES DES VOIES RESP.
R55		SYNCOPE ET COLLAPSUS
R560		CONVULSIONS FEBRILES
R570		CHOC CARDIOGENIQUE
R571		CHOC HYPOVOLEMIQUE
R578		CHOCS, NCA

R579		CHOC, SAI
R58		HEMORR., NCA
R960		MORT INSTANTANEE
R98		DECES SANS TEMOIN
R99		CAUSES DE MORTALITE MAL DEFINIES ET SAI, NCA
S060		COMMOTION CEREB.
S064		HEMORR. EPIDURALE
S065		HEMORR. SOUS-DURALE TRAUMA.
S270		PNEUMOTHORAX TRAUMA.
S271		HEMOTHORAX TRAUMA.
S518		PLAIE OUV. D'AUTRES PARTIES DE L'Av-B.
S618		PLAIE OUV. D'AUTRES PARTIES POIGNET, MAIN
S619		PLAIE OUV. POIGNET, MAIN, PARTIE SAI
S720		FRAC. DU COL DU FEMUR
S721		FRAC. DU TROCHANTER
S728		FRAC. D'AUTRES PARTIES DU FEMUR
S729		FRAC. DU FEMUR, PARTIE SAI
S819		PLAIE OUV. DE LA JAMBE, PARTIE SAI
S8281		FRAC. OUV. D'AUTRES PARTIES DE LA JAMBE
T013		PLAIES OUV. DE PLUS. PARTIES DE Mb. INF.
T141		PLAIE OUV. D'UNE PARTIE DU CORPS SAI
T751		NOYADE ET SUBMERSION NON MORTELLE
T782		CHOC ANAPHYL., SAI
T810		HEMORR. ET HEMATOME COMPLIQ. UN ACTE, NCA
T827		INFECT. ET REAC. INFL. DUES A PROTH., IMPL., GREF.
T847		INFECT. ET REAC. INFL. DUES A PROTH., IMPL., GREF.
T859		COMPLIC. PROTH., IMPL., GREF. INT., SAI
T862		ECHEC ET REJET D'UNE GREFFE DE COEUR
T864		ECHEC ET REJET D'UNE GREFFE DE FOIE
T874		INFECT. D'UN MOIGNON D'AMPUT.
T875		NECROSE D'UN MOIGNON D'AMPUT.
T886		CHOC ANAPHYL. DU A EFFETS INDES. DE SUBST. MEDIC.
X76		LESION AUTO-INFLIGEE PAR EXPO FUMEE, FEU ET FLAMME
X80		LESION AUTO-INFLIGEE PAR SAUT DS VIDE
Z491		DIALYSE EXTRA-CORPORELLE OU SAI
Z492		DIALYSES, NCA
Z992		DEPENDANCE ENVERS UNE DIALYSE RENALE

Tableau 2 : Classification des causes d'évènements définissant ou non le sida, ainsi que les décès, selon la classification des causes de décès utilisée par la collaboration ART-CC (en jaune : nos codes différents de ceux du protocole de CoDe de ART-CC, en rayé : les codes que nous n'avons pas utilisé):

Code	Description
1	"AIDS (ongoing active disease)"
01.1	"AIDS Infection"
01.2	"AIDS Malignancy"
2	"Infection (other than 01.1)"
02.1	"Bacterial"
02.1.1	"Bacterial with sepsis"
02.2	"Other infections"
02.2.1	fungal infection
02.2.2	viral infection
02.2.3	parasitic infection
02.2.4	Autre avec sepsis
02.3	"Infection of unknown aetiology"
02.3.1	Inconnu avec sepsis
3	"Chronic viral hepatitis (progression of/complication to)"
03.0.3	"Chronic viral hepatitis with hepatocellular carcinoma"
03.1	"HCV"
03.1.1	"HCV with cirrhosis"
03.1.2	"HCV with liver failure"
03.1.3	"HCV with hepatocellular carcinoma"
03.2	"HBV"
03.2.1	"HBV with cirrhosis"
03.2.2	"HBV with liver failure"
03.2.3	"HBV with hepatocellular carcinoma"
4	"Malignancy (other than 01.2 and 03, 3.1, 03.2)"
04.03	"ANUS - Anal cancer"
04.04	"BLAD - Bladder cancer"
04.05	"BONE - Bone cancer"
04.06	"BRAC - Brain cancer"
04.07	"BRCA - Breast cancer"
04.10.1	"ALL - Leukaemia: Acute lymphoid"
04.10.2	"AML - Leukaemia: Acute myeloid"
04.10.3	"CLL - Leukaemia: Chronic lymphoid"
04.10.4	"CML - Leukaemia: Chronic myeloid"
04.10.9	"LEUK - Leukaemia: unspecified"
04.18	"COLO - Colon cancer"
04.11	"COTC - Connective tissue cancer"

	04.12	"ESOP - Esophagus cancer"
	04.13	"GALL - Gallbladder cancer"
	04.14	"GYCA - Gynaecologic cancer"
	04.15	"HDL - Hodgkin lymphoma"
	04.16	"HENE - Head and neck (incl. face) cancers"
	04.17	"KIDN - Kidney cancer"
	04.19	"LIPC - Lip cancer"
	04.20	"LIVR - Liver cancer"
	04.21	"LUNG - Lung cancer"
	04.22	"MALM - Malignant melanoma"
	04.27	"MULM - Multiple myeloma"
	04.29	"PANC - Pancreas cancer"
	04.31	"PENC - Penile cancer"
	04.32	"PROS - Prostate cancer"
	04.33	"RECT - Rectum cancer"
	04.34	"STOM - Stomach cancer"
	04.35	"TESE - Testicular seminoma"
	04.36	"UTER - Uterus cancer"
	04.40.1	"MEAC - Metastasis: of adenocarcinoma"
	04.40.2	"MEOC - Metastasis: of other cancer type"
	04.40.3	"MESC - Metastasis: of squamous cell carcinoma"
	04.40.9	"META - Metastasis: unspecified"
	04.90	"OTH - Other Malignancy Type"
	04.99	"UNKP - Unknown Malignancy Type"
5		"Diabetes Mellitus (complication to)"
6		"Pancreatitis"
7		"Lactic acidosis"
8		"MI or other ischemic heart disease"
	08.1	"AMI"
	08.1.1	"Definitive AMI (Dundee 1)"
	08.1.2	"Possible AMI (Dundee 2/9)"
	08.2	"Other ischemic heart disease"
9		"Stroke or transient ischemic attack"
10		"Gastro-intestinal haemorrhage"
11		"Primary pulmonary hypertension"
12		"Lung embolus"
13		"Chronic obstructive lung disease"
14		"Liver failure (other than 03 - 3.1 - 03.2)"
15		"Renal failure"
16		"Accident (not suicide)"
17		"Suicide"
18		"Euthenasia"

19		"Substance abuse (active)"
	19.1	"Chronic Alcohol abuse"
	19.2	"Chronic intravenous drug-use"
	19.3	"Acute intoxication"
20		"Haematological disease (other causes not listed above)"
21		"Endocrine disease (other causes not listed above)"
22		"Psychiatric disease (other causes not listed above)"
	22.1	"Mental and behavioural disorders due to use of psychoactive substances (other than alcohol and intravenous opioids)"
	22.2	"Schizophrenia"
	22.3	"Mood /Affective disorders (Major depressive disorder"
	22.4	"Neurotic stress-related and somatoform disorders (including anxiety disorders"
	22.5	"Behavioral syndromes associated with physiological disturbances and physical factors (including eating disorders sleep disorders sexual disorders)"
	22.90	"Other psychiatric disorders"
23		"CNS disease (other causes)"
	23.1	"Movement disorders (Parkinson's disease dystonias and Parkinson-like syndromes)"
	23.2	"Degenerative disorders of the central nervous system (Alzheimer's disease Creutzfeldt Jakob disease and other degenerative diseases of nervous system)"
	23.3	"Demyelinating diseases of the central nervous system (Multiple sclerosis other demyelinating diseases)"
	23.4	"Epilepsy (including localised and generalized epilepsy and epileptic syndromes)"
	23.5	"Polyneuropathies (Guillain Barré syndrome and other polyneuropathies/ disorders of the peripheral nervous system)"
	23.6	"Diseases of myoneural junction and muscle (Miastenia gravis and other myoneural disorders)"
	23.9	"Other disorders of the nervous system"
24		"Heart or vascular (other causes)"
25		"Respiratory disease (other causes)"
26		"Digestive system disease (other causes)"
27		"Skin and motor system disease (other causes)"
28		"Urogenital disease (other causes)"
29		"Obstetric complications"
30		"Congenital disorders"
31		"Symptoms caused by mitochondrial toxicity (other than 06 - 07)"
32		"Bleeding (haemophilia)"
33		"Sudden infant death"
	33.1	"Child abuse"
90		"Other causes" "Iatrogenic"
91		Unknown
92		Inconnu
	92.1	Risque compétitif inconnu
93		"Loss of weight/wasting"

D'autres règles de sélection des événements ont été employées:

- Quand une affection aiguë et une morbidité chronique étaient toutes les deux indiquées, la cause d'hospitalisation choisie était l'affection aiguë (par exemple : pneumopathie) bien qu'il s'agissait très souvent d'une complication de la morbidité chronique ;
 - Quand nous ne savions pas quel code était le plus approprié, nous avons examiné les CD4, la charge virale, la durée du traitement antirétroviral et les antécédents médicaux ;
 - Une insuffisance hépatocellulaire avec antécédent d'hépatite C ou de toxicomanie intraveineuse était codée comme 3.1, avec antécédent d'hépatite B comme 3.2 (règle ART-CC) ;
 - Un carcinome hépatocellulaire associée à une consommation d'alcool était codé 04 (règle ART-CC) ;
 - Une hémorragie intracérébrale était codée 09 (règle ART-CC) ;
 - Une cause iatrogénique était codée 90 (règle ART-CC) ;
 - Une neutropénie était codée :
 - comme une infection si une fièvre était indiquée ;
 - 90 quand une cause iatrogénique ou une chimiothérapie récente (mais pas de fièvre) étaient rapportées ;
 - 20 en l'absence de fièvre, d'évènement iatrogénique ou de chimiothérapie récente rapportés.
- La difficulté rencontrée est qu'il n'y a pas de code CIM pour indiquer une neutropénie fébrile et il est possible qu'un tel évènement ait été considéré comme une neutropénie seule dans la base.

Tableau 3 : Résumé des études évaluant la réponse au traitement selon l'origine géographique (les études évaluant la réponse au traitement selon la race ou l'ethnicité ne sont pas incluses)

Etude	Pays + cohorte	Période	Groupes étudiés	Critères d'évaluation	Résultats
Nellen JF et al. JAIDS 2004	Pays-Bas Cohorte de patients en ambulatoire dans une clinique de Amsterdam	Première visite entre Janvier 1996 et Décembre 2001	628 patients* : 57.6% de personnes nées aux Pays-Bas 42.4% de migrants (32% nés aux US, en Europe et en Australie, 27% nés aux Suriname et 41% nés ASS) *exclusion des femmes diagnostiquées à l'occasion d'une grossesse	<u>Après initiation du traitement :</u> -Réponse virologique : CV<400 cp/mL puis CV<50 cp/mL -Réponse immunologique : augmentation des CD4 -Réponse clinique : nouvel évènement SIDA et décès	<u>Après initiation du traitement et selon l'origine géographique :</u> - <u>Réponse virologique</u> : pas de différence de pourcentage de patients ayant une CV<400 cp/mL mais différence pour CV<50 cp/mL (4.8% de non migrants, 23.1% des migrants d'US, Europe et Australie, 23.1% migrants du Suriname et 24.2% de migrants ASS n'ont pas atteint le seuil de 50cp/mL) après ajustement* - <u>Réponse immunologique</u> : pas de différence après ajustement* - <u>Réponse clinique</u> : les migrants ont une probabilité brute plus élevée d'évènements SIDA ou de décès *age, sexe, CD4, CV, statut SIDA et type de traitement à l'initiation du traitement
JB Van Den Berg et al. HIV Med 2005	Pays-Bas Cohorte de patients en ambulatoire dans une clinique de Utrecht	Première visite entre août 1996 et octobre 2012	216 patients* 70.4% de personnes nées en Europe 29.6 de personnes nées hors Europe (80% nées en Afrique, 11% nées en Asie, 9% nées en Amérique du Sud) *exclusion des femmes diagnostiquées à l'occasion d'une grossesse	<u>Après initiation du traitement :</u> 1 ^{ère} phase : CV<400cp/mL après 6 mois 2 ^{ème} phase (parmi ceux qui ont eu un succès lors de la 1 ^{ère} phase) : nouvel évènement SIDA et décès	<u>Après 6 mois de traitement et après ajustement*:</u> Risque plus élevé d'échec virologique chez les personnes née hors Europe <u>Après succès virologique à 6 mois de traitement et après ajustement* :</u> Pas de différence significative selon le lieu de naissance * age, sexe, statut SIDA type de traitement, CV et CD4 à l'initiation du traitement
Breton G et al. HIV Medecine 2007	France APROCO ARNS-EP11* *cohorte de patients ayant initié un traitement avec IP	Inclusion : mai 1997-juin 1998	924 personnes* : 83.4% nés en France** 9.8% nés en ASS 6.8% nés en Afrique du Nord (AN) *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses **exclusion de patients nés hors France métropolitaine	<u>Après 36 mois de traitement, évaluation de :</u> - la proportion de patients avec CV<500 cp/mL - la distribution des CD4 (niveau de CD4, % de CD4, ratio CD4/CD8, CD4<200, augmentation de CD4 depuis l'initiation du traitement) - la survie sans SIDA	<u>Après 36 mois de traitement, selon l'origine géographique :</u> - pas de différence dans la réponse virologique et immunologique après ajustement* - pas de différence de probabilité de survie sans SIDA * sexe, age, groupe de transmission statut SIDA, CD4 et CV à l'initiation du traitement
Dray-Spira R et al. AIDS 2007	France ANRS-EN12-VESPA Etude transversale	Inclusion entre décembre 2002 et septembre 2003 de patients en ambulatoire	896 patients* : 38.4% de HSH 8.7% d'hommes UDI hétérosexuel 3.3% de femmes UDI 16.9% d'hommes hétérosexuels nés en France non UDI 10.4% de femmes non UDI 11% d'hommes hétérosexuels migrants** non UDI 11.3% de femmes migrantes** non UDI *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses ** majoritairement d'Afrique sub-Saharienne	<u>Après initiation du traitement, à la date de récupération des données :</u> -Echec immunologique : pas d'augmentation de CD4 >100/μL -Echec immuno-virologique CD4<200/μL + CV détectable -Echec clinique : évènement SIDA après 3 mois de traitement	<u>Après initiation du traitement et après ajustement* et comparé aux HSH:</u> - <u>Echec immunologique</u> : risque plus élevé chez les hommes migrants et les femmes migrantes - <u>Echec immuno-virologique</u> : risque plus élevé chez les hommes migrants et les femmes migrantes - <u>Echec clinique</u> : risque plus élevé chez les hommes migrants et les femmes migrantes (considéré comme significatif avec un risque alpha=10% pour les femmes migrantes) * âge, délai de traitement, CD4, CV et statut SIDA à l'inclusion, interruption de soins, observance, coinfection B/C, utilisation de drogues

Etude	Pays + cohorte	Période	Groupes étudiés	Critères d'évaluation	Résultats
Kesselring AM et al. Antivir Ther 2010	Pays-Bas ATHENA	Traitement initié à partir de Janvier 1996 et suivi jusqu'à 2009	<p>6057 patients* :</p> <p>65% personnes nées en Europe et Amérique du Nord 16% de migrants nés en ASS 11% de migrants nés en Amérique Latine 4% de migrants nés en Asie du Sud-Est 3% de migrants nés ailleurs</p> <p>*femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses et exclusion des patients qui n'ont pas de CV<400 cp/mL après 9 mois de traitement</p>	<p>Après initiation du traitement :</p> <p>-Réponse immunologique : évaluation de l'évolution des CD4 et de la capacité maximum de restauration des CD4 chez les personnes indétectables et évaluation du délai de restauration des CD4>500/μL -Réponse clinique : nouvel évènement SIDA</p>	<p>Après initiation du traitement :</p> <p>-L'augmentation des CD4 après 7 ans de traitement est en médiane significativement plus faible chez les migrants nés en ASS comparé aux personnes nées en Europe et Amérique du Nord</p> <p>-L'estimation de l'augmentation annuelle des CD4 était significativement plus élevées chez les femmes que chez les hommes et chez les HSH par rapports aux groupes de transmission et significativement plus faible chez les migrants nés en ASS dans les 6 premiers mois de traitement comparé aux personnes nées en Europe et Amérique du Nord. Pas de différences pour les autres groupes d'origine</p> <p>-Les migrants nés en ASS avaient une probabilité plus faible d'avoir une restauration des CD4>500/μL par rapports aux personnes nées en Europe et Amérique du Nord, cependant les femmes nées en ASS avaient une probabilité plus élevée que les hommes de restaurer les CD4 >500μL, après ajustement*</p> <p>-Délai d'apparition de tuberculose significativement plus court chez migrants nés en ASS après ajustement*</p> <p>*sexe, age, CD4, CV, coinfection B/C, groupe de transmission, type de traitement, statut SIDA à l'initiation du traitement</p>
Pérez-Molina JA et al. Curr HIV Res 2010	Espagne GESIDA	Traitement initié entre janvier 2005 et décembre 2006. Suivi censuré en septembre 2008	<p>1090 patients* :</p> <p>64.5 % de non migrants 35.5% de migrants (31 .0% d'Amérique du Sud et des Caraïbes, 28.3% d'ASS, 12.2% d'Europe de l'Ouest et des Etats-Unis, 7.7% d'Afrique du Nord, 7.4% d'Asie, 6.3% d'Europe de l'Est, 6.1% du Moyen-Orient et 4.4% d'ailleurs)</p> <p>*femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses</p>	<p>Après initiation du traitement :</p> <p>Echec de traitement= échec virologique (augmentation de 2 CV consécutives au dessus du seuil), CV<cp/mL non atteint à 24 semaines, perte de suivie, infection opportuniste, décès, interruption ou changement de traitement</p>	<p>Après initiation du traitement et après ajustement*:</p> <p>-Pas de différence d'échec de traitement entre le groupe des migrants et le groupe des non migrants</p> <p>*sexe, age, délai depuis le diagnostic, groupe de transmission, coinfection B/C, situation professionnelle, CV, interaction situation professionnelle et cohort,</p>
Monge S et al. Hiv Medecine 2012	Espagne CoRIS	Inclusion: à partir de 2004 Censure: oct 2010	<p>6278 personnes*</p> <p>- 74.2% nées en Espagne (NSP) - 19.4% nés en Amérique Latine et Caraïbes (LAC) - 6.4% nés en ASS</p> <p>*femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses</p>	<p>Après initiation du traitement :</p> <p>- Réponse virologique : 1^{ère} date de 2 valeurs consécutives < 50cp/mL -Réponse immunologique : 1^{ère} date de 2 valeurs >500/μL -Réponse clinique : nouvel évènement SIDA et mortalité globale</p>	<p>Réponse biologique :</p> <p>-Moins bonne réponse chez ASS après ajustement sur les CD4 et la CV à l'initiation du traitement par rapport à NSP - Pas de différence entre NSP et LAC - Pas de différence selon le sexe</p> <p>Réponse clinique :</p> <p>- Pas de différence selon l'origine géographique pour le décès - Risque plus élevé de SIDA chez SSA et LAC âgés entre 35 et 50 ans, après ajustement sur CD4, CV, groupe de transmission et âge à l'initiation du traitement par rapport à NSP</p>

Etude	Pays + cohorte	Période	Groupes étudiés	Critères d'évaluation	Résultats
Parrish DD et al. Plos One 2012	Etats-Unis Cohorte de patients en ambulatoire dans une clinique de Nashville	Initiation du traitement : janvier 1998 – décembre 2007	1336 personnes* : 93.0% personnes nées aux US 7% personnes en dehors des US (52.1% de personnes nées en Amérique Latine) *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Après initiation du traitement : -Réponse virologique : CV<400cp/mL -Réponse immunologique : restauration des CD4 -Réponse clinique : nouvel évènement SIDA ou décès dans la 1ère année de traitement	Après initiation du traitement et selon l'origine géographique, après ajustement* : Pas de différence dans la réponse virologique, immunologique et clinique * sexe, age, CD4 à l'initiation du traitement
Keiser O et al. AIDS Behav 2012	Suisse SCHS	Inclusions entre janvier 2000 et août 2008	4483 patients* : 35% de HSH âgés, 3.5% de HSH jeunes 19.7% d'hétérosexuels hommes/femmes 9.6% d'hommes hétérosexuels âgés 13.1% d'UDI 9.9% de migrants vivant seuls 9.2% de femmes migrantes en couple *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Après initiation du traitement : -Réponse virologique : CV<50 cp/mL après 6 mois de traitement -Réponse clinique : décès	Réponse virologique après ajustement*: Après 6 mois de traitement, probabilité plus faible d'indéteçtabilité virale chez UDI, migrants vivant seuls et hommes hétérosexuels âgés et par rapport aux HSH âgés Réponse clinique et après ajustement*: Risque de mortalité plus élevés chez hommes hétérosexuels âgés et UDI, et para rapport aux HSH âgés * âge, sexe, CD4, CV, statut SIDA et type de traitement à l'initiation du traitement
Pérez-Molina JA et al. Hiv Clin Trials 2012	Espagne GESIDA	Traitement initié entre janvier 2005 et Décembre 2006 Censure : 2008	1090 patients* 64.5% de personnes nées en Espagne 35.5% de migrants (34.5% de ASS, 25.4% originaires d'Amérique du Sud et Caraïbes, 12.7% du Moyen-orient, 8.5% d'Afrique du Nord ? 7.7% d'Europe/USA et 4.9% pour les reste *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Après initiation du traitement : Echec de traitement= échec virologique (augmentation de 2 CV consécutives au dessus du seuil), CV<cp/mL non atteint à 24 semaines, perte de suivie, infection opportuniste, décès, interruption ou changement de traitement	Après initiation du traitement et après ajustement*: -Pas de différence d'échec de traitement entre hommes et femmes -Risque d'échec de traitement plus élevé chez les migrants par rapport aux femmes nées en Espagne - Pas de différence d'échec de traitement entre migrants et hommes nés en Espagne *sexe, age, délai depuis le diagnostic, groupe de transmission, coinfection B/C, situation professionnelle, CV, niveau d'éducation et interaction situation professionnelle et sexe
Staehelin C et al. JAIDS 2012	Suisse SHCS créée en 1988	Inclusion de personnes ayant initié un traitement ARV puissant jusqu'en 2010	4656 patients* : 82.6% de personnes nées en Europe de l'ouest (sans Italie, Espagne Portugal) 17.4% de personnes nées en ASS *femmes ayant initié un traitement pour raison de grossesse avec des CD4<200 et UDI exclus	Après initiation du traitement : -Réponse immunologique : augmentation des CD4 entre 1 et 5 ans de traitement -Réponse virologique : indéteçtabilité (CV<400 cp/mL) et échec virologique (2 valeurs de CV>400cp/mL après indéteçtabilité) -Réponse clinique : nouvel évènement SIDA et décès	Après initiation du traitement et après ajustement* : -Réponse immunologique : Risque plus faible chez migrants ASS -Réponse virologique : pas de différence pour devenir indéteçtable selon l'origine géographique - en ITT : risque plus élevé d'échec virologique chez migrants ASS - en non ITT : risque plus élevé d'échec virologique chez migrants ASS par rapport aux personnes nées en Europe de l'Ouest et risque plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes -Réponse clinique : pas de différence de risque d'évènement SIDA ou de décès selon l'origine géographique *age, sexe, CD4, CV, statut SIDA, coinfection B/C, type de traitement à l'initiation du traitement

Etude	Pays + cohorte	Période	Groupes étudiés	Critères d'évaluation	Résultats
Monge S et al. COHERE Lancet HIV 2015	Europe de l'Ouest Collaboration COHERE-EuroCoord	Inclusion à partir de 1997 et censure en 2013	<u>123 344 hommes</u> : 74.2% de non migrants, 2.4% de pays d'Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, 1.5% d'Europe de l'Est, 1.5% d'Afrique du Nord et du Moyen Orient, 9.2% d'ASS, 3.5% d'Amérique Latine <u>45 877 femmes*</u> : 45.7% de non migrantes, 1.5% d'Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, 1.4% d'Europe de l'Est, 1.4% d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, 38.5% d'ASS, 2.5% d'Amérique Latine *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Evaluation du risque de mortalité (Environ 75% de personnes sous traitement)	<u>Après ajustement*</u> : -Pas de différence entre les HSH selon l'origine géographique -Dans la population hétérosexuelle : - Risque de mortalité plus faible ou équivalent chez les hommes migrants par rapport aux non migrants -sauf pour les hommes originaires d'Amérique Latine où le risque est plus élevé -Pas de différence de risque de mortalité entre migrantes et non migrantes -sauf pour les femmes originaires des Caraïbes où le risque est plus élevé *variables à l'inclusion : age, groupe de transmission, CD4, CV, coinfection B/C, période d'inclusion
Jarrin I et al. CID 2012	Europe, Australie et Canada CASCADE	Patients séroconvertis de la création de la cohorte dans les années 1980 et censure en juin 2008	<u>16941 patients*</u> : 91.8% d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Australie et de Nouvelle Zélande 0.9% d'Afrique du Nord et du Moyen- Orient 4.5% d'Afrique sub-Saharienne 2.1% d'Amérique Latine 0.7% d'Asie *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Evaluation du risque de mortalité et de SIDA depuis le stade de séroconversion (Sur 6335 personnes incluses dans l'analyse sur le délai d'initiation du ttt : 3422 avaient initié un ttt dont 87.1% originaires de pays du Nord, 0.7% d'Afrique du Nord et du Moyen Orient, 8.8% d'Afrique sub-Saharienne, 2.4% d'Amérique latine et 0.9% d'Asie	<u>Après diagnostic au stade la primo-infection et après ajustement sur le sexe, le groupe de transmission, l'âge, et la période de séroconversion</u> : -Pas de différence significative de risque de décès pour l'origine géographique globalement. En revanche, par rapport aux personnes originaires de pays développés : les personnes originaires d'Afrique du Nord et du Moyen ont un risque significativement plus faible de décès et les patients originaires d'Afrique sub-Saharienne ont un risque plus faible de décès à la limite de la significativité - pas de différences de risque de SIDA selon l'origine géographique (Pas de différence dans le délai d'initiation du traitement ARV après ajustement sur le sexe, l'âge, le groupe de transmission, la période de séroconversion, le statut SIDA à l'inclusion, le moment où le diagnostic a été effectué par rapport à la séroconversion et le niveau de CD4 au moment de la séroconversion)
Del Amo J et al. ART-CC CID 2013	Europe (et Canada et Etats-Unis) ART-CC	Initiation du traitement en 1998 et 2009	<u>46648 patients*</u> : 75.3% originaires d'Europe 16.3% originaires d'Afrique sub- Saharienne 5.1% d'Amérique Latine 1.6% d'Afrique du Nord et du Moyen- Orient 1.7% d'Asie et d'ailleurs (pays de l'Ouest non Européens) *femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses	Evaluation du risque de mortalité SIDA et de mortalité après initiation du traitement Stratification par cohorte (ici présentation des résultats de cohortes Européennes)	<u>Après initiation du traitement et après ajustement*</u> : - En Europe, les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne et d'Asie/pays de l'Ouest non Européens ont un risque de mortalité significativement plus faible que les non migrants Européens. -Les migrants originaires d'Afrique sub-Saharienne ont un risque similaire de SIDA par rapport aux Européens, en revanche ils ont un risque significativement plus faible de décès non SIDA par rapport aux non migrants Européens -Les migrants originaires d'Asie/autres pays de l'Ouest non Européens ont aussi des risques plus faibles de décès SIDA (non significatif) et de décès non SIDA (significatif) par rapport aux non migrants Européens (Taux de perdus de vue en Europe : 23.6% de non migrants, 26.5% de migrants d'Afrique sub-Saharienne, 23.7% de migrants d'Amérique latine, 24.7% de migrants d'Afrique du Nord et du Moyen Orient ET 15.4% de migrants d'Asie et d'autres pays de l'Ouest non Européens) *sur le sexe, le groupe de transmission, l'âge, le statut SIDA, les CD4 et la CV à l'initiation du traitement

Etude	Pays + cohorte	Période	Groupes étudiés	Critères d'évaluation	Résultats
Shepherd BE et al. AIDS 2013	Europe, Etats-Unis et Canada ART-CC	Initiation du traitement ARV entre 1996 et 2009	<p>48854 patients* :</p> <p>74.4% de non migrants</p> <p>16.1% de migrants d'Afrique sub-Saharienne</p> <p>5.6% de migrants d'Amérique Latine</p> <p>2.3% de migrants d'Afrique du Nord et du Moyen Orient</p> <p>*femmes ayant démarré un traitement pour raison de grossesse incluses</p>	Evaluation du risque de SIDA et décès durant la première année de traitement	<p><u>Après traitement, après stratification par cohorte et après ajustement</u> *:</p> <ul style="list-style-type: none"> -les migrants ont un risque significativement plus élevé d'avoir un nouvel événement SIDA dans la première année de traitement - Le risque de SIDA a tendance à être plus élevé (significativement ou à la limite de la significativité) pour chaque groupe de migrants par rapport aux non migrants sauf pour ceux originaires d'Asie -Risque significativement plus élevé de tuberculose chez les migrants -Pas de différence de risque de décès entre migrants et non migrants et pas de différence non plus entre migrants <p>*sur le sexe, l'âge, les CD4, la CV et le statut SIDA à l'initiation du traitement, le type d'ARV, le groupe de transmission, l'année d'initiation du traitement</p>

