



HAL
open science

La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux

Anani Dodzi Badje

► **To cite this version:**

Anani Dodzi Badje. La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0853 . tel-02441628

HAL Id: tel-02441628

<https://theses.hal.science/tel-02441628>

Submitted on 16 Jan 2020

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

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Mention : Sciences Biologiques et Médicales

Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le

Le 13/12/2017

Par

Anani Dodzi BADJE

Né le 6 janvier 1976 à Gagnoa, Côte d'Ivoire

**La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide
à l'ère des traitements antirétroviraux**

Membres du Jury

Valériane LEROY, DR, INSERM, Université de Toulouse, France	Présidente
Philippe MSELLATI, DR, IRD, Université Montpellier 1, France	Rapporteur
Kigninlman HORO, PU-PH, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire	Rapporteur
Christine DANIEL, HDR, Université de Bordeaux, France	Examinatrice
François-Xavier BLANC, PU-PH, Université de Nantes	Invité
Jean-François TESSIER, HDR, INSERM, Université de Bordeaux, France	Invité
Xavier ANGLARET, DR, INSERM, Université de Bordeaux, France	Directeur

Titre : La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux

Résumé :

Fléau mondial depuis des millénaires, la tuberculose (TB) a régressé dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle avant de connaître une résurgence à partir des années 1980 à la faveur de la pandémie du VIH. Les deux maladies se potentialisent mutuellement et forment un « couple infernal ». En Afrique, la TB est la première cause de mortalité des adultes infectés par le VIH, quel que soit leur niveau d'immunité. Une des mesures pour lutter contre la TB associée au VIH est la chimioprophylaxie, consistant à traiter une infection tuberculeuse latente pour prévenir l'évolution vers une TB maladie. La mieux évaluée, consiste à prescrire 6 à 12 mois de monothérapie d'isoniazide (Isoniazid Preventive Therapy, IPT). Depuis 1993, l'OMS recommande la prescription de 6 mois d'IPT chez toutes les personnes infectées par le VIH sans signe de TB active. Malgré des preuves scientifiques solides à l'appui de cette recommandation, l'utilisation de l'IPT est toujours restée faible. Avant notre travail, trois raisons expliquaient cette faiblesse : (i) la crainte qu'une chimioprophylaxie mal appliquée ne favorise l'émergence de résistances ; (ii) le fait que les essais avaient démontré l'efficacité de l'IPT pour réduire l'incidence de TB, pas pour réduire la mortalité ; (iii) le fait que les essais d'IPT avaient eu lieu en majorité avant l'ère des antirétroviraux (ARV), chez des personnes très immunodéprimées. Les ARV permettant également de réduire le risque de TB en faisant régresser l'immunodépression, certains considéraient que l'IPT était devenue inutile.

Dans cette thèse nous faisons d'abord un rappel des connaissances essentielles sur l'infection par le VIH, la TB, l'association TB/VIH, et le concept de chimioprophylaxie antituberculeuse. Puis nous exposons les résultats de l'analyse du suivi prolongé de l'essai randomisé Temprano ANRS 12136, qui s'est déroulé entre 2008 et 2015. Cet essai a suivi 2056 adultes infectés par le VIH dans 9 centres de soins à Abidjan. Les participants qui avaient des CD4 élevés (moyenne 477/mm³) étaient randomisés en 4 bras pour étudier deux interventions : 6 mois d'IPT (reçu vs. non reçu) et ARV (début immédiat vs. début différé). Les participants ont été suivis pendant 4,9 ans en moyenne. 89% d'entre eux ont débuté des ARV. Pendant le suivi, il y a eu 86 décès, 34 dans le groupe avec IPT (probabilité à 6 ans : 4,1% ; IC95% 2,9–5,7) et 52 dans le groupe sans IPT (probabilité à 6 ans : 6,9% ; 5,1–9,2). Le Hazard ratio de décès dans le groupe avec IPT par rapport à l'autre groupe était 0,63 (95% CI 0,41-0,97). Il n'y avait pas d'interaction entre IPT et ARV précoce, ni entre IPT et le temps. Ces résultats ont été publiés dans *The Lancet Global Health*. Enfin nous discutons ces résultats avec ceux des essais d'IPT précédents, dans une revue critique de la littérature analysant les données d'efficacité et de tolérance, les déterminants de l'efficacité, et les risques de résistance. Nous montrons que l'essai Temprano complète et élargit le spectre des connaissances, et que les preuves scientifiques accumulées depuis 1993 jusqu'à l'essai Temprano inclus suggèrent que les ARV modifient certains paramètres de l'IPT qu'on pensait solidement établis. Avant l'ère des ARV on considérait que l'efficacité de l'IPT était forte chez les personnes avec IDR positive mais très faible voire inexistante chez les personnes avec IDR négative, qu'il y avait une perte d'efficacité de l'IPT au cours du temps et que l'IPT n'avait pas d'effet sur la mortalité. Avec les ARV, on voit que l'IPT est efficace quel que soit le résultat des tests tuberculiques, que cette efficacité est prolongée, et qu'elle se traduit non seulement par une réduction de la TB mais aussi de la mortalité. L'IPT reste donc une intervention d'une grande actualité à l'ère des ARV. Ces résultats devraient convaincre les pays jusque-là réticents à appliquer les recommandations de l'OMS.

Mots clés : prophylaxie, tuberculose, VIH, isoniazide, traitement antirétroviral

Title : Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in the Era of Antiretroviral Therapy

Abstract :

Tuberculosis (TB) has been a worldwide scourge for millennia. It has regressed in the second half of the 20th century before resurging in the 1980s because of the HIV pandemic. Both diseases potentiate each other and form a "cursed duet". In Africa, TB is the leading cause of mortality among HIV-infected adults, regardless of their level of immunity. One of the measures to fight HIV-associated TB is chemoprophylaxis, which consists in treating latent TB infection to prevent the progression to TB disease. The most evaluated chemoprophylaxis, referred to as "Isoniazid Preventive Therapy" (IPT), consists in prescribing 6 to 12 months of isoniazid monotherapy. Since 1993, WHO recommends the prescription of 6 months of IPT in all HIV-infected persons who do not have evidence of active TB. Despite strong scientific evidence to support this recommendation, the use of IPT has remained low. Before our work, there were three reasons for this: (i) people feared that chemoprophylaxis might favor the emergence of resistance to TB drug; (ii) the IPT trials demonstrated the effectiveness of IPT in reducing TB incidence, not in reducing mortality; (iii) most IPT trials took place before the antiretroviral treatment (ART) era, in highly immunocompromised individuals. As ART also reduces the risk of TB by decreasing immunosuppression, some people considered that IPT had become useless.

In this work, we first go over the basic knowledge about HIV infection, TB, the combination of the two diseases, and the concept of antituberculous chemoprophylaxis. Then we present the results of the long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 randomized trial, which took place between 2008 and 2015. This trial followed 2056 HIV infected adults in 9 care centers in Abidjan. Participants with high CD4 counts (mean: 477 cells/mm³) were randomized into 4 arms to study two interventions: 6 months of IPT (received vs. not received) and early ART (immediate initiation vs. delayed initiation). Participants were followed for an average of 4.9 years. Eighty nine percent of participants received ART. During follow-up, there were 86 deaths, 34 in patients randomized to IPT (6-year probability: 4.1%, 95% CI 2.9-5.7) and 52 in those randomized to no-IPT (6-year probability: 6.9%, 5.1-9.2). The Hazard ratio of deaths among those randomized to IPT compared to others was 0.63 (95% CI 0.41-0.97). There was no interaction between IPT and early ART, nor between IPT and time. These results were published in *The Lancet Global Health*. Finally, we discuss these results with those of previous IPT trials, after reviewing all available randomized-controlled evidence on efficacy, safety, efficacy determinants and risks of resistance. We show that the Temprano trial complements and widens the spectrum of evidence accumulated since 1993 and that ART modifies some key parameters of IPT previously thought to be strongly established. Prior to the ART era, evidence suggested that the efficacy of IPT was high in people with positive Tuberculin Skin Test (TST) but very low in those with negative TST; that there was a loss of IPT efficacy over time; and that IPT had no effect on mortality. With ART, IPT appears to be effective regardless of TST results, have prolonged efficacy, and reduce not only TB but also mortality. IPT remains a very topical intervention in the ART era. These results should convince IPT-reluctant countries to implement WHO recommendations.

Keywords : prophylaxis, tuberculosis, HIV, Isoniazid, antiretroviral treatment

Unité de recherche

Centre Inserm 1219, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France

Remerciements

Le contrat doctoral qui a permis la réalisation de cette thèse a été financé par l'ANRS, que je remercie pour ce soutien inestimable.



Merci à l'ambassade de France en Côte d'Ivoire son Service de Coopération et d'action Culturelle pour son soutien financier à travers une bourse du Gouvernement Français octroyée pendant ces années d'études.



Merci à l'INSERM pour m'avoir accueilli dans son Unité U1219 et plus précisément dans l'équipe IDLIC (Maladies infectieuses dans les pays à ressources limitées).



Merci à l'Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique (EDSP2) de l'Université de Bordeaux qui a organisé cette formation doctorale.



Merci au Programme Pac-ci où s'est déroulé l'essai Temprano ANRS 12136 qui a été le support de mes travaux de recherche.

Merci à toute l'équipe du Programme Pac-ci pour sa contribution à la réalisation de cette thèse.

Table des matières

1	Introduction	14
2	Généralités sur l'infection par le VIH, la tuberculose, et la chimioprophylaxie ..	16
2.1	Infection par le VIH	16
2.1.1	Historique.....	16
2.1.2	Cause.....	16
2.1.3	Epidémiologie	16
2.1.4	Physiopathologie	16
2.1.5	Traitement antirétroviral	17
2.1.6	Particularités de l'Afrique sub-Saharienne	18
2.2	Tuberculose	19
2.2.1	Physiopathologie	19
2.2.2	Diagnostic.....	19
2.2.3	Traitement	21
2.2.4	Particularités de la tuberculose liée au VIH.....	22
2.3	Principe de la chimioprophylaxie antituberculeuse	25
3	L'essai Temprano	27
3.1	Présentation de l'essai	27
3.1.1	Acteurs	27
3.1.2	Hypothèses	27
3.2	Type d'essai	28
3.2.1	Sites.....	28
3.2.2	Objectifs	28
3.2.3	Critères d'éligibilité	28
3.2.4	Traitements de l'essai	28
3.2.5	Autres traitements.....	30
3.2.6	Suivi dans l'essai	30
3.2.7	Critère de jugement principal	30
3.2.8	Documentation des événements.....	31
3.2.9	Analyse statistique	32
3.2.10	Taille de la population	32
3.3	Dépistage de la tuberculose avant chimioprophylaxie	36
3.3.1	Problématique	36
3.3.2	Article Moh, Badje <i>et al</i> , Int J Tuberc Lung Dis 2017	37
3.4	Efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité	50
3.4.1	Problématique	50
3.4.2	Article Badje et al, Lancet Glob Health 2017	50

4	Revue critique des essais d’IPT	61
4.1	Méthodes	61
4.2	Caractéristiques des essais	61
4.2.1	Chimioprophylaxie primaire	61
4.2.2	Chimioprophylaxie secondaire	63
4.3	Efficacité	69
4.3.1	Réduction de la tuberculose	69
4.3.1.1	Population générale	69
4.3.1.2	Population avec IDR positive ou négative	69
4.3.1.3	Population avec tests d’activation lymphocytaire positif ou négatif	70
4.3.2	Réduction de la mortalité	71
4.3.3	Maintien du bénéfice au cours du temps	71
4.3.4	Intérêt de prolonger l’IPT au-delà de 12 mois	74
4.3.5	Intérêt des autres régimes de chimioprophylaxie	75
4.4	Tolérance	94
4.4.1	Tolérance de l’INH	94
4.4.2	Tolérance des autres régimes	95
4.4.2.1	Comparaison des autres régimes à l’absence de prophylaxie	95
4.4.2.2	Comparaison des autres régimes à l’IPT	95
4.5	Résistance	98
4.5.1.1	Comparaison de IPT 6-12 mois à l’absence de prophylaxie	98
4.5.1.2	Comparaison de IPT >36 mois à IPT 6-12 mois	98
4.5.1.3	Comparaison des autres régimes à l’IPT	99
4.6	Article de revue critique, Badje <i>et al</i> , soumis	102
5	L’expérience d’un médecin malade	134
5.1	Cas clinique	134
5.2	Discussion	136
6	Discussion	140
7	Conclusion	145
8	Références	146
9	Annexes	163
9.1	Article présentant les résultats principaux de l’essai Temprano	164
9.2	Article présentant des résultats secondaires de l’essai Temprano	180
9.3	Article didactique sur les bénéfices du traitement ARV précoce	188
9.4	Commentaire sur l’article Badje <i>et al</i> , Lancet Glob Health 2017	198
9.5	Annexe de l’article Badje <i>et al</i> , Lancet Glob Health 2017	201

Liste des articles et des communications scientifiques

Classés par ordre d'auteur :

Articles

1. **Badje A**, Ntakpé JB, Kouame GM, Moh R, Gabillard D, Domoua S, Danel C, Eholie S, Anglaret X. La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux : Revue critique de la littérature. **Article soumis**.
2. **Badje A**, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé JB, Le Carrou J, Ouattara E, Anzian A, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundzé S, Hawerlander D, Ani A, Dembélé F, Koné F, Kanga C, Koule S, Séri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Deschamps N, Aka K, Journot V, Karcher S, Rouzioux C, Ouassa T, Menan H, Kouame A, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Danel C, Eholié SP, Anglaret X. Effect of Isoniazid Preventive Therapy on risk of death in West African HIV-infected adults with high CD4 count:long term follow up of the Temprano ANRS 12136 trial. **Lancet Glob Health**. 2017; 5:e1080-e1089. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8
3. Moh R, **Badje A**, Ntakpé JB, Kouame GM, Gabillard D, Ouassa T, Ouattara E, Le Carrou J, Bohoussou F, Messou E, Eholie S, Anglaret X, Danel C. Screening for active tuberculosis before isoniazid preventive therapy among HIV-infected West African adults. **Int J Tuberc Lung Dis** 2017;21: *in press*.
4. Eholié SP, **Badje A**, Kouame GM, N'takpe JB, Moh R, Danel C, Anglaret X. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. **AIDS Res Ther**. 2016;13:27. doi: 10.1186/s12981-016-0111-1.
5. Guehi C, **Badje A**, Gabillard D, Ouattara E, Koulé SO, Moh R, Ekouevi D, Ahibo H, N'Takpé JB, Menan GK, Deschamps N, Lecarrou J, Eholié S, Anglaret X, Danel C. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. **AIDS Res Ther**. 2016;13:12. doi: 10.1186/s12981-016-0094-y.
6. Danel C, Moh R, Gabillard D, **Badje A**, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpé JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundzé S, Hawerlander D, Ani A, Dembélé F, Koné F, Guéhi C, Kanga C, Koule S, Séri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassan-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semdé C, Kouame A, Massumbuko JM, Chêne G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T,

- Salamon R, Eholié SP, Anglaret X. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **N Engl J Med.** 2015;373(9):808-22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.
7. Kouamé G, Danel C, Moh R, **Badje A**, Jean K, N'takpe JB, Gabillard D, Le Carrou J, du Loû AD, Deschamps N, Eholie S, Anglaret X. WHO guidelines for antiretroviral therapy in serodiscordant couples in sub-Saharan Africa: how many fit? **AIDS.** 2014;28(10):1533-5. doi: 10.1097/QAD.0000000000000296.
 8. Danel C, Kabran M, Inwoley A, **Badje A**, Herrmann JL, Moh R, Lecarrou J, Gabillard D, Ntakpe JB, Deschamps N, Ouattara E, Perronne C, Eholie S, Anglaret X. Quantiferon-TB Gold: performance for ruling out active tuberculosis in HIV-infected adults with high CD4 count in Côte d'Ivoire, West Africa. **PLoS One.** 2014;9(10):e107245. doi: 10.1371/journal.pone.0107245.
 9. Kouamé GM, Boyd A, Moh R, **Badje A**, Gabillard D, Ouattara E, Ntakpe JB, Emième A, Maylin S, Abdou Chekaraou M, Eholié SP, Zoulim F, Lacombe K, Anglaret X, Danel C. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)–Coinfected Patients With High HBV Replication. **Clin Infect Dis.** 2017; doi: 10.1093/cid/cix747 [Epub ahead of print]
 10. Ghehi C, Gabillard D, Moh R, **Badje A**, Kouamé GM, Oouttara E, Ahibo H, N'Takpé JB, Lecarrou J, Eholié SP, Anglaret X, Danel C. High correlation between Framingham equations with BMI and with lipids to estimate cardiovascular risks score at baseline in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136 in Côte d'Ivoire. **PLoS One.** 2017;12(6):e0177440. doi: 10.1371/journal.pone.0177440.
 11. Jean K, Boily MC, Danel C, Moh R, **Badje A**, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Dray-Spira R, Anglaret X, Ouattara E. What Level of Risk Compensation Would Offset the Preventive Effect of Early Antiretroviral Therapy? Simulations From the TEMPRANO Trial. **Am J Epidemiol.** 2016 Oct 24. [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/aje/kww127.
 12. Jean K, Niangoran S, Danel C, Moh R, Kouamé GM, **Badje A**, Gabillard D, Eholié S, Dray-Spira R, Lert F, Anglaret X, Desgrées-Du-Loû A. Early antiretroviral therapy initiation in west Africa has no adverse social consequences: a 24-month prospective study. **AIDS.** 2016;30(10):1677-82. doi: 10.1097/QAD.0000000000001100.
 13. Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrées-du-Loû A, N'takpe JB, Le Carrou J, **Badje A**, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R. Decrease in sexual risk behaviours after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Côte d'Ivoire. **J Int AIDS Soc.** 2014;17:18977. doi: 10.7448/IAS.17.1.18977.

Communications scientifiques

1. **Badje A**, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Menan H, Inwoley A, Danel C, Eholie SP, Anglaret A. Six-month IPT reduces mortality independently of ART in African adults with high CD4. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), February 13–16, 2017, Seattle, Washington, USA. Abstract n° 78 (**Oral**)
2. **Badje A**, Moh R, Gabillard D, Minga A, Messou JB, Ntakpe JB, Kouame GM, Ouattara E, Inwoley A, Ouassa T, Danel C, Eholie SP, Anglaret A. Efficacy of 6-month IPT to reduce mortality in HIV-infected adults with high CD4 counts: long-term follow-up of the Temprano trial. 2016 Annual ACTG Network Meeting, June 26-June 30, Washington DC, USA (**Oral**)
3. **Badje A**. IPT: time to use it ! (science has spoken). Symposium WHO/ANRS, 19th International conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), 5-9 December 2017, Abidjan, Côte d'Ivoire (**Oral**)
4. **Badje A**, Moh R, Danel C, Ouassa T, N'takpé JB, Kouamé MG, Gabillard D, Le Carrou J, Kouamé A, Emieme A, Anzian A, Messou E, Minga A, N'zunetu G, Eholié S, Anglaret X. Complétude et efficacité de la chimioprophylaxie par l'isoniazide chez des adultes infectés par le VIH en Côte d'Ivoire (essai Temprano ANRS 12136). 8^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA (AFRAVIH), 20-23 avril 2016, Bruxelles, Belgique. Abstract n° S10.O2 (**Oral**)
5. **Badje A**, Moh R, Danel C, Ouassa T, N'takpé JB, Kouamé MG, Gabillard D, Le Carrou J, Kouamé A, Emieme A, Anzian A, Messou E, Minga A, N'zunetu G, Eholié S, Anglaret X. TB drug resistance among HIV infected adults followed up in Temprano ANRS 12136 Trial receiving or not isoniazid preventive therapy. 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), November 29-December 4, 2015, Harare, Zimbabwe. Abstract n° TUAB0402. (**Oral**)
6. **Badje A**, Kouamé G, Moh R, Gabillard D, Le Carrou J, Ouattara E, Eholie S, Ekouevi D, N'takpe JB, Becquet R, Anglaret X, Danel C. Fréquence des issues défavorables de grossesses selon l'exposition ou non aux antirétroviraux au 1er trimestre : étude nichée dans l'essai Temprano ANRS 12136. 7^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA (AFRAVIH), 27-30 avril 2014, Montpellier, France. Abstract n° SO12.6 (**Poster**)
7. Moh R, Danel C, **Badje A**, N'takpe JB, Gabillard D, Le Carrou J, Bohoussou F, Konan R, Eholie S, Anglaret X. Conséquences des conflits armés sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH : exemple de l'essai Temprano en Côte d'Ivoire. 6^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA (AFRAVIH), 25-28 Mars 2012, Genève, Suisse. Abstract n°32/7S (**Oral**)
8. Moh R, Anglaret X, **Badje A**, Gabillard D, Ouattara E, Bohoussou F, Konan R, Le Carrou J, Emieme A, Eholie S, Danel C. Clairance de la créatinine et phosphorémie à 12 mois chez des adultes infectés par le VIH 1 sous Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF): Essai Temprano (ANRS 12136), Abidjan, Côte d'Ivoire. 5^{ème}

Conférence Francophone sur le VIH/SIDA (AFRAVIH), Casablanca, Maroc, 28-31 Mars 2010. Abstract n°200/41A (**Oral**)

9. Danel C, Moh R, Gabillard D, **Badje A**, Le Carrou J, Kouame GM, Ntakpe JB, Menan H, Eholie SP, Anglaret A. Early ART and IPT in HIV-Infected African adults with High CD4 Count (Temprano Trial). 22nd Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), February 13-16, 2015, Seattle, Washington, USA. Abstract n° 115LB (**Oral**)
10. Kabran M, Inwoley A, Moh RD, **Badje A**, Le Carrou J, Bohoussou F, Gabillard D, Eholie S, Anglaret X, Danel C. Performance of QuantiFERON-TB Gold for detecting tuberculosis disease in HIV infected adults in Sub Saharan Africa. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 27 January-2, February 2011, Boston, Ma, USA. Abstract n°877 (**Poster**)
11. Moh R, Danel C, Ouattara E, Gabillard D, **Badje A**, N'takpe JB, Minga A, Dékpémou D, Dembele F, N'zunetu G, Bouhoussou F, Le Carrou J, Eholié S, X. Anglaret. Medium term probability of reaching criteria for starting antiretroviral therapy in adults with high CD4 counts in Côte d'Ivoire. 6th IAS Conference on HIV Science, date July 2011, Rome, Italy. Abstract n° CDB323 (**CD**).
12. Affi R, Gabillard D, Moh R, Ntakpe JB, **Badje A**, Kouame GM, Danel C, Ahibo H, Inwoley A, Sibli J, Eholie SP, Anglaret X, Weiss L. Association between inflammatory/coagulation biomarkers and mortality in HIV-infected adults with high CD4 counts in Cote d'Ivoire, West Africa (TEMPRANO ANRS 12136). 9th IAS Conference on HIV Science, July 23-26, 2009, Paris, France. Abstract n° MOPEB0241 (**Poster**)
13. Gabillard D, Ntakpe JB, Moh R, Ahoubet YE, **Badje A**, Kouame GM, Toni TA, Menan H, Danel C, Eholie SP, Anglaret X, Rouzioux C. Blood HIV-1 DNA level strongly predicts mortality in HIV-infected adults with high CD4 counts in Cote d'Ivoire, West Africa. 9th IAS Conference on HIV Science, July 23-26, 2009, Paris, France. Abstract n° MOPEB0242 (**Poster**)
14. Danel C, Kabran M, Inwoley A, Herrmann JL, Moh R, **Badje A**, Gabillard D, N'Takpe JB, Eholie S, Anglaret X. Factors associated with conversion or reversion of QuantiFERON TB Gold after 12 months follow up in HIV infected adults in Sub Saharan Africa. 16th International Conference on Aids and STI in Africa (ICASA), 3-8 Dec 2011, Addis Abeba, Ethiopia. Abstract n° MOA BO203 (**Oral**)
15. Guehi C, Gabillard D, Ouattara E, Koule SO, Seri J, Ahibo H, **Badje A**, Bouhoussou F, Le Carrou J, Eholie S, Anglaret X, Danel C. Incidence et facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients sous antirétroviraux à Abidjan, Côte d'Ivoire. 6^{ème} Conférence Francophone VIH/SIDA (AFRAVIH), 25-28 Mars 2012, Genève, Suisse. Abstract n°116/20S (**Oral**)
16. Danel C, Ouassa T, Moh R, Le Carrou J, Gabillard D, Bohoussou F, **Badje A**, Ouattara E, Anglaret X, Eholie S. Screening for Active TB before INH Chemoprophylaxis in West African Adults with High CD4 Counts: Inclusion Phase of Temprano ANRS 12136. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic

Infections (CROI), 16-19 February 2010, San Francisco, Ca, USA. Abstract n°774
(Poster)

17. Danel C, Moh R, Ouattara E, Gabillard D, Menan H, Bohoussou F, Le Carrou J, **Badje A**, N'Takpé JB, Eholie S, Anglaret X. Etat d'avancement de l'Essai Temprano ANRS 12136 et changements liés aux recommandations de début des antirétroviraux (ART) de l'OMS 2009. 5^{ème} Conférence Francophone sur le VIH/SIDA (AVRAVIH), 28-31 Mars 2010, Casablanca, Maroc. Abstract n° 494/77P
(Poster)
18. Moh R, Danel C, Ouattara E, Gabillard D, Menan H, Bohoussou F, Le Carrou J, **Badje A**, Eholié S, X. Anglaret. Progress report on the Temprano ANRS 12136 trial: early antiretroviral treatment and 6-month chemoprophylaxis with INH in Abidjan, Côte d'Ivoire. 5th IAS Conference on HIV Science, July 19-22, 2009, Cape Town, South Africa. Abstract n° MOPEB047 (Poster)

Liste des tableaux et figures

Figures

Figure 1 : Incidence de l'infection par le VIH en Afrique, en Haïti et en Inde en 2015 (pour 100000 habitants)	24
Figure 2 : Incidence de la tuberculose maladie en Afrique, en Haïti et en Inde en 2015 (pour 100000 habitants)	24
Figure 3. Incidence de la tuberculose maladie pour 100 000 habitants à l'époque de réalisation des essais (essais d'efficacité)	67
Figure 4 : Evolution de l'incidence de tuberculose maladie pour 100 000 habitants entre 2000 et 2015 dans les pays où ont eu lieu les essais d'efficacité de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire.....	68
Figure 5. Effet de l'IPT par 6 mois d'isoniazide en Zambie : interaction avec le temps (extrait de Quigley, <i>AIDS</i> 2001)	72
Figure 6 : Effet de l'IPT par 12 mois d'isoniazide en Afrique du Sud : interaction avec le temps (extrait de Rangaka, <i>Lancet</i> 2014).....	73

Tableaux

Tableau 1. Evolution des critères d'inclusion, critères de mise sous ART, et régimes de traitement ARV dans l'essai Temprano ANRS 12136.....	34
Tableau 2. Récapitulatif du suivi et des examens protocolaires, essai Temprano ANRS 12136	35
Tableau 3 : Caractéristiques des 17 essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire	64
Tableau 4 : Caractéristiques des 3 essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse secondaire	66
Tableau 5 : Essais d'efficacité réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l>IDR : efficacité sur la tuberculose	76
Tableau 6 : Essais d'efficacité réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l>IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l>IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la tuberculose	78
Tableau 7 : Essais d'efficacité comportant des résultats stratifiés sur la base d'un test IGRA: efficacité sur la tuberculose ou la mortalité	80
Tableau 8 : Essais d'efficacité réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l>IDR : efficacité sur la mortalité	82
Tableau 9 : Essais d'efficacité réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l>IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l>IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la mortalité.....	84
Tableau 10 : Essais de régimes réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l>IDR : efficacité sur la tuberculose	86
Tableau 11 : Essais comparant des régimes de prévention, réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l>IDR positive, négative ou anergique, ou	

comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la tuberculose.....	88
Tableau 12 : Essais comparant des régimes de prévention réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l'IDR : efficacité sur la mortalité	90
Tableau 13 : Essais comparant des régimes de prévention, réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la mortalité.....	92
Tableau 14 : Nombre d'événements indésirables dans les essais d'efficacité de chimioprophylaxie par isoniazide	96
Tableau 15 : Résistance aux médicaments antituberculeux dans les essais d'efficacité de chimioprophylaxie par isoniazide	100

1 Introduction

Plus de 130 ans après la découverte *Mycobacterium tuberculosis*, bacille responsable de la tuberculose, cette maladie continue de faire de nombreuses victimes.

Considérée comme un fléau mondial jusqu'au milieu du 20^e siècle, la pandémie de tuberculose a ensuite connu une forte régression à la suite de l'amélioration des conditions de vie des populations renforcée par la mise au point d'un vaccin et la découverte des antibiotiques antituberculeux.[1-5] Après quelques décennies d'optimisme, elle a cependant connu une résurgence à partir des années 1980 à la faveur de la pandémie de VIH, les deux maladies se potentialisant mutuellement et formant ce qu'on en est arrivé à appeler un « couple infernal ».[6-8]

Cette résurgence a suscité la mobilisation de la communauté internationale médicale, scientifique et communautaire. En 1993, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la tuberculose « urgence de santé publique mondiale ».[9,10] Cette mobilisation a permis l'émergence de toute une série de mesures préventives et curatives portant à la fois sur le VIH et sur la tuberculose, qui ont permis à leur tour de reprendre le contrôle de ces deux maladies et d'en diminuer l'incidence et la mortalité.[3,11]

Cependant rien n'est gagné. Malgré ces progrès récents, la tuberculose reste encore à ce jour la 9^{ème} cause de décès au niveau mondial et la première cause de décès par maladie infectieuse devant l'infection à VIH.[3,12] D'un côté la poursuite d'une mobilisation permet d'envisager une forte décroissance, voire son élimination au cours du 21^{ème} siècle, mais ceci ne peut être qu'au prix de la poursuite d'efforts très actifs pour appliquer l'ensemble des mesures à notre disposition. D'un autre côté, le relâchement dans la mobilisation et dans l'application des mesures efficaces peut encore conduire à un rebond.[13,14]

Une des mesures recommandées par l'OMS pour lutter contre la tuberculose associée au VIH est la chimioprophylaxie antituberculeuse, consistant à traiter une infection tuberculeuse latente dans le but de prévenir l'évolution vers une tuberculose active.[15] Il existe plusieurs régimes médicamenteux possibles pour cette chimioprophylaxie, mais le plus évalué consiste à prescrire 6 mois de monothérapie par l'isoniazide. Ce régime est désigné sous le terme de « Isoniazid Preventive Therapy » (IPT) dans la littérature internationale, et c'est ce sigle « IPT » que nous utiliserons tout au long de ce mémoire pour le désigner.[16,17]

Depuis 1993, l'OMS recommande la prescription de l'IPT chez toutes les personnes infectées par le VIH qui n'ont pas de signes évocateurs de tuberculose active.[18] Cette recommandation, initialement prudente, s'est renforcée au fil des années au fur et à mesure de résultats d'autres essais confirmant l'efficacité de l'intervention et permettant d'en lever certaines restrictions initiales.[17,19-21] L'OMS insiste notamment sur son importance dans les pays à lourde charge de tuberculose (incidence >100 pour 100000 habitants).[16]

Malgré un ensemble de preuves scientifiques aujourd'hui très solides,[22-24] 25 ans après le premier texte de l'OMS, l'application de cette recommandation reste étonnamment faible.[25,26] En 2015, 57 pays (représentant 61% du fardeau mondial

estimé de la tuberculose associée au VIH) contre 49 en 2014 ont certes déclaré inclure l'IPT dans la liste des interventions à offrir aux personnes infectées par le VIH. Cependant, sur les 30 pays à forte charge de co-infection tuberculose/VIH, 21 n'ont signalé aucune fourniture d'IPT en 2015 et, dans les neuf qui ont rapporté des données, la couverture des personnes nouvellement enregistrées dans les centres de prise en charge du VIH variait de 2% (en Indonésie) à 79% (au Malawi).[3]

Il y a de nombreuses raisons qui expliquent la réticence à l'application de l'IPT dans le monde. Parmi celles-ci, trois sont particulièrement importantes : (i) la crainte qu'une chimioprophylaxie appliquée à tort chez des personnes qui sont en train de développer une tuberculose active ne favorise l'émergence de résistances ; (ii) le fait que les essais randomisés ont montré l'efficacité de l'IPT pour réduire l'incidence de tuberculose, mais n'ont pas démontré une réduction de la mortalité ; (iii) le fait que les essais randomisés d'IPT ont eu lieu en grande majorité avant l'ère des traitements antirétroviraux, et chez des personnes ayant une immunodépression avancée. Or, le traitement antirétroviral permettant également de réduire le risque de tuberculose en faisant régresser l'immunodépression, certains considèrent que l'IPT n'est plus d'actualité et que la priorité est de mettre tout le monde sous traitement antirétroviral efficace.

Dans cette thèse :

- nous ferons un rappel sur les connaissances essentielles concernant l'infection par le VIH, la tuberculose, l'association des deux maladies, et le concept de chimioprophylaxie antituberculeuse.
- nous exposerons les résultats prolongés de l'essai randomisé Temprano ANRS 12136, essai qui s'est déroulé à Abidjan entre 2008 et 2015 et dont nous étions moniteur. Cet essai est l'un des deux derniers essais contrôlés concernant l'IPT, et a permis notamment de montrer :
 - la faisabilité et le faible risque de l'IPT quand elle est donnée à un stade précoce d'immunodépression,
 - l'efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité chez les personnes adultes infectées par le VIH qui débutent un traitement antirétroviral à un stade précoce d'immunodépression,
 - le fait que IPT et ARV se potentialisent, et donc que l'IPT reste d'une grande actualité même à l'ère des traitements ARV précoces.
- nous ferons une revue de la littérature exhaustive concernant les essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse. Cette revue de la littérature a été placée après les résultats de l'essai Temprano pour deux raisons : (i) la mise en perspective de l'ensemble des essais, incluant Temprano, permet de mieux discuter certains points ; (ii) certains résultats des autres essais ont été publiés pendant le déroulement de l'essai Temprano. Il n'est donc pas possible de raisonner en termes de connaissance « avant » et « après » l'essai Temprano, mais plutôt en termes d'actualité récente sur ce sujet, dont fait partie l'essai Temprano.
- nous exposerons notre expérience personnelle de la tuberculose
- enfin, nous discuterons l'ensemble de ces données, pour en tirer des conclusions.

2 Généralités sur l'infection par le VIH, la tuberculose, et la chimioprophylaxie

2.1 Infection par le VIH

2.1.1 Historique

En 1981, une nouvelle maladie, le Syndrome d'Immuno-Déficiences Acquis (SIDA), a été décrite par les Centers for Diseases Control (CDC) des USA.[27] Le tableau clinique de ce nouveau syndrome contenait plusieurs types de maladies graves, infectieuses ou tumorales malignes, conduisant au décès.[28] Ces maladies, dites « opportunistes », accompagnaient une dépression du système immunitaire, dont elles semblaient être la conséquence.[29–31] Elles étaient connues auparavant, en particulier chez les personnes immunodéprimées, mais jusque-là elles étaient rares. C'est leur nombre inhabituellement élevé et concomitant qui a fait évoquer en 1981 un phénomène inhabituel. Une cause infectieuse primitive était alors rapidement évoquée sur la base de la transmission dans des « groupes à risques » et de l'évolution rapide du nombre de cas.[32–34]

2.1.2 Cause

Même si au départ l'agent infectieux responsable de cette épidémie d'immunodépression n'était pas connu, cette hypothèse infectieuse a été confirmée lorsque le virus de l'immunodéficiences humaine (VIH) a été isolé en 1983.[35] Il s'agissait d'un virus nouveau (la maladie à VIH est donc une maladie « émergente ») de la famille des rétrovirus (retroviridae), dont les études ultérieures ont permis de bien comprendre la phylogénèse. Le VIH a émergé en Afrique centrale par mutation à partir d'une famille de virus infectant le chimpanzé, les Simian Immunodeficiency Virus (SIV).[36–39] Il est possible que les premiers cas humains d'infection par le VIH aient eu lieu dès la première moitié du 20^{ème} siècle et soient restés isolés jusqu'à ce que la maladie flambe dans les années 1980.[39]

2.1.3 Epidémiologie

A partir de 1981, la maladie à VIH/SIDA s'est développée dans le monde entier, devenant ainsi une pandémie. On a rapidement établi que le VIH se transmettait par voie sexuelle, par transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'allaitement,[40,41] ou par injection d'un liquide biologique contaminant (transfusion sanguine, toxicomanie intraveineuse).[42,43] On a déduit de la connaissance de ces modes de contamination un certain nombre de mesures (préservatif masculin ou féminin, désinfection du matériel d'injection, détection du VIH dans les produits de transfusion, chimioprophylaxie de la transmission de la mère à l'enfant)[44–47] susceptibles de limiter la transmission du virus. Malgré cela, le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde a continué à croître, passant à 10 millions en 1990, 30 millions en 2000, 33,3 millions en 2010 et 36,7 millions en 2016.[48–50]

2.1.4 Physiopathologie

Le mécanisme physiopathogénique principal de l'infection par le VIH est l'atteinte de l'immunité cellulaire.[51,52] Le VIH détruit un groupe de lymphocytes, les « lymphocytes T CD4+ », entraînant leur déplétion soit par atteinte directe (le virus

infecte en priorité les lymphocytes T CD4+, s'y multiplie et cette multiplication entraîne une lyse cellulaire) soit indirectement par une réaction immune (des lymphocytes T CD4+ non infectés sont détruits par complexes immuns).[51,53,54] Le degré de progression de la maladie à VIH se mesure par le taux de lymphocytes T CD4+ circulant dans le sang. Le risque d'affections opportunistes et de décès qui en résulte est inversement proportionnel à ce taux de lymphocytes T CD4+ circulant.[53]

Six types de pathologies sont associées à la maladie à VIH : (i) des maladies infectieuses qui sont favorisées par l'immunodépression ;[55,56] (ii) des maladies tumorales, qui peuvent être favorisées par l'immunodépression et l'infection par des virus oncogènes autres que le VIH, ou par des propriétés directement oncogènes du VIH lui-même ;[57] (iii) des pathologies autres que tumorales liées au VIH lui-même ;[58] (iv) des conséquences de l'inflammation liée à la réplication virale ;[59,60] (v) des effets indésirables des traitements médicamenteux ;[61–63] et (vi) des conséquences d'une co-morbidité infectieuse qui n'est pas directement favorisée par l'immunodépression mais dont l'immunodépression liée au VIH aggrave l'évolution (exemple : virus de l'hépatite B).[64,65]

Pour ce qui est des maladies infectieuses favorisées par l'immunodépression liée au VIH, elles sont schématiquement de deux types:

- celles qui ne surviennent que chez des personnes très immunodéprimées, qui sont des vraies infections dites « opportunistes ». Le toxoplasmose, la pneumocystose ou les infections viscérales à CMV font par exemple partie de ce premier type.[66]
- et celles qui sont fréquentes dans la population générale, mais dont la fréquence augmente avec l'immunodépression liée au VIH (donc avec la baisse du taux de lymphocytes T CD4+ circulants) ; celles-ci sont donc des infections « communautaires » qui ont un comportement « opportuniste ». La tuberculose et un certain nombre de maladies bactériennes non tuberculeuses font partie de ce deuxième type.[67,67–69]

L'infection par le VIH non traitée est mortelle dans plus de 99% des cas, dans un délai de 10 à 20 ans suivant l'infection.

2.1.5 Traitement antirétroviral

Il existe par contre, depuis le milieu des années 1990, des traitements anti-infectieux efficaces qui agissent directement sur le virus. Ces traitements « antirétroviraux » (ARV) ne permettent pas d'éradiquer le virus de l'organisme, mais ils stoppent la réplication virale (on dit qu'ils « contrôlent » le virus) et empêchent ou font régresser l'apparition de l'immunodépression.[70] Ils sont donc spectaculairement efficaces pour réduire la morbidité et mortalité liée au VIH, à tel point qu'un traitement débuté tôt et bien pris permet de retrouver une vie très proche de la population générale en termes de risque de morbidité et de mortalité.[71–74] Le VIH étant un virus qui mute facilement, ces traitements ARV sont à base de multithérapies, ceci ayant donné lieu à de nombreuses recherches sur la meilleure façon de les combiner entre eux, et la séquence de combinaisons les plus pertinentes en première ligne ou en recours pour les lignes suivantes en cas d'échec (deuxième ligne, troisième ligne, etc.) [75,76]

Comme tout traitement médicamenteux, les antirétroviraux ont des effets secondaires.[77] Au début de l'ère des traitements combinés, ces effets secondaires semblaient relativement fréquents, ce qui conduisait à une approche prudente de leur rapport bénéfice/risque. Cette notion de rapport bénéfice/risque était à la base de la notion de « seuil de début », qu'on peut résumer en disant qu'on attendait que la personne atteigne un certain degré d'immunodépression (ou un « seuil de CD4 ») et donc un certain risque de maladies opportunistes pour décider de débiter le traitement. [78] Depuis, le nombre de molécules disponibles a augmenté, leur facilité de prise et leur tolérance se sont améliorés. Les connaissances sur les effets délétères de la réplication virale à bas bruit ont également évolué. Dans les décennies 2000 puis 2010, l'OMS a donc progressivement relevé ce seuil, le rapport bénéfices/risques à traiter de plus en plus tôt devenant de plus en plus évident.[79] Depuis 2015, suite aux résultats des essais START et Temprano (dont il va être question dans les chapitres suivants), l'OMS recommande que tous les patients infectés par le VIH reçoivent un traitement ARV quel que soit leur stade clinique ou leur niveau de CD4.[80–82]

Ces traitements ARV ne sont pas seulement efficaces pour réduire la morbi-mortalité : en supprimant la réplication virale et sa présence dans les liquides biologiques ils sont aussi spectaculairement efficaces pour réduire le risque transmission du virus à une autre personne.[83] Cet effet est probablement à la base du ralentissement de l'évolution de la pandémie à VIH (et de sa décroissance dans de nombreuses régions) depuis le milieu des années 2000.[84,85]

L'évolution des connaissances du VIH à ce jour font poindre un espoir de guérison de l'infection à VIH. La communauté scientifique se mobilise autour de ce nouvel objectif d'éradication du virus.[86]

2.1.6 Particularités de l'Afrique sub-Saharienne

L'Afrique sub-Saharienne a plusieurs particularités fortes en comparaison avec le reste du monde en ce qui concerne la maladie à VIH :

- Elle s'est d'emblée affirmée comme la région la plus touchée par la pandémie, et l'est restée jusqu'à ce jour. L'Afrique sub-Saharienne hébergeait en effet 24,5 millions de personnes infectées par le VIH en 2000 (ce qui faisait 71% des cas mondiaux), et en héberge toujours 25,6 millions en 2016 (70% des cas mondiaux).[87]
- Le mode de transmission du VIH prédominant a été d'emblée par les contacts hétérosexuels, par contraste avec l'Europe ou les USA où la transmission était au début plus fréquente par contact sexuel entre hommes ou pratique de la toxicomanie intraveineuse.[87,88] Bien entendu, aucun continent n'a jamais été à l'abri d'aucun mode de transmission, qui cohabitent partout.
- L'accès au traitement antirétroviral y est plus restreint qu'en Europe ou aux USA, pour des raisons économiques et de développement du système de soins.[89] La différence ne concerne pas seulement l'accès à un premier traitement, mais également le nombre de molécules disponibles et donc la possibilité de personnaliser les traitements (adaptation à la tolérance, à l'observance, ou aux interactions médicamenteuses) et de passer à des lignes de recours en cas d'échec et d'acquisition de virus résistant.[90] Cette inégalité s'étend aux outils de monitoring biologique qui

sont utilisés pour surveiller, adapter le traitement, en particulier la mesure de la charge virale et les tests génotypiques de résistance. [91]

- Le spectre des maladies « opportunistes » en Afrique sub-Saharienne est différent. Si les maladies opportunistes susceptibles d'être favorisées par le VIH sont en effet à peu près les mêmes partout dans le monde, leur fréquence varie suivant les particularités épidémiologiques régionales. En Afrique sub-Saharienne, la première maladie opportuniste en termes de fréquence et de cause de décès est la tuberculose.[92]

2.2 Tuberculose

2.2.1 Physiopathologie

La tuberculose n'est pas du tout une maladie émergente : c'est une maladie extrêmement ancienne dont on retrouve des traces il y a plus de 10000 ans.[93,94] Elle est liée à des mycobactéries du groupe *tuberculosis* (essentiellement *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK), isolé en 1882 par Robert Koch ; et moins fréquemment *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*).[95,96] Les mycobactéries tuberculeuses se transmettent par voie aérienne, les personnes malades qui ont des lésions pulmonaires étant contagieuses pour leur entourage tant qu'elles ne sont pas traitées. La tuberculose est donc une maladie de la promiscuité, dont la fréquence diminue avec le développement économique.[1,95,97]

En cas de contamination par un bacille tuberculeux, il se produit d'abord ce qu'on appelle une « primo-infection tuberculeuse ». Cette primo-infection, localisée au niveau pulmonaire, est typiquement asymptomatique ou pauci-symptomatique, et dans ce dernier cas les symptômes disparaissent spontanément.[93,95,96] Après la primo-infection, le bacille persiste sous forme dormante (ou « latente ») dans l'organisme. On estime actuellement qu'un tiers de l'humanité est ainsi porteuse du bacille tuberculeux sans le savoir.[98–100]

Ces bacilles latents peuvent se réactiver ensuite, parfois des années plus tard, spontanément ou à la faveur d'un facteur favorisant dont fait partie l'immunodépression. La multiplication des bacilles donne alors une « tuberculose maladie ».[15,101] La localisation de cette maladie est prioritairement pulmonaire, lorsque l'immunité parvient à contrôler la dissémination à d'autres organes. Si la barrière pulmonaire est franchie, la maladie peut toucher tous les autres organes, donnant alors des formes ganglionnaires, pleurales, osseuses, cérébrales, méningées, péritonéales, rénales, génitales, hépatiques, spléniques, surrénales, etc. (la liste n'est pas limitative).[102]

2.2.2 Diagnostic

Le diagnostic de la « tuberculose latente » est imparfait. Faute de techniques microbiologiques permettant d'isoler les bacilles latents, ou de tests sérologiques fiables, les techniques actuelles reposent sur les tests de réaction immunitaire après exposition à l'antigène tuberculeux. Ces tests peuvent se faire « in vivo », par injection

intradermique d'antigènes tuberculeux (IDR¹ à la tuberculine, PPD test²), le diagnostic de tuberculose latente se faisant alors par la mesure de la taille de la réaction inflammatoire locale cutanée.[15] Depuis plus récemment, ces tests se font aussi « in vivo », par stimulation de cellules T par l'antigène tuberculeux, le diagnostic de tuberculose latente se faisant alors par mesure de la production d'interféron gamma en réponse à cette stimulation³ (Quantiféron gold IT[®], Tspot TB[®]).[15,93,96,97] Ces tests de production d'interféron gamma sont plus précis, plus sensible et plus spécifique que les tests cutanés, mais les deux techniques ont l'inconvénient de ne pouvoir être comparées à un gold standard[103].

Le diagnostic de la « tuberculose maladie » repose sur l'association de signes cliniques, histologiques, microbiologiques et autres (imagerie, hématologie et biochimie, etc.). Dans des contextes ou populations de forte prévalence, l'association de certains de ces signes même sans l'isolement du germe lui-même peut donner des tableaux ayant une valeur prédictive positive élevée et suffisante pour décider de mettre en route un traitement curatif.[104–106] Cependant, il est toujours préférable d'isoler le germe, non seulement pour le diagnostic de certitude mais également pour disposer d'un antibiogramme de départ (*voir paragraphe 2.2.3*).[106] Les techniques microbiologiques comportent :

- **L'examen direct** : il permet de visualiser des mycobactéries, sans donner cependant la certitude qu'elles sont tuberculeuses. Sa positivité dans des prélèvements d'origine bronchique lors de la tuberculose pulmonaire est classiquement un témoin de contagiosité potentielle, la probabilité qu'un examen direct soit positif étant globalement d'autant plus forte que la charge bacillaire est élevée. Un examen direct positif renforce par ailleurs fortement la valeur prédictive positive du tableau clinique pour le diagnostic de tuberculose, même en l'absence d'identification formelle.[107] Il existe deux techniques classiques d'examen direct, l'examen direct après coloration de Ziehl Neelsen, et l'examen direct au microscope à fluorescence après coloration par l'auramine.[108]
- **La culture** : elle permet le diagnostic de certitude, avec identification formelle. C'est le gold standard du diagnostic de tuberculose maladie, permettant par ailleurs si elle est positive la réalisation d'un antibiogramme sur la souche isolée. Il existe plusieurs techniques de cultures, depuis la technique de référence sur milieu de Lowenstein Jensen, qui peut prendre jusqu'à plusieurs semaines pour se positiver (durée proportionnelle à la charge bacillaire), jusqu'à des milieux de cultures liquides plus rapides, permettant souvent le diagnostic en quelques jours.[108,109]
- **La biologie moléculaire (PCR)** : d'utilisation plus récente, elle permet également un diagnostic de certitude, une identification formelle et la détection de mutations de résistance. Avec les techniques dites « point of care » actuellement commercialisées, du type Xpert[®] (et sa dernière génération, Xpert[®] MTB/RIF Ultra) ou TB-LAMP (« loop-mediated isothermal amplification ») on peut ainsi confirmer en quelques heures le

¹ Intra-dermo réaction

² Purified Protein Derivative

³ En anglais : tests IGRA, pour « interferon gamma release assay »

diagnostic de tuberculose, tout en disposant de l'information sur la sensibilité ou la résistance de la souche à l'isoniazide et à la rifampicine.[108,110–116]

- La détection d'antigènes bactériens dans les urines : elle fait également partie des tests récents à vocation « point of care ». Le plus prometteur est le LAM (lipoarabinomannan), antigène tuberculeux liposaccharidique. Il existe maintenant des tests ELISA sur bandelette (type Determine® TB) pour cette détection, dont le résultat est disponible en quelques minutes.[117]

La rentabilité de chacun de ces tests dépend du type de liquide biologique (donc de la localisation de la maladie) et du contexte individuel. Globalement, le moins sensible est l'examen direct. La rapidité des techniques de biologie moléculaires « point of care » qui permettent en outre d'avoir une première approche de la résistance en font sans aucun doute les techniques d'avenir.[108,109,118] Le test LAM urinaire a de son côté prouvé son utilité chez les personnes infectées par le VIH ayant une immunodépression avancée.[117]

2.2.3 Traitement

La « tuberculose maladie » non traitée est mortelle dans plus de 50% des cas. Chez les personnes qui survivent, il peut y avoir des séquelles lourdes.[119] C'est pourtant une maladie assez facilement curable.[10] Depuis les années 1950, période des premiers traitements à base de streptomycine en monothérapie, les multithérapies sont devenues de mieux en mieux codifiées, efficaces et courtes, de nouvelles molécules puissamment bactéricides permettant de raccourcir la durée totale du traitement.[120,121] Même si certains pays riches ont des recommandations de durée de traitement différentes suivant les localisations, le régime de traitement standard international de première ligne, recommandé par l'OMS depuis le début des années 1980 dure six mois. Il consiste en 2 mois de quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, ethambutol, pyrazinamide) suivi de 4 mois de bithérapie (isoniazide, rifampicine)(2ERHZ/4RH).[121,122] Dix-sept nouveaux médicaments anti tuberculeux et 12 candidats vaccins sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I, II ou III.[123]

La résistance aux antituberculeux est un problème préoccupant. Il existe de plus en plus de souches « monorésistantes » (généralement il s'agit de résistance à l'isoniazide), « multirésistantes » (définie par la résistance conjointe à isoniazide et rifampicine), voire « ultrarésistantes » (définie par la résistance à isoniazide et rifampicine, à toutes les fluoroquinolones -- incluant lévofloxacine et moxifloxacine --, à la streptomycine et à au moins un des trois aminosides dits de « deuxième intention » -- amikacine, capréomycine ou kanamycine).[124–129] Des souches résistantes à toutes les molécules ont été identifiées dans plusieurs pays, faisant évoquer un type de tuberculose dite « incurable ».[126,130] Le traitement de toutes les personnes ayant une tuberculose résistante est désormais une composante clé de la stratégie internationale de lutte contre la tuberculose (« End TB Strategy »). Depuis le 19 septembre 2017, *Mycobacterium Tuberculosis* figure sur la liste des agents pathogènes prioritaires de l'OMS, pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques.[21,131]

Comme pour toutes les maladies infectieuses, le mécanisme de base d'acquisition de la résistance est la mauvaise observance, mais à l'échelle individuelle on peut observer des résistances primaires (la souche en cause est d'emblée résistante avant traitement,

donc elle a été acquise par la personne telle quelle) et des résistances secondaires (les résistances apparaissent sous traitement de la personne).[97,126,132]

2.2.4 Particularités de la tuberculose liée au VIH

La maladie à VIH et la tuberculose forment ce que le milieu scientifique a appelé un « couple infernal »[6] pour les raisons suivantes :

- L'infection par le VIH augmente fortement le risque de « tuberculose maladie ». L'incidence de « tuberculose maladie » est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées par le VIH, même à un niveau d'immunodépression encore faible (donc à un chiffre de lymphocytes T CD4+ encore élevé).[8,133]
- L'incidence de tuberculose est ensuite d'autant plus élevée que l'immunodépression s'aggrave, donc que le nombre de lymphocytes T CD4+ baisse.[6,95,134] Concrètement, ce couple infernal se traduit par un phénomène très visible : l'incidence de tuberculose maladie dans un pays donné est globalement proportionnel à l'incidence de l'infection par le VIH dans un pays. Les figure 1 et 2 (page 24) qui indiquent les chiffres d'incidence des deux maladies en Afrique, en Haïti et en Inde illustrent ce phénomène.[134]
- La tuberculose des personnes infectées par le VIH est plus souvent disséminée, moins souvent bacillifère, et plus difficile à diagnostiquer.[133,135–139]
- Au début de l'épidémie, avant l'ère des traitements ARV, certaines études suggéraient que la survenue d'une tuberculose accélérerait le cours de la maladie à VIH, même si cette tuberculose était traitée avec évolution favorable.[140–142] A l'ère des ARV, cette notion est un peu dépassée, et les problèmes posés par la tuberculose sont devenus plus des problèmes liés au « syndrome de restauration immunitaire inflammatoire » (« IRIS »⁴) et à l'association des traitements ARV et antituberculeux.[136,143]
- La tuberculose est une des maladies opportunistes les plus fréquemment en cause dans l'IRIS. Ce syndrome consiste : (i) soit en une réaction inflammatoire inhabituellement intense, liée à la restauration immunitaire survenant sous traitement ARV, chez des personnes qui ont une maladie opportuniste (« IRIS paradoxal »); (ii) soit en la survenue d'une maladie opportuniste lors de la restauration immunitaire survenant sous traitement ARV (« IRIS de démasquage »).[136,144,145] L'IRIS survient généralement dans les premiers mois d'un traitement ARV, et son risque de survenue est d'autant plus élevé que l'immunodépression précédant la mise sous ARV est forte.[146] Il est une des raisons pour laquelle la séquence de mise en route entre traitement ARV et traitement anti-infectieux chez une personne très immunodéprimée qui se présente avec une infection opportuniste sévère peut être délicate.[147]
- Les médicaments antituberculeux et les ARV peuvent interagir, et poser des problèmes soit d'incompatibilité pharmacologiques (pouvant amener à changer le traitement ARV pour pouvoir introduire un traitement antituberculeux), soit

⁴ De l'anglais « Immune Restoration Inflammatory Syndrome »

d'observance (lié au nombre de comprimées à prendre), soit de tolérance (les toxicités pouvant se surajouter ou se potentialiser).[136,148]

- En conséquence de tous ces points, la tuberculose qui est pourtant une maladie curable, est connue comme la première cause de mortalité chez les adultes infectées par le VIH en Afrique sub-Saharienne. Ceci était vrai avant l'ère des traitements ARV et le reste à l'ère des ARV.[149–153]. C'est la raison pour laquelle il est important de chercher à prévenir plutôt que d'attendre qu'elle survienne pour la traiter.

Figure 1 : Incidence de l'infection par le VIH en Afrique, en Haïti et en Inde en 2015 (pour 100000 habitants)

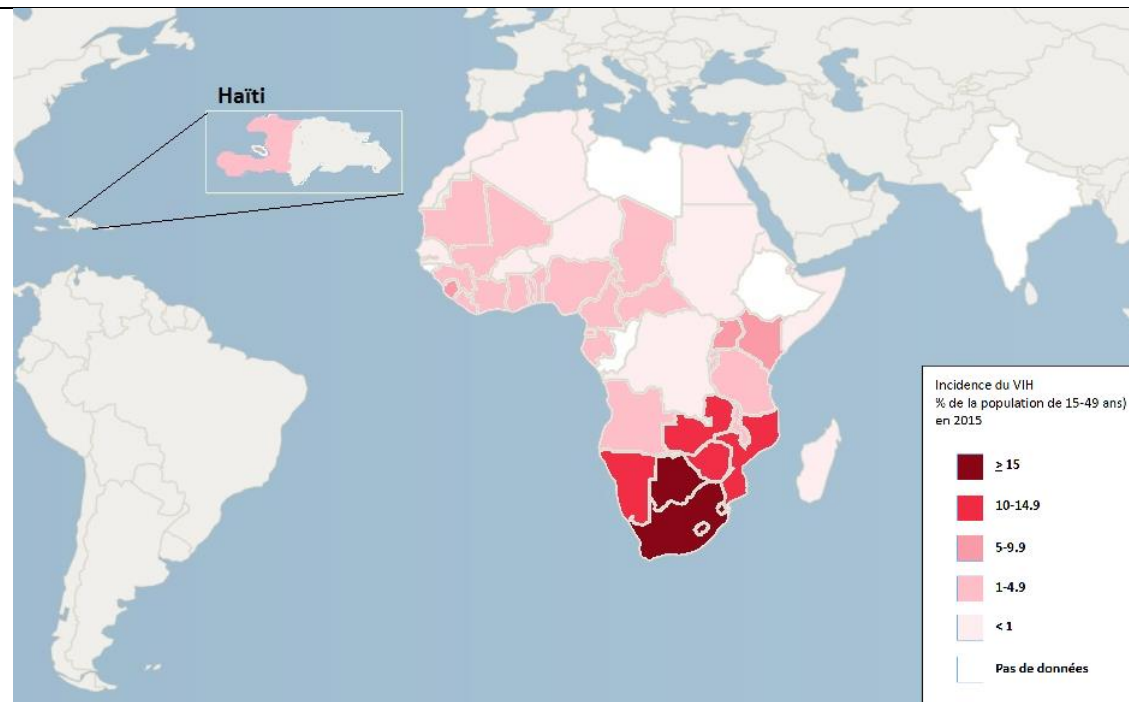
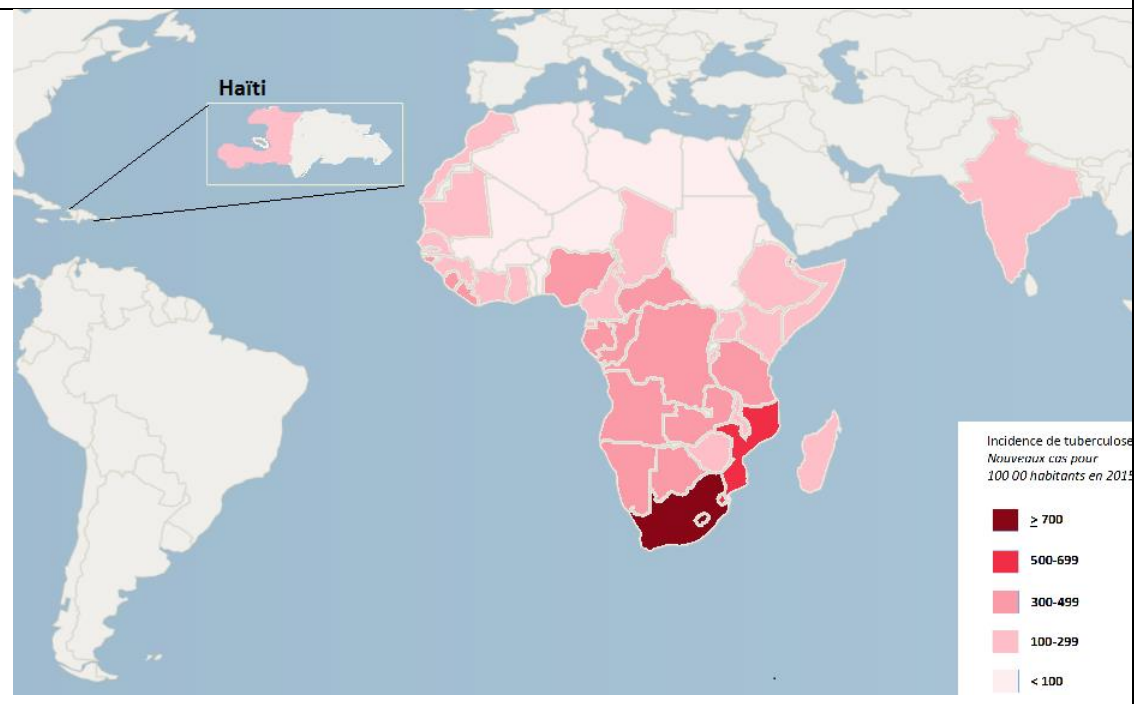


Figure 2 : Incidence de la tuberculose maladie en Afrique, en Haïti et en Inde en 2015 (pour 100000 habitants)



Note pour Figure 1 et Figure 2

Les données proviennent de la base de données de l'Observatoire mondial de la santé de l'OMS.[154]

2.3 Principe de la chimioprophylaxie antituberculeuse

Le principe de la chimioprophylaxie antituberculeuse est simple : il consiste à donner un traitement antituberculeux simplifié à des personnes porteuses d'une « tuberculose latente » de façon à éradiquer les bacilles dormants et à prévenir le risque ultérieur de réactivation (et donc d'apparition d'une « tuberculose maladie »).[15]

Il s'agit donc en pratique d'un « traitement de la tuberculose latente » pour une « prophylaxie de la tuberculose maladie ».

Avant l'épidémie de VIH, ce principe était déjà appliqué au traitement de la primo-infection, qu'elle soit symptomatique ou sur la simple constatation d'une IDR positive.[155,156]

Ce traitement éradicateur peut se faire en monothérapie, à priori sans risque de sélectionner des bacilles résistants puisque la charge bacillaire d'une tuberculose latente est faible, inférieur au risque d'apparition spontanée d'une mutation de résistance.[157] Une monothérapie par isoniazide pendant 6 mois s'est imposée comme choix de régime pour la chimioprophylaxie chez les personnes infectées par le VIH, dans la continuité de ce qui se faisait pour le traitement de la primo-infection avant l'ère du VIH.[158] Des arguments d'études pré-cliniques suggérant cependant que des molécules plus bactéricides ou des associations d'antituberculeux en bi- ou tri-thérapies pourraient être au moins aussi efficaces que la monothérapie par isoniazide en traitement plus court, d'autres schémas ont par la suite été essayés chez les humains.[159]

Ce principe fondateur de la chimioprophylaxie antituberculeuse n'a pas été démenti par les résultats des études qui vont être commentées dans le chapitre suivant. Cependant il est important de préciser qu'une spécificité de la physiopathologie de la « tuberculose maladie » liée au VIH apporte un sens un peu particulier au terme « chimioprophylaxie » dans le contexte du VIH.

Cette spécificité est la suivante :

Avec l'immunodépression liée au VIH, la séquence temporelle entre « primo-infection tuberculeuse » et « maladie tuberculeuse » peut être raccourcie. Certaines personnes infectées par le VIH peuvent donc vivre en accéléré une primo-infection presque immédiatement suivie d'une tuberculose maladie.[142,160,161] Alors que avant l'ère du VIH le concept de chimioprophylaxie de 6 mois correspondait au fait d'éradiquer des bacilles latents pour prévenir des réactivations à long terme, se pose donc maintenant potentiellement la question d'une chimioprophylaxie destinée non seulement à éradiquer des bacilles latents mais aussi à prévenir ensuite de nouvelles re-contaminations qui pourraient se transformer rapidement en maladie. Donc se pose la question d'une chimioprophylaxie prolongée, voire d'une chimioprophylaxie « à vie ».[160]

Ceci fait donc évoluer le concept de chimioprophylaxie de « traitement d'une tuberculose latente pour prévenir une tuberculose maladie » à « traitement d'une tuberculose latente pour prévenir une tuberculose maladie tout en prévenant une nouvelle contamination. »

Cet élément est à garder en mémoire quand on discute les résultats des essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse.

3 L'essai Temprano

3.1 Présentation de l'essai

3.1.1 Acteurs

L'essai Temprano ANRS 12136 a été conçu et réalisé par l'équipe du programme PACCI site ANRS de Côte d'Ivoire à laquelle j'appartiens.

Dans l'essai Temprano, j'occupais personnellement la fonction de moniteur d'essai clinique, sous la supervision des deux coordinateurs, Raoul Moh et Christine Danel, et des deux investigateurs principaux, Serge Eholie et Xavier Anglaret. A ce titre, j'étais en contact quotidien avec les équipes investigatrices des 9 centres de l'essai dans l'agglomération d'Abidjan pour assurer le monitoring des données et le respect des procédures, ceci s'étendant à des questions de prise en charge clinique (investigations, orientation diagnostique, et choix thérapeutiques). J'assurai également une vacation de consultation clinique par semaine dans un des centres investigateurs.

3.1.2 Hypothèses

L'essai Temprano a été conçu entre 2005 et 2007. A cette époque, le raisonnement était double :

- D'une part, il fallait étudier l'intérêt qu'il pouvait y avoir à débiter le traitement ARV plus tôt que ce qui était pratiqué jusqu'à alors, et même plus tôt que ce qui était imaginable à l'époque comme évolution pour les années suivantes.
 - En 2006, les recommandations OMS étaient de débiter le traitement ARV quand les CD4 descendaient en dessous de 200/mm³ chez les personnes en stade clinique 1 ou 2 de l'OMS (c'est-à-dire asymptomatiques ou pauci-symptomatiques), en dessous de 350 CD4/mm³ chez les personnes en stade clinique 3, ou quel que soit le chiffre de CD4 chez les personnes en stade clinique 4.[162] Le débat était cependant déjà ouvert de savoir s'il fallait remonter le seuil de début à 350/mm³ chez les personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, évolution qui se fera finalement en 2010.[162]
 - Notre équipe a fait dès le milieu des années 2000 la remarque qu'il y avait des raisons pour penser qu'il pourrait y avoir un bénéfice à débiter les ARV beaucoup plus tôt, et que ces raisons étaient encore plus fortes en Afrique subsaharienne qu'ailleurs en raison de la fréquence dans cette région des « pathologies communautaires ayant un comportement opportuniste » décrite au chapitre 2.[163] La tuberculose étant la plus fréquente de ces « pathologies communautaires ayant un comportement opportuniste », elle était au cœur de ce raisonnement plaidant pour un traitement ARV très précoce.
- D'autre part, il fallait établir la place d'un traitement chimioprophylactique de la tuberculose dans une stratégie de traitement ARV très précoce. La chimioprophylaxie de la tuberculose avait en effet auparavant prouvé son efficacité chez des personnes n'ayant pas de traitement ARV et dont le chiffre de CD4 était soit inconnu, soit bas.[140,141,164,165] Chez des personnes qui débuteraient les ARV très tôt et

maintiendraient un chiffre de CD4 élevé, l'intérêt de rajouter une chimioprophylaxie antituberculeuse à un traitement ARV n'était pas évident.

3.2 Type d'essai

L'essai Temprano était un essai de supériorité de phase 3, randomisé 1:1, en plan factoriel 2x2, sans insu sur le traitement, multicentrique.

3.2.1 Sites

L'essai Temprano s'est déroulé à Abidjan, capitale économique de la Côte d'Ivoire, dans 9 centres de soins allant du CHU au centre communautaire de soins primaires, ayant tous en commun de suivre une file active de personnes infectées par le VIH donc ayant une expérience clinique concernant cette maladie. Cinq de ces centres qui avaient auparavant déjà participé à un ou plusieurs essais thérapeutiques avaient donc une expérience de recherche clinique. Pour les 4 autres, il s'agissait de leur première expérience de recherche.

3.2.2 Objectifs

Les deux objectifs principaux de l'essai Temprano étaient, chez des personnes adultes infectées par le VIH n'ayant ni tuberculose maladie en cours ni autre critère OMS à débiter le traitement ARV, de :

- comparer l'efficacité et la tolérance de la stratégie consistant à débiter immédiatement le traitement ARV à celle consistant à attendre que les critères OMS soient présents pour mettre en route ce traitement;
- comparer l'efficacité de la prophylaxie de la tuberculose par 6 mois d'INH à l'absence de prophylaxie.

3.2.3 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion dans l'essai Temprano étaient : être adulte ; être infecté par le VIH-1 ; ne pas avoir de critère OMS de début du traitement ARV (donc par définition, ne pas avoir de tuberculose en cours)⁵ ; avoir un chiffre de CD4 compris dans une certaine fourchette⁵ ; et signer un consentement de participation.

Les critères de non inclusion étaient : grossesse ou allaitement en cours ; sérologie positive pour le VIH-2 seul ; signes cliniques compatibles avec une pathologie sévère (incluant la tuberculose) dont le diagnostic ne serait pas encore affirmé, tels que fièvre, amaigrissement, diarrhée ou toux non encore expliquée (liste non exhaustive) ; multithérapie ARV débutée auparavant ; insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère connues.

3.2.4 Traitements de l'essai

Les personnes incluses dans Temprano étaient affectées par tirage au sort dans une des quatre stratégies suivantes :

- Stratégie 1 : Stratégie « début des ARV sur les critères OMS », soit :

⁵ Ces critères OMS pour débiter les ARV ont évolué au cours du temps au fur et à mesure des adaptations des recommandations OMS (voir détail dans le Tableau 1 page 33).

- Début d'un traitement ARV à n'importe quel moment du suivi dans l'essai si au moins un des critères OMS est présent⁵.
- Stratégie 2 : Stratégie « début des ARV sur les critères OMS », et chimioprophylaxie antituberculeuse, soit :
 - Isoniazide 300 mg : 1 comprimé par jour le matin à jeun débuté un mois après la randomisation (M1)⁶ et poursuivi 6 mois ;
 - Début d'un traitement ARV à n'importe quel moment du suivi dans l'essai si au moins un des critères OMS est présent⁵.
- Stratégie 3 : Stratégie « début immédiat des ARV », soit :
 - Début d'un traitement ARV le jour de la randomisation (M0) sans attendre la présence des critères OMS.
- Stratégie 4 : Stratégie « début immédiat des ARV », et chimioprophylaxie antituberculeuse, soit :
 - Isoniazide 300 mg : 1 comprimé par jour le matin à jeun débuté un mois après la randomisation (M1) et poursuivi pendant 6 mois;
 - Début d'un traitement ARV le jour de la randomisation (M0) sans attendre la présence des critères OMS.

Régime de Traitement ARV : pour les personnes ayant une indication à débiter le traitement ARV, le régime de première intention était :

- Préférentiellement ténofovir-emtricitabine-efavirenz pour les hommes infectés par le VIH-1 seul, ou pour les femmes infectées par le VIH-1 seul remplissant les deux conditions suivantes : contraception efficace effective, et absence d'antécédent de prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine 6 mois avant l'inclusion;
- Pour les femmes ne prenant pas de contraception et/ou ayant un antécédent de prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine, et pour les personnes co-infectées par les VIH 1 et 2 : ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir pour les personnes des bras 1 et 2, et ténofovir-emtricitabine-zidovudine pour les personnes des bras 3 et 4⁷.

⁵ Ces critères OMS pour débiter les ARV ont évolué au cours du temps au fur et à mesure des adaptations des recommandations OMS (voir détail dans le Tableau 1 page 33).

⁶ Les personnes ayant été randomisées dans les stratégies avec chimioprophylaxie antituberculeuse débutaient l'isoniazide le jour de la visite M1, à condition de remplir les deux critères suivants :

- Absence de signe clinique ou radiologique évocateur de tuberculose active sur la radio de thorax d'inclusion ou dans l'intervalle entre l'inclusion et la visite M1 ;
- Transaminases sériques inférieures à 2,5 fois la valeur supérieure de la normale lors du bilan d'inclusion.

Si un de ces deux critères était absent, on renonçait à prescrire la prophylaxie par isoniazide pendant toute la durée de l'essai.

⁷ Le régime ténofovir-emtricitabine-zidovudine a été abandonné en mars 2009 sur recommandation du comité indépendant de surveillance en raison de la survenue plus fréquente de troubles digestifs sévères [166]. A partir de Mars 2009, les personnes ne pouvant pas recevoir d'efavirenz ont reçu ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir, quel que soit leur bras de randomisation

3.2.5 Autres traitements

Une prophylaxie par le cotrimoxazole était prescrite dès le jour de l'inclusion pour toute personne ayant des CD4 < 500/mm³ et pas de contre-indication formelle aux sulfamides. La prophylaxie par le cotrimoxazole était arrêtée chez les patients sous ARV ayant des CD4 ≥ 500/mm³ et ce sur au moins deux prélèvements à 6 mois d'intervalle.

3.2.6 Suivi dans l'essai

Le suivi dans l'essai Temprano était de 30 mois après l'inclusion. Pendant ces 30 mois, les transports, médicaments et soins (hospitalisations, explorations paracliniques) étaient gratuits. L'analyse principale de l'essai Temprano était réalisée à la fin de ce suivi de 30 mois.

Toutes les personnes qui ont atteint 30 mois de suivi se sont vues proposer ensuite un « suivi prolongé », jusqu'à ce que la dernière personne incluse dans l'essai atteigne 30 mois de suivi. Ce suivi prolongé était fait selon les mêmes procédures que dans l'essai Temprano, à une exception : en cas d'évènement morbide, les soins (médicaments autres que les ARV, explorations autres que la mesure des CD4) étaient à la charge des patients.

Le Tableau 2 en page 35 récapitule les examens protocolaires systématiques pratiqués pendant les périodes « Temprano » (≤ M30) et « Temprano prolongé » (>M30).

Les personnes ne se rendant pas aux visites systématiques et n'ayant pas été explicitement considérées comme en abandon ou en retrait de consentement faisaient l'objet d'une recherche par l'équipe sociale (assistants sociaux et le cas échéant et sur proposition de l'assistant social, les conseillers associatifs). Cette recherche avait lieu par téléphone ou par visite à domicile, si la personne en avait donné l'accord de principe et avait communiqué ses coordonnées lors du contact initial ou lors des visites antérieures.

3.2.7 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'essai Temprano était un critère combiné « morbidité sévère », incluant :

Toute pathologie conduisant au décès (quelle qu'en soit la cause),

- Maladies classant au stade SIDA,
- Maladies tumorales cancéreuses non classant au stade SIDA,
- Maladies bactériennes invasives⁸ non classant au stade SIDA.

Le critère de jugement principal de la période « Temprano prolongé » était la mortalité.

⁸ Etaient définies comme maladies bactériennes invasives : tous les tableaux cliniques s'accompagnant d'une bactériémie, et toute atteinte bactérienne d'un organe plein ou d'une cavité aseptique (pneumonie, pleurésie, méningite, pyomyosite, pyélonéphrite, prostatite, orchite, épидидymite, salpingite, endométrite, endocardite, cholécystite, abcès viscéral). Les otites, sinusites, ou entérites sans bactériémie n'étaient pas considérées comme des infections invasives.

3.2.8 Documentation des événements

Faisaient l'objet d'une déclaration systématique, tout nouvel épisode morbide survenant entre l'inclusion et la fin de l'essai répondant aux critères suivants :

- événement classant pour les stades 2, 3, ou 4 de la classification OMS
- événement lié au VIH, même absent de la classification OMS (incluant par exemple le paludisme et les événements bactériens non classant)
- événement jugé sérieux, sur la base d'un des critères suivants :
 - entraînant le décès
 - entraînant une hospitalisation (en hôpital de jour ou en hôpital de nuit)
 - entraînant l'interruption d'un médicament
 - accompagné d'une fièvre supérieure à 37,5°C
 - suspect d'être un effet secondaire médicamenteux de grade 3 ou 4
 - ou jugé comme sérieux par l'investigateur pour toutes autres raisons, incluant le retentissement sur la qualité de vie et la nécessité de soins fréquents

Pour un épisode d'un diagnostic donné, on déclarait un *nouvel épisode* comme différent du précédent si ce nouvel événement est séparé de la fin de l'épisode précédent par une période supérieure ou égale à un mois. Pour la tuberculose, la *fin de l'épisode précédent* était la date de la guérison de l'épisode telle que définie par les critères de l'OMS.(36)

Pour les événements faisant l'objet d'un diagnostic étiologique, le diagnostic était validé comme *certain, possible* ou (pour la tuberculose uniquement) *probable*.

Les critères requis pour valider une tuberculose étaient :

- Tuberculose certaine :
 - Observation clinique compatible, ET:
 - Identification de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *M. bovis* ou *M. africanum* sur un prélèvement d'expectoration ou d'autres liquides ou tissus extra-pulmonaires ;
 - OU aspect caractéristique caséux d'un prélèvement histologique ;
 - OU PCR positive.
- Tuberculose probable :
 - Observation clinique compatible,
 - ET mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants (ou aspect caractéristique en immunofluorescence) sur un prélèvement d'expectoration et d'autres liquides ou tissus extra-pulmonaires ; OU aspect caractéristique granulomateux d'un prélèvement histologique
 - ET évolution favorable sous traitement antituberculeux spécifique.
- Tuberculose possible :

- Tableau clinique compatible > 30 jours ;
 - ET absence d'évolution favorable sous traitement antibiotique non spécifique à large spectre ;
 - ET évolution favorable sous traitement antituberculeux spécifique.
- Tuberculose douteuse :
- Décision de mise en route d'un traitement antituberculeux par les médecins investigateurs et absence de critères de tuberculose certaine, possible ou probable.

Les critères requis pour valider les autres diagnostics étiologiques ou classant sont détaillés en annexe du protocole Temprano (accessible au lien suivant : http://www.nejm.org.gate2.inist.fr/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1507198/suppl_file/nejm1507198_appendix.pdf)

La validation des critères et la décision finale de déclarer un événement étaient sous la responsabilité d'un comité de validation des événements dont le fonctionnement était décrit dans le protocole.

3.2.9 Analyse statistique

L'analyse principale de l'essai Temprano était faite à M30 sur l'ensemble de la population, en intention de traiter, sur données disponibles. Pour la comparaison du risque de survenue du premier événement morbide sévère entre deux stratégies, on a utilisé un modèle à risques proportionnels. Les variables explicatives étaient l'effet de l'intervention « isoniazide », l'effet de l'intervention « ARV immédiat » et l'interaction entre les deux interventions. Les comparaisons entre groupes se sont faites en ajustant sur le centre de suivi. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée.

Des analyses complémentaires ont ensuite été faites :

- Analyse sur l'ensemble du suivi, y compris le suivi postérieur à M30, sur l'ensemble de la population, en intention de traiter sur données disponibles, avec la mortalité comme critère de jugement ; Ce sont ces analyses de suivi prolongé que nous allons présenter au paragraphe 3.4.2 page 50 ;
- Analyse avec test d'interaction CD4*ARV*INH, pour rechercher si l'effet d'une stratégie de traitement variait selon le chiffre de CD4 initial ;
- Analyse ajustée sur les CD4 initiaux, pour mettre en évidence un effet du chiffre de CD4 initial sur le résultat de l'analyse principale ;
- Analyse stratifiée par strates de CD4 initiaux (en deux strates, CD4<350 et >350/mm³, puis en trois strates CD4<350, 350-400 et CD4>500/mm³).
- Analyse avec censure à la mise sous ARV pour les personnes randomisées dans la stratégie « traitement ARV sur critère OMS » qui ont débuté le traitement ARV pendant le suivi.

3.2.10 Taille de la population

Les effectifs nécessaires avaient été calculés à 2076 patients (519 dans chacun des 4 bras). Cet effectif avait été calculé de la façon suivante.

Sur des personnes ayant les critères d'inclusion et suivant les recommandations OMS de début du traitement antirétroviral, on a fait l'hypothèse que la probabilité cumulée de morbidité serait de 10% à M30.

On souhaitait pouvoir mettre en évidence une diminution de 40% de ce critère à M30 chez les personnes avec traitement immédiat par rapport aux personnes avec traitement ARV débuté sur la base des recommandations OMS.

D'après la formule du calcul de taille d'échantillons selon le test de log-rank de comparaison de survie entre 2 groupes (logiciel Nquery), avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%, il fallait inclure $726 \times 2 = 1452$ patients.

Compte tenu de ce que le plan factoriel nécessitait un test d'interaction, nous avons introduit un facteur de correction de 1,20 conduisant à un nombre de personnes à inclure de $1452 \times 1,2 = 1742$.

La proportion de personnes perdues de vue étant estimée à 4,2% à 30 mois de suivi, nous avons appliqué un facteur de correction supplémentaire de : $R=1/(2p-1)^2$ (avec $p=1$ -[taux de perdus de vue] soit $R=1,1918$).

L'effectif nécessaire a donc été estimé à $1038 \times 2 = 2076$ personnes.

Tableau 1. Evolution des critères d'inclusion, critères de mise sous ART, et régimes de traitement ARV dans l'essai Temprano ANRS 12136

Amendement	Version du protocole	Date	Critères d'inclusion	Critère pour débuter les ARV dans les Bras 1 et 2 (Bras OMS)	Régime ARV de 1ère ligne
Version initiale	3.0	11/03/2008 (1 ^{ère} inclusion)	CD4 entre 250 et 350/mm ³ et stade clinique OMS 1 OU CD4 entre 350 et 500/mm ³ et stade clinique OMS 1,2,3	<u>Critères OMS 2006</u> : CD4 < 200 ou CD4 entre 250 et 350/mm ³ et stade clinique OMS 2 ou 3 OU stade clinique OMS 4	Homme infecté par le VIH1 seul ou femme infectée par le VIH1 seul avec une contraception efficace, sans antécédent de prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine : TDF-FTC-EFV Autres patients : TDF-FTC-ZDV ou TDF-FTC-LPV/r
N°1	4.0	30/03/2009	CD4 entre 250 et 350/mm ³ et stade clinique OMS 1 OU CD4 entre 350 et 600 et stade clinique OMS 1,2,3	Pas de changement	Homme infecté par le VIH1 seul ou femme infectée par le VIH1 seul avec une contraception efficace, sans prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine : TDF-FTC-EFV Autres patients : TDF-FTC-LPV/r
N°2	5.0	15/11/2009	CD4 entre 400 et 800/mm ³ et stade clinique OMS 1 ou 2	<u>Critères OMS 2010</u> : CD4 < 350/mm ³ ou stade clinique OMS 2 ou 3	Pas de changement
N°3	6.0	30/11/2012	Pas de changement	<u>Critères OMS 2010</u> : CD4 < 350/mm ³ ou stade clinique OMS 2 ou 3 En couple avec un partenaire VIH négatif stable	Pas de changement
N°4	7.0	30/07/2013	Pas de changement	<u>Critères OMS 2010</u> : CD4 < 500/mm ³ ou stade clinique OMS 2 ou 3 En couple avec un partenaire VIH négatif stable	Pas de changement

Notes pour le Tableau 1

Le recrutement dans l'essai Temprano a débuté le 11 mars 2008 avec la version 3.0 du protocole.

A partir de mars 2008, l'essai Temprano a été amendé 4 fois :

Le premier amendement du 30 mars 2009 a introduit deux modifications : (i) TDF-FTC-ZDV a été enlevé des options de la première ligne à cause d'effets secondaires du tractus digestif supérieur avec ce régime[166] ; (ii) la limite supérieure des CD4 des critères de jugement a été augmentée et est passée de 500 à 600 CD4/mm³.

Cet amendement N°1 a transformé la Version 3.0 du protocole en Version 4.0

Le second amendement du 15 Novembre 2009 était consécutif à des "recommandations rapides" publiées par l'OMS en novembre 2009 pour présenter la révision des recommandations 2010 de l'OMS. Cet amendement a entraîné 3 modifications: (i) les patients devenaient éligibles pour l'inclusion s'ils avaient entre 350 et 800 CD4/mm³ et étaient à un stade Clinique OMS <3; (ii) le seuil pour commencer le traitement ARV chez les patients asymptomatiques dans les Bras OMS a été augmenté de 200/mm³ à 350/mm³

Cet amendement N°2 a transformé la Version 4.0 du protocole en Version 5.0

Le troisième amendement, du 30 novembre 2012, était consécutif aux Lignes directrices sur le conseil et dépistage des couples VIH, document publié par l'OMS en Avril 2012. L'amendement a introduit une modification le critère d'éligibilité pour débiter les ARV dans les Bras OMS incluant une relation stable avec un partenaire VIH négatif. Un plan d'analyse détaillé de la façon dont l'influence du CD4 de base sur l'efficacité des deux interventions serait explorée a été présenté.

Cet amendement N°3 a transformé la Version 5.0 du protocole en Version 6.0

Le quatrième amendement datant du 30 juillet 2013, faisait suite aux « Directives consolidées sur l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH » publiées par l'OMS en juin 2013. Cet amendement a introduit une modification: le seuil pour débiter les ARV chez les patients dans les Bras OMS a été relevé de 350/mm³ à 500/mm³.

Cet amendement N°4 a transformé la Version 6.0 du protocole en Version 7.0 (version finale).

Tableau 2. Récapitulatif du suivi et des examens protocolaires, essai Temprano ANRS 12136

	Pré- inclusion (PI)	Inclusion (M0) *	J8	M1 M9	M2 M15	M3 M21	M6 M12	M36 M42	M30 M60
Lecture et discussion de l'information	x	x							
Signature du consentement		x							
Examen clinique standard	x	x	x		x		x	x	x
Radiographie du thorax		x							
NFS-CD4	(x)	x					x	x	x
Sérologie VIH	(x)	x							
Ag HBS plasmatique		x							
Transaminasémie et créatininémie		x					x		x
Cholestérol, triglycérides sériques		x							x
ARN VIH-1 plasmatique†		x					x		x
ADN VIH-1 PBMCs††		x							
Plasmathèque-cellulothèque°		x					x		x

Notes pour le

Tableau 2

(X) ou trace écrite et traçable, provenant d'un laboratoire fiable, dans le dossier

* pour les personnes des bras 1 et 2 qui débutaient le traitement ARV, un bilan supplémentaire (NFS, CD4, créatininémie, transaminases) était réalisé le jour de la mise sous traitement ARV si le bilan semestriel précédent date de plus d'un mois

** pour les personnes des bras 1 et 2 qui débutaient le traitement ARV, les timings des bilans biologiques étaient calculés à partir de la date de mise sous ARV (remplacer M1, M2...MX par M1A, M2A...MXA)

J8 : 8^{ème} jour après le début des ARV

† en cas de charge virale VIH-1 détectable : tests génotypiques de résistance

††PBMCs : peripheral blood mononuclear cell

° cellulothèque à M0, M12, M24, M30

3.3 Dépistage de la tuberculose avant chimioprophylaxie

3.3.1 Problématique

La crainte de sélectionner des résistances à l'INH est un des obstacles majeurs à une plus large mise en œuvre de la chimioprophylaxie antituberculeuse par l'INH dans le monde.[167,168] Cette crainte naît du raisonnement suivant :

- Dans une tuberculose latente, le nombre de bacilles présents dans l'organisme ($1/10^5$) est inférieur à la probabilité d'apparition spontanée d'une mutation conférant une résistance à l'INH ($1/10^6$).[132] En traitant une tuberculose latente par une monothérapie à l'INH, on ne court donc pas le risque de sélectionner des bacilles résistants.
- Dans une tuberculose maladie, par contre, le nombre de bacilles présents dans l'organisme est plus élevé, faisant qu'il est probable que des mutations vont survenir spontanément. Pour éviter de sélectionner des bacilles résistants, il faut donc impérativement utiliser une multithérapie.

La condition expresse de l'utilisation d'une chimioprophylaxie antituberculeuse est donc de s'assurer que la personne n'est pas en train de développer une tuberculose active.[17] Or ceci peut être plus difficile qu'on ne le pense, les signes et symptômes de tuberculose pouvant évoluer à bas bruit dans un tableau peu spécifique, ceci d'autant plus que la personne est immunodéprimée.[137]

Si la condition expresse d'éliminer la possibilité d'une tuberculose active avant IPT fait partie de toutes les recommandations OMS à ce sujet depuis 1993, les modalités pratiques de cette mesure de sécurité ont évolué au cours du temps. La première déclaration conjointe de l'OMS et de l'UITMR⁹ de 1993 prescrivait pour le dépistage de la tuberculose, dans l'ordre et selon la positivité de l'examen précédent, un examen clinique, une IDR à la tuberculine, une radiographie thoracique et un examen bactériologique des crachats.[18] En 1999, la recommandation OMS prescrivait la recherche d'une toux à l'interrogatoire, un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose chez tous ceux qui répondaient par l'affirmative, et une radiographie thoracique chez tous les patients.[19] Cette radiographie est devenue optionnelle dans les recommandations OMS 2011, qui privilégient le dépistage de la tuberculose sur des arguments cliniques. En pratique, en l'absence des quatre signes cardinaux, toux, transpiration nocturne, fièvre ou perte de poids, l'IPT peut être administrée.[169]

Dans l'essai Temprano, avoir des « signes compatibles avec une tuberculose active » était un critère de non-inclusion. L'appréciation de ces signes était de la responsabilité des médecins investigateurs, et aucun examen n'était exigé pour documenter l'absence de tuberculose active avant inclusion une fois que le médecin avait jugé que c'était le cas. Cependant, deux mesures supplémentaires étaient prises pour ne pas risquer d'entamer la chimioprophylaxie par INH sur la seule base d'un algorithme clinique. Ces mesures étaient les suivantes :

⁹ Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

- La réalisation systématique d'une radiographie thoracique immédiatement après l'inclusion (idéalement le même jour, ou le lendemain), ceci à titre d'imagerie de référence ;
- Le délai d'un mois entre l'inclusion et le début de la prophylaxie par l'INH pour les personnes tirées au sort dans les stratégies 2 et 4. Ceci permettait aux médecins :
 - d'avoir un recul d'un mois pour juger de l'absence réelle de signes évocateurs de tuberculose active ;
 - de disposer, au moment de décider de la mise en route effective du traitement par isoniazide, d'une radiographie thoracique et du résultat des transaminases sériques mesurées à l'inclusion.

3.3.2 Article Moh, Badje *et al*, Int J Tuberc Lung Dis 2017

L'article présenté en pages suivantes rapporte l'efficacité des mesures mises en place dans l'essai Temprano pour éviter de débiter un traitement par isoniazide chez des personnes qui étaient en train de développer une tuberculose maladie et qui n'avaient pas été repérées comme telles avant l'inclusion.

Screening for active tuberculosis before isoniazid preventive therapy among HIV-infected West African adults

R. Moh,^{*†‡} A. Badjé,[†] J-B. N'takpé,[†] G. M. Kouamé,^{*†} D. Gabillard,^{*†} T. Ouassa,[§] E. Ouattara,^{*†} J. Le Carrou,^{*†} F. Bohoussou,[†] E. Messou,^{*†} S. Eholié,^{†‡} X. Anglaret,^{*†} C. Danel^{*†}

^{*}Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 219, Université de Bordeaux, Bordeaux, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, France; [†]Programme PAC-CI, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville, Abidjan, [‡]Département de Dermatologie et Infectiologie, Unité de Formation et de Recherches Sciences Médicales, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan, [§]Laboratoire du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

SUMMARY

SETTING: TEMPRANO was a multicentre, open-label trial in which human immunodeficiency virus (HIV) infected adults with high CD4 counts were randomised into early or deferred antiretroviral therapy (ART) arms with or without 6-month isoniazid preventive therapy (IPT) in a setting where the World Health Organization (WHO) recommends IPT in HIV-infected patients. Despite the WHO recommendation, IPT coverage remains low due to fear of the presence of undiagnosed active TB before prescribing IPT, and the related risk of drug resistance.

OBJECTIVE: To report the frequency of undiagnosed TB in patients enrolled for IPT and describe the results of a 1-month buffer period to avoid prescribing IPT for active TB cases.

DESIGN: Patients were screened using a clinical algo-

rihm and X-ray at Day 0 and started on isoniazid at Month 1 if no sign/symptom suggestive of TB appeared between Day 0 and Month 1.

RESULTS: Of 1030 patients randomised into IPT arms. 10% never started IPT at Month 1. Of these, 23 had active TB, including 16 with prevalent TB. Among the 927 patients who started IPT, 6 had active TB, including 1 with prevalent TB. Only 1 patient with active TB received IPT due to the one-month buffer period between Day 0 and IPT initiation.

CONCLUSION: In this study, 1.6% of adults considered free of active TB based on clinical screening at pre-inclusion actually had active TB.

KEY WORDS: prevention; TB; active case finding; Africa

DUE TO THE RAPID SCALE-UP of and sustained access to antiretroviral therapy (ART), deaths due to the acquired immune-deficiency syndrome (AIDS) have fallen by 42% since the 2004 peak. Despite these encouraging figures, tuberculosis (TB) remains the main cause of human immunodeficiency virus (HIV) related morbidity and mortality in low-resource settings.^{1–3} In 2014, HIV-associated TB deaths accounted for 25% of all TB deaths among both HIV-negative and HIV-positive individuals, and one third of the estimated 1.2 million deaths from HIV/AIDS. Globally, 12% of the 9.6 million new TB cases in 2014 were HIV-positive.⁴ TB prevention is therefore one of the most important measures to reduce morbidity and mortality among people living with HIV (PLHIV), especially in high TB and HIV burden countries.⁵

The World Health Organization (WHO) recommends the three I's to reduce TB-associated mortality among PLHIV: intensified TB case finding, infection

control through the provision of ART, and isoniazid preventive therapy (IPT).⁶ Preventive therapy with an inexpensive daily dose of isoniazid (INH) significantly reduces the risk of progression to active disease from latent tuberculous infection (LTBI), by 64%. IPT has been proved to be effective in many large randomised controlled trials,^{5,7–9} and this has led the WHO to repeatedly recommend it since 1993.^{10–14} Despite such evidence and recommendations, IPT coverage remains globally very low.^{14,15} This is due partly to the difficulty in ruling out active TB before IPT prescription under routine conditions in resource-constrained settings, and apprehension on the part of national TB programmes that this may increase TB drug resistance.^{14,16} In 2012, only 30% of PLHIV newly enrolled in HIV care started IPT;¹⁷ nevertheless, the number of PLHIV on IPT had increased by 60% in 2014.⁴

In the WHO's 2010 IPT guidelines for PLHIV, experts recommended that all adults and adolescents

Correspondence to: Raoul Moh, Unité de Soins Ambulatoires et de Conseils-Extension, CHU de Treichville, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire. e-mail: raoul.moh@pacci.ci; rmoh73@gmail.com

Article submitted 12 January 2017. Final version accepted 28 August 2017.

living with HIV should be screened for TB using a clinical algorithm, and that those not reporting current cough, fever, weight loss or night sweats should be considered unlikely to have active TB and thus be offered IPT. Chest radiography (CXR) was not a requirement for initiating IPT in adults with none of these symptoms.¹⁴

In 2008, we launched a randomised trial in Abidjan, Côte d'Ivoire, to assess the efficacy of immediate ART with or without 6-month IPT in HIV-infected adults with high CD4 counts.¹⁸ Briefly, once enrolled, patients were randomised into four arms: 1) immediate ART, starting ART at Day 0, irrespective of patients' CD4 count and clinical stage; 2) deferred ART, starting ART at any time during follow-up, as soon as WHO clinical and immunological criteria for starting ART are met; 3) immediate ART plus 6-month IPT; and 4) deferred ART plus 6-month IPT.

The main results of the trial highlighted the fact that immediate ART and 6-month IPT independently led to a significant reduction in severe morbidity of respectively 44% and 35%. As recommended by the WHO, we used a clinical algorithm to screen patients eligible for INH. Patients with any symptoms suggestive of TB underwent further tests, whereas those with confirmed active TB were excluded. Once enrolled, patients underwent two additional procedures: 1) all participants underwent CXR at Day 0 (the day of inclusion in the trial), even if considered free of TB symptoms; and 2) patients assigned to the IPT arm started INH at Month 1, after a 1-month buffer period during which TB signs/symptoms that were unnoticed/unreported at Day 0 might appear.

Patients were considered to have undergone: 1) a prevalent episode of active TB if the first objective sign of TB recorded in the trial case report form or in the patient's clinical centre file is proved to have existed prior to or at Day 0; or 2) an incident episode of active TB if no objective sign of TB could be clearly proven to have existed prior to or at Day-0. Whenever a doubt existed, the episode was conservatively labelled 'incident'.

We report the frequency of undiagnosed prevalent active TB in all enrolled patients, and the results of the trial procedures to identify undiagnosed active TB at enrolment and avert the administration of IPT to patients with undiagnosed active TB.

METHODS

Patients

In the present paper, we report the characteristics of mildly immunocompromised patients (CD4 > 350 cells/mm³) at Day 0 and during follow-up to the Month 7 trial visit who were enrolled between March 2008 and July 2012 into the TEMPRANO ANRS (Agence Nationale de Recherche) 12136 trial and

randomised into IPT arms. The study period lasted from March 2008 (first enrolment) to February 2013 (Month 7 visit of the last patient).

TEMPRANO ANRS 12136

The TEMPRANO trial was a multicentric randomised open-label trial conducted from March 2008 to January 2015 in Abidjan, Côte d'Ivoire, to assess the benefits and risks of initiating ART earlier than current WHO recommendations, with or without 6-month IPT (see Appendix, Design of the TEMPRANO trial).*

Pre-inclusion tuberculosis screening

Before D0, trial physicians were asked to screen for active TB in all eligible patients using the WHO clinical algorithm. All patients with cough, fever, weight loss or night sweats underwent at least CXR and three sputum examinations. Patients with any other signs or symptoms suggestive of TB (e.g., lymphadenopathy) underwent other appropriate tests (e.g., lymph node aspiration). Patients with proven active TB were definitively considered non-eligible for IPT (see Appendix, Documentation of active tuberculosis).

Isoniazid preventive therapy

At Month 1, patients assigned to IPT started INH 300 mg one pill daily for 6 months if they had none of the following contra-indications: 1) serum transaminases > 2.5 x upper limit of normal at Day 0 (trial tests) or any time between Day 0 and Month 1 (unscheduled tests); 2) abnormalities suggestive of current active TB on the CXR performed on Day 1, or on any new unscheduled CXR between Day 0 and Month 1; 3) pregnancy; and 4) any ongoing sign or symptom suggestive of TB.

Data analysis

For this study, Day 0 was the date of enrolment. The end of study date was the Month 7 visit. This was a descriptive study aimed at estimating the overall prevalence of pre-existing TB. The main outcome was the frequency of prevalent active TB. Secondary outcomes were the percentage of patients who received IPT among those randomised into IPT arms, and reasons for not starting IPT.

RESULTS

Day 0 and follow-up characteristics

Of 2076 patients enrolled and equitably randomised into the four IPT arms, 20 (15 HIV-2-positive, 4 HIV-negative and 1 patient already under ART) were

* The appendix is available in the online version of this article, at <http://www.ingentaconnect.com/content/ijatld/ijatld/2017/00000021/00000012/art000>

excluded from analysis. Of the 2056 participants, 1030 were randomised to receive IPT (Figure). The main patient characteristics were as follows: 78% were women, 90% had WHO Clinical Stage 1 or 2 disease and only 3% reported a history of active TB (Table 1). At the end of the study (at Month 7), 96% of the patients were still alive and in active follow-up.

Isoniazid preventive therapy

Of the 1030 participants randomised to receive IPT, 103 (10%) never received IPT: 53 (5%) because they had signs or symptoms suggestive of TB (16 pre-existing before Day 0 and 37 starting between Day 0 and Month 1) and 46 (4%) for other reasons: abnormal CXR at Day 0 ($n = 12$), abnormal serum transaminases ($n = 6$), pregnancy ($n = 4$) and did not show up for Month 1 visit ($n = 24$) (Table 2). In addition, 1 died before Month 1, 1 was omitted by the physician and 2 had renal failure.

Of the 53 patients who did not start IPT due to signs, symptoms or abnormalities suggestive of current active TB on CXR, 23 were confirmed as having active TB, including 16 with prevalent TB and 7 with incident TB that started in the first month of follow-up. No patients with prevalent or incident TB occurring during the first months were started on IPT, except one, whom the Event Documentation Committee reclassified as prevalent TB after analysing the case report form. This patient started IPT but stopped prematurely due to a missed protocol visit, and died from extra-pulmonary tuberculosis

Active tuberculosis between Day 0 and Month 7

Between Day 0 and Month 7, 29 patients were diagnosed with active TB (Table 1). The Event Documentation Committee classified the TB episode as prevalent in 17 patients and incident in 12 patients. Whether prevalent or incident, symptoms suggestive of TB started early, mostly in the first 2 months, and at higher CD4 counts ($CD4 > 350$ cells/mm³); 23 patients did not start IPT, 11 did not start ART and 10 started neither IPT nor ART (Appendix Figure A.2).

The key overt signs leading to a definite classification of the 17 episodes as prevalent included significant abnormalities on Day 0 CXR in 15 cases (88%), plus signs or symptoms suggestive of TB in 12 patients and no signs in 3 patients with only significant abnormalities on CXR (Appendix Table A). Of the two patients with normal CXR, one presented with fever, cough, weight loss, abdominal lymph nodes, and showed significant improvement after specific anti-tuberculosis treatment, while the other had cervical lymph node abscess with positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Of the 17 episodes of prevalent TB, 12 were diagnosed in patients from the deferred ART + IPT group and 5 in patients from the early ART + IPT group. Only one patient had a history of TB. Culture

was positive for *M. tuberculosis* in 11 episodes (sputum, $n = 7$; gastric aspirates, $n = 3$, lymph node fluid, $n = 1$). In the six remaining episodes, the criteria for TB diagnosis were clear signs of TB (pleural effusion with lymphocytic predominance, $n = 2$; fever, weight loss and abdominal or thoracic lymph nodes, $n = 3$; fever, cough and cavitory lesion on CXR, $n = 1$) and for all, significant improvement after specific anti-tuberculosis treatment. Of these patients, 88% fully recovered, 6% died and 6% were lost to follow-up.

For the 12 episodes of incident TB, all patients had normal CXR on Day 0, and 7 occurred in patients who did not receive IPT. The first signs of TB were recorded between Day 0 and Month 1 for three episodes, and after Month 1 for the remaining nine episodes; of the latter, six were diagnosed in patients from the deferred ART + IPT group and three in patients from the early ART + IPT group. Among these 12 incident cases, 8 were diagnosed in the deferred ART + IPT group and 4 in the early ART + IPT group.

DISCUSSION

Although the inclusion criteria for TEMPRANO included absence of signs/symptoms of TB, this substudy on a screening method for the elimination of TB before IPT prescription highlights the fact that 1.6% of the subjects had undetected active TB at enrolment. Patients whose active TB was not detected clinically on Day 0 were successfully diagnosed in the period between Day 0 and Month 1. The detection methods used during this period included the CXR performed on Day 0 and/or any other appropriate investigations (: Sputum examinations, lymph node aspiration, computed tomography of the chest, abdominal ultrasound, etc.).

While most IPT trials were performed in the pre-ART era,^{8,19} the future of IPT is likely in its being initiated sequentially or in combination with ART in mildly immunosuppressed patients. Prescribing IPT before early ART would prevent patients from developing unmasked TB and immune reconstitution inflammatory syndrome, two frequent early events in patients starting ART in sub-Saharan Africa,^{20,21} and starting early ART would help maintain the benefits of IPT in the long term.

Excluding active TB before administering IPT is crucial to avoid exposing active TB patients to INH monotherapy.¹⁴ In case of HIV patients with high CD4 counts, the WHO recommendation of a clinical algorithm without CXR for initiating IPT seems to be particularly accurate. TB signs and symptoms are more typical,²² extra-pulmonary TB locations are less frequent^{23,24} and truly asymptomatic patients are more frequent with increasing CD4 counts.^{25,26}

Our study provides two conclusions in this respect:

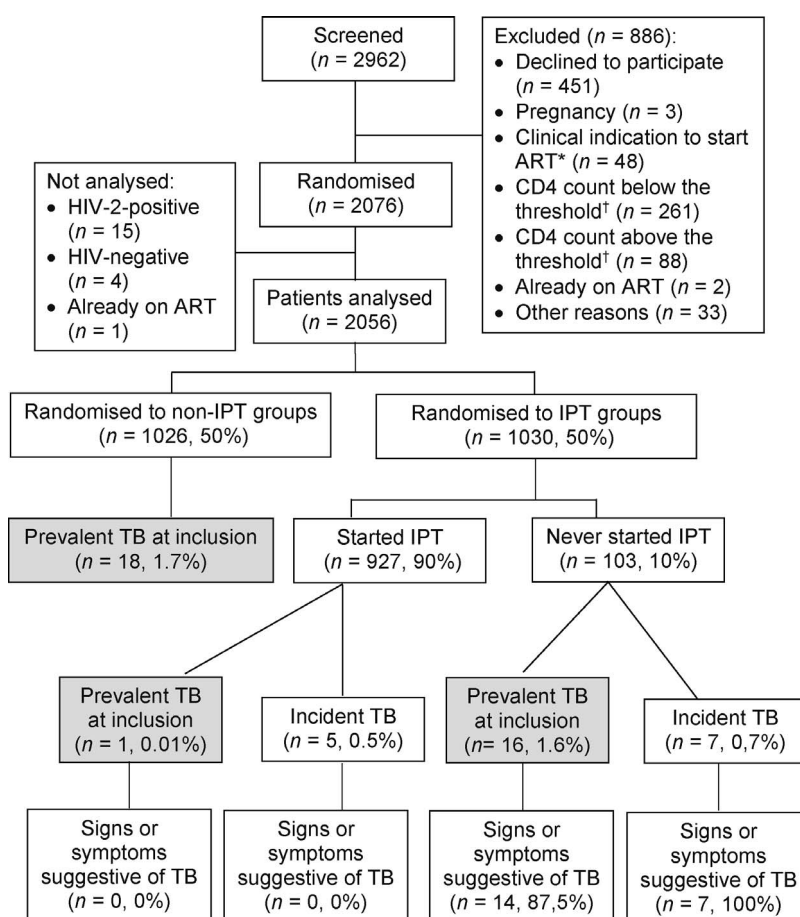


Figure Flow chart of the 2056 participants included in the TEMPRANO Trial. ART = antiretroviral therapy; HIV = human immunodeficiency virus; IPT = isoniazid preventive therapy; TB = tuberculosis. * †

more than 98% of patients screened with a clinical algorithm and assumed to be free of current active TB were truly free of active TB on Day 0. Among those patients with high CD4 counts and believed to be free of TB symptoms, 1.6% actually had active TB, as documented during their first month of follow-up in the trial. It should be noted that Day 0 CXR provided key evidence that the active TB episode had pre-existed in 88% of cases, and 18% of patients had only CXR abnormalities. Outside the context of a randomised trial, and in the setting of a routine IPT programme, patients with ongoing active TB would probably have started IPT. These findings, which contribute to quantifying the added value of systematic CXR before IPT, are consistent with previous reports from symptom-free patients screened for TB before IPT in Botswana.²⁷

In our study, we instituted a 1-month buffer period before IPT initiation even in those patients believed not to have active TB before Day 0 to allow patients and physicians to better report or assess signs and symptoms suggestive of TB that might have been overlooked during previous follow-up outside the trial framework. Ten per cent of patients who would

have started IPT without the 1-month buffer period were not prescribed IPT at Month 1. First, most patients with proven active TB, including those with pre-existing TB and those with new TB episodes unmasked by ART, did not receive IPT thanks to this buffer period. Second, 4% of patients did not start IPT due to signs and symptoms suggestive of TB and were then found not to have active TB. Whereas this proportion of patients excluded from IPT is lower than the proportion reported in previous IPT studies,²⁸ probably because our patients had higher CD4 counts, it still represents a significant percentage of patients incorrectly excluded from the intervention. This illustrates the trade-off between incorrectly providing IPT to patients with active TB and incorrectly excluding patients with symptoms but no TB from IPT.²⁹

Third, the addition of abnormal CXR findings to the clinical signs rule increases sensitivity, with a reduction in specificity.²⁶ CXR has been proposed as a high-yield, cost-effective screening tool for PLHIV. It may reduce the number of unnecessary sputum examinations by first identifying patients with suspected TB who would then be appropriately

Table 1 Day 0 and follow-up characteristics of participants who were randomized to receive IPT (*n* = 1030)*

	Deferred ART + IPT (<i>n</i> = 512) <i>n</i> (%)	Early ART + IPT (<i>n</i> = 518) <i>n</i> (%)	Total (<i>n</i> = 1030) <i>n</i> (%)
Previous history of active TB [†]	12 (2)	16 (3)	28 (3)
Time between TB treatment completion and Day 0, years, median [IQR]	1.7 [0.6–14.2]	6.6 [3.1–9.5]	4.2 [0.9–12.2]
Characteristics on Day 0			
Women	391 (76)	416 (80)	807 (78)
Age, years, median [IQR]	35 [30–42]	35 [29–42]	35 [30–42]
Schooling: ≥ primary school level	388 (76)	373 (72)	761 (74)
Drinking water at home	419 (82)	436 (84)	855 (83)
Electricity at home	494 (96)	493 (95)	987 (96)
WHO clinical stage			
Stage 1	326 (64)	322 (62)	648 (63)
Stage 2	134 (26)	145 (28)	279 (27)
Stage 3–4 [‡]	52 (10)	51 (10)	103 (10)
Body mass index, kg/m ² , median [IQR]	22.3 [20.1–25.0]	22.3 [20.3–25.4]	22.3 [20.2–25.2]
CD4 cell count, cells/mm ³ , median [IQR]	459 [363–575]	466 [393–570]	463 [377–573]
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml, median [IQR]	4.6 [4.0–5.3]	4.7 [4.0–5.3]	4.7 [4.0–5.3]
Positive plasma hepatitis B surface antigen	48 (9)	54 (10)	102 (10)
Haemoglobin, g/100 ml, median [IQR]	11.2 [10.3–12.2]	11.1 [10.2–12.1]	11.2 [10.2–12.2]
Creatinine clearance, ml/min, median [IQR]	109 [90–134]	109 [89–132]	109 [90–134]
Positive QuantiFERON-TB Gold test [§]	88 (36)	76 (31)	164 (34)
ART			
No ART between Day 0 and Month 7	459 (90)	—	459 (45)
Started ART at Day 0	—	518 (100)	518 (50)
Started ART between Day 0 and Month 7	53 (10)	—	53 (5)
Cotrimoxazole prophylaxis			
No cotrimoxazole between Day 0 and Month 7	60 (12)	53 (10)	113 (11)
Started cotrimoxazole before Day 0	76 (15)	88 (17)	343 (16)
Started cotrimoxazole on Day 0	341 (66)	329 (64)	670 (65)
Started cotrimoxazole between Day 0 and Month 7	35 (7)	48 (9)	83 (8)
Follow-up characteristics			
Active TB episode diagnosed between Day 0 and Month 7	20 (4)	9 (2)	29 (3)
Conclusion of the event documentation committee:			
Prevalent TB [¶]	12 (2)	5 (1)	17 (2)
Incident TB [#]	8 (2)	4 (1)	12 (1)
Status at Month 7			
Dead	0	4 (1)	4 (0.4)
Lost to follow-up	13 (3)	15 (3)	28 (2.6)
Alive and in active follow-up	499 (97)	499 (96)	998 (97)

* Day 0 = day of inclusion; Month 7 = Day 0 + 7 months.

[†] Among these 28 patients with a previous history of active TB, 18 (64%) could provide details on the treatment they received during their previous history of active TB: 9 (50%) received 2ERHZ/4RH, 8 2RHZ/4RH (44%) and 1 (6%) RHZ.

[‡] All 103 patients were classified at WHO Stage 3 at Day 0; of these, 4 were further reclassified as WHO Stage 4 after a stage 4 classifying event was diagnosed after Day 0 and considered to have started before Day 0 by the TEDC.

[§] Among 482 tests performed (241 in the deferred ART + IPT arm and 241 in the early ART + IPT arm).

[¶] Radiological and/or clinical signs or symptoms where documented as existing ≤ Day 0 by the TEDC.

[#] Incident TB in first 7 months: no signs of TB could be documented as existing ≤ Day 0 by the TEDC.

IPT = isoniazid preventive therapy; ART = antiretroviral therapy; TB = tuberculosis; IQR = interquartile range; WHO = World Health Organization; HIV = human immunodeficiency virus; E = ethambutol; R = rifampicin; H = isoniazid; Z = pyrazinamide; TEDC = trial event documentation committee.

referred for sputum smear.³⁰ However, CXRs are costly,³¹ difficult to access in resource-limited settings and can even cause attrition despite its proven good performance in combination with clinical signs.^{27,32} In other studies, CXR contributed to high attrition from the programme (18–24%).^{33,34} This recommendation and its use may therefore not be feasible in many of the sub-Saharan African countries most affected by HIV and TB.

Our study has several limitations. First, it is not representative of the overall population of HIV-infected adults with high CD4 counts and deemed not to have symptoms suggestive of TB in Côte d'Ivoire. Patients screened for TB in the pre-inclusion phase are part of the overall population of HIV-infected patients receiving care in clinics participating

in the trial, but other trial exclusion criteria may have excluded a group of patients with different characteristics. Second, although there is strong evidence to suggest that TB episodes labelled as prevalent by the Event Documentation Committee were truly pre-existing episodes, evidence to suggest that those labelled as incident were truly new TB cases was not strong. In other words, some incident episodes may have started before Day 0, and our 1.6% estimate of pre-existing TB should probably be considered as the lower limit of estimation. Third, we did not use new TB tests such as Xpert[®] MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), which could be used alone or in combination with systematic CXR for pre-IPT screening.³⁵

In conclusion, our study shows that, among HIV-

Table 2 Reasons for not starting IPT at Month 1 in patients randomised to receive IPT ($n = 103$)*

	Deferred ART + IPT ($n = 51$) n (%)	Early ART + IPT ($n = 52$) n (%)	Total ($n = 103$) n (%)
Clinical signs or symptoms at Month 1	29 (57)	24 (46)	53 (51)
Pre-existing before Day 0	11 (38)	5 (21)	16 (30)
Started between Day 0 and Month 1	18 (62)	19 (79)	37 (70)
Clinical signs or symptoms			
Weight loss [†]	10 (34)	11 (46)	21 (40)
Fever	17 (59)	14 (58)	32 (60)
Night sweats	1 (3)	2 (8)	3 (6)
Cough	20 (69)	19 (79)	41 (77)
Anorexia	2 (7)	4 (17)	6 (11)
Peripheral lymph nodes	4 (14)	2 (8)	6 (11)
Other [‡]	4 (14)	5 (21)	9 (17)
Chest X-ray at Day 0			
Normal [¶]	24 (47)	29 (56)	53 (51)
Abnormal [#]	24 (44)	20 (38)	44 (43)
Abnormal with no other clinical signs	7 (29)	5 (25)	12 (27)
Serum transaminases $\geq 2.5 \times$ ULN on Day 0**	3 (6)	3 (6)	6 (6)
Positive QuantiFERON-TB Gold test ^{††}	14 (56)	7 (47)	21 (52)
Pregnancy at Month 1 ^{‡‡}	3 (6)	1 (2)	4 (4)
Absent at Month 1 visit	7 (14)	17 (33)	24 (23)
Prevalent TB ^{§§}	12 (23)	4 (8)	16 (16)
Incident TB ^{¶¶}	4 (8)	3 (6)	7 (7)

* Day 0 = day of inclusion; Month-1 = Day 0 + 1 month.

[†] Of the 53 patients with clinical signs or symptoms at Month 1, 21 (40%) were confirmed with active TB (14 in deferred ART + IPT arm and 7 in the early ART + IPT arm). Including 14 with prevalent TB (see Appendix Table A): 10 in the deferred ART + IPT arm and 4 in the early ART + IPT arm and 7 with incident TB: 4 in the deferred ART + IPT arm and 3 in the early ART + IPT arm.

[‡] Weight loss > 1 kg between Day 0 and Month 1 (median -2.2 kg, IQR -4 to -2).

[§] Includes evening fever ($n = 2$), chest pain ($n = 6$), dyspnoea ($n = 1$).

[¶] Including 21/53 (40%) with concurrent clinical signs or symptoms (at Day 0 or between Day 0 and Month 1). Of these 53 patients with normal CXR on Day 1, 6 (11%) were confirmed with active TB (4 in the deferred ART + IPT arm and 2 in the early ART + IPT arm). Including 4 with prevalent TB (see Appendix Table A): 3 in the deferred ART + IPT arm and 1 in the early ART + IPT arm and 2 with incident TB in the first 7 months: 1 in the deferred ART + IPT arm and 1 in the early ART + IPT arm.

[#] Including 32/44 (73%) with concurrent clinical signs or symptoms (at Day 0 or between Day 0 and Month 1), i.e., 12 patients with radiographic abnormalities without clinical signs. Of these 44 patients with abnormal CXR on Day 1, 17 (39%) were confirmed with active TB (12 in the deferred ART + IPT arm and 5 in the early ART + IPT arm), including 12 with prevalent TB (see Appendix Table A): 9 in the deferred ART + IPT arm and 3 in the early ART + IPT arm and 5 with incident TB: 3 in the deferred ART + IPT arm and 2 in the early ART + IPT arm.

** Including 1 with serum transaminases ≥ 5 ULN.

^{††} Among 40 tests performed (25 in the deferred ART + IPT arm and 15 in the early ART + IPT arm).

^{‡‡} Median gestation time at Month 1 (ultrasound dating): 10 weeks (IQR 7–11).

^{§§} There was one prevalent TB case missing among patients who did not start IPT (compared to all prevalent TB cases in Table 1): this is a patient who started IPT and interrupted it due to a third missed monthly visit, and who was finally diagnosed with prevalent TB.

^{¶¶} The five incident TB cases missing among patients who did not start IPT (compared to all incident TB cases in Table 1) are patients whose clinical signs appeared more than 1 month after inclusion in the trial.

IPT = isoniazid preventive therapy; ART = antiretroviral therapy; ULN = upper limit of normal; TB = tuberculosis; IQR = interquartile range; CXR = chest X-ray.

infected adults with high CD4 count and no symptoms of active TB, according to their physicians, almost 2% had active TB and would have received IPT if IPT were recommended in Côte d'Ivoire. This percentage fell to 0.01% after a 1-month buffer period, during which time the physicians had the opportunity to reconsider their first impressions and review the results of a systematic CXR.

Where CXR is available, it is more effective in detecting LTBI (18% of patients with prevalent TB were diagnosed based only on CXR abnormalities). However, its unavailability should not be an argument for not prescribing IPT if a clinical screening algorithm were used. ART and IPT may be initiated safely in people who screen negative for symptoms of TB.²⁵

Acknowledgements

These data were presented in part at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, CA, USA, 16–19 February 2010 (Abstract n°774) and at the 8th International French-speaking Conference on AIDS, Brussels, Belgium, 20–23 April 2016 (Abstract n°1426).

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

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT, Perpignan, France), Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDRS, Abidjan), Centre de Prise en Charge et de Formation (CEPREF, Yopougon, Côte d'Ivoire), Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC, Abidjan), Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA, Abidjan), Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS, Abidjan), La Pierre Angulaire, Hôpital Général Abobo (Abidjan), Formation Sanitaire Urbaine (FSU) Anonkoua Kouté (Abidjan), Centre de Santé El Rapha (Abidjan, Côte d'Ivoire), the Programme PACCI team and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 897 teams, comprising M Abanou, A Aman, A Yapo, L Bombo, C

N'chot, C Kouadio, H Djetouan, E Djobi-Djo, J Goly, M-C Kassi, A Koffi-N'Dri, S Konan, M Konaté, B Kouadio, M Kouamé, F Kouamé, V Kouadio, A Kouakou-Aboua, Y Kouakou, A Kouamé, G Kouamé, G Labibi, B Lokou, M J N'Dri, T Nalourgou, B N'Goran, M-P Nogbout, J Orne-Gliemann, C Kouadio, M Ouattara, J Oupoh, A Sidibé, B Siloué, A Soro, A-C Tcheyh, E Yao, J Yao; Gilead Sciences, Foster City, CA, USA (I Wannepain, P Petour, C Aubron Olivier, V Tillet) for donating Truvada[®], and Merck Sharp & Dohme, Kenilworth, NJ, USA (A Aslan, F Durand, A de Jacquelot) for Stocrin[®].

Members of the ANRS 12136 TEMPRANO Trial Group: 1) Clinical care in Abidjan, Côte d'Ivoire—SMIT: E Bissagnene, S Eholie (principal investigator), G Nzunetu, C Rabe, S Baba; CIRBA: O Ba-Gomis, H Chenal, M Daligou, D Hawerlander; CNTS: L Dohoun, S Konate, A Minga, A Yao; USAC: C Kanga, S Koulé, J Séri, C Guéhi, F Dembélé; CePREF: E Messou, A Anzian, J Gnokoro, P Gouessé; La pierre angulaire: M Kadio-Morokro, A Kouadio, S Gountodji, E Yédjédji, A Amian; Hôpital Général Abobo Nord: E Kouamé, D Koua, S Amon, L Dja-Beugré, A Kouamé; FSU Anonkoua Kouté: O Makaila, M Oyébi, S Sodenougbo, N Mbakop; et le Centre de santé El Rapha: N Babatundé, C Babatundé, G Bléoué, M Tchoutchedjem; 2) Biology: CeDReS, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire: M Kabran (bacteriologist), A Emieme (monitor), A Inwoley (immunologist), H Menan (parasitologist), T Ouassa (bacteriologist), T-d'Aquin Toni (virologist), V Yapou (virologist); Service de Virologie, CHU Necker, Paris, France: M-L Chaix (virologist), C Rouzioux (virologist); Trial coordination team: Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire: X Anglaret (principal investigator), C Danel (coordinator), R Moh (coordinator), R Konan (pharmacist), A Badjé (monitor), J B N'takpé (monitor), G M Kouamé (monitor), F Bohoussou (data manager); Centre Inserm 897, Bordeaux, France: D Gabillard (statistician), J Le Carrou (monitor); Trial Steering Committee: J-M Massumbuko, E Bissagnene, G Chêne, K Domoua, M Dosso, P-M Girard, V Jarlier, C Perronne, C Rouzioux, P S Sow, V Ettiegné-Traoré; Trial Independent Data Safety Monitoring Board: F-X Blanc, D Costagliola, B Autran, O Doumbo, S Koula-Shiro, S Mboup, Y Yazdanpanah; and Representatives of the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS, Paris, France): J-F Delfraissy, B Bazin, C Rekacewicz, G Colin.

This trial was supported by a grant from the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, Paris, France; grants ANRS 12136).

The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Conflicts of interest: none declared.

References

- Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007; 21: 2483–2491.
- Date A, Modi S. TB screening among people living with HIV/AIDS in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68 (Suppl 3): S270–S273.
- World Health Organization. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Geneva, Switzerland: WHO, 2015. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf. Accessed September 2017.
- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.
- Briggs M A, Emerson C, Modi S, Taylor N K, Date A. Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68 (Suppl 3): S297–S305.
- World Health Organization. WHO Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV. Report of a Joint World Health Organisation HIV/AIDS and TB Department Meeting. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf. Accessed September 2017.
- Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD000171.
- Bucher H C, Griffith L E, Guyatt G H, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13: 501–507.
- Lawn S D, Wood R, De Cock K M, Kranzer K, Lewis J J, Churchyard G J. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 489–498.
- World Health Organization. Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A joint statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Wkly Epidemiol Record* 1993; 68: 361–364.
- World Health Organization. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. WHO/TB/98.255. UNAIDS/98.34 Geneva, Switzerland, 18–20 February 1998. http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.255.pdf. Accessed September 2017.
- World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiol Rec* 1999; 46: 385–400.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB 2003. 313. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html. Accessed September 2017.
- World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf. Accessed September 2017.
- Fenner L, Forster M, Boule A, et al. Tuberculosis in HIV programmes in lower-income countries: practices and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 620–627.
- Casado J L, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 386–389.
- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808–822.
- Wilkinson D, Squire S B, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *Br Med J* 1998; 317: 625–629.
- Lawn S D, Myer L, Bekker L G, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007; 21: 335–341.
- Meintjes G, Lawn S D, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–523.

- 22 Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007; 369: 2042–2049.
- 23 Bonnet M M, Pinoges L L, Varaine F F, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006; 20: 1275–1279.
- 24 Rajasekaran S, Raja K, Jeyaseelan L, et al. Post-HAART tuberculosis in adults and adolescents with HIV in India: incidence, clinical and immunological profile. *Indian J Tuberc* 2009; 56: 69–76.
- 25 Cain K P, McCarthy K D, Heilig C M, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010; 362: 707–716.
- 26 Getahun H, Kittikraisak W, Heilig C M, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLOS Med* 2011; 8: e1000391.
- 27 Agizew T B, Arwady M A, Yoon J C, et al. Tuberculosis in asymptomatic HIV-infected adults with abnormal chest radiographs screened for tuberculosis prevention. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 45–51.
- 28 Mosimaneotsile B, Mathoma A, Chengeta B, et al. Isoniazid tuberculosis preventive therapy in HIV-infected adults accessing antiretroviral therapy: a Botswana experience, 2004–2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 71–77.
- 29 Day J H, Charalambous S, Fielding K L, Hayes R J, Churchyard G J, Grant A D. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 523–529.
- 30 Agizew T, Bachhuber M A, Nyirenda S, et al. Association of chest radiographic abnormalities with tuberculosis disease in asymptomatic HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 324–331.
- 31 van Cleeff M R, Kivihya-Ndugga L E, Meme H, Odhiambo J A, Klatser P R. The role and performance of chest X-ray for the diagnosis of tuberculosis: a cost-effectiveness analysis in Nairobi, Kenya. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 111.
- 32 Samandari T, Bishai D, Luteijn M, et al. Costs and consequences of additional chest x-ray in a tuberculosis prevention program in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 183: 1103–1111.
- 33 Mosimaneotsile B, Talbot E A, Moeti T L, et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV-infected people, Botswana. *Lancet* 2003; 362: 1551–1552.
- 34 Mugisha B, Bock N, Mermin J, et al. Tuberculosis case finding and preventive therapy in an HIV voluntary counseling and testing center in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 761–767.
- 35 Lawn S D. Pre-screening with GeneXpert® MTB/RIF may increase use of isoniazid preventive therapy in antiretroviral programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1272–1273; author reply 3–4.

APPENDIX

Design of the TEMPRANO Trial (Agence Nationale de Recherche sur le Sida 12136)

Trial inclusion criteria were human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) or HIV 1+2 dual seropositivity, age >18 years, signed informed consent, absence of ongoing active tuberculosis (TB), no ongoing pregnancy and no CD4 count-based or clinical stage-based indication to start antiretroviral therapy (ART) immediately according to World Health Organization (WHO) guidelines. The latter criterion evolved in line with WHO guideline updates: from March 2008 to November 2009, patients had been enrolled if they had $250 < \text{CD4 count} \leq 350 \text{ cells/mm}^3$ and were at WHO Clinical Stage 1, or had $350 < \text{CD4 count} \leq 600 \text{ cells/mm}^3$ and were at Clinical Stage ≤ 4 ; as of December 2009, following WHO rapid advice on ART for adults and adolescents, the inclusion criteria were modified to $350 < \text{CD4 count} \leq 800 \text{ cells/mm}^3$ and Clinical Stage ≤ 4 . Patients with $< 350 \text{ CD4 cells/mm}^3$ were no longer included.

Once enrolled, patients were randomised into four arms: immediate ART, deferred ART, immediate ART plus 6-month isoniazid preventive therapy (IPT) and deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consists of starting ART at inclusion (Day 0), irrespective of patients' CD4 count and clinical stage. Deferred ART consists of starting ART at any time during follow-up, as soon as the WHO clinical and immunological criteria for starting ART are met. IPT consists of a 6-month course of isoniazid (300 mg once a day), starting at the Month 1 visit and stopping at the Month 7 visit. The trial sample size was calculated at 2076 participants. Each participant was followed for 30 months. The main outcome of the trial was the occurrence of a new episode of severe morbidity, including acquired immune-deficiency syndrome (AIDS) defining diseases, non-AIDS-defining severe bacterial diseases, non-AIDS-defining cancers and any event leading to death. Patients were recruited from nine HIV clinics in Abidjan.

Scheduled visits, tests and treatments other than isoniazid preventive therapy

On Day 0, blood samples are collected for blood cell count, CD4 cell count (True Count[®] technique, FACScan[®]; BD, Sparks, MD, USA), serum transaminases, serum creatinaemia, glycaemia, serum QuantiFERON[®]-TB Gold Test (Qiagen, Hilden, Germany) and plasma HIV-1 RNA (real-time polymerase chain reaction; Taq Man Technology Abi Prism 7000, detectability 300 copies/ml; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Patients were prescribed a chest X-ray (CXR), which they were asked to undergo on the same day or on Day 1, and

which they were asked to bring back to the physician at their following visit at the trial centre. All CXR were full-size, posterior-anterior, single-view films and were reviewed by a trained chest physician.

Patients randomised to immediate ART are asked to start treatment on Day 1. The first-line regimen was preferably a fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and emtricitabine 250 mg (Truvada[®], 1 tablet once a day; Gilead, Foster City, CA, USA) plus efavirenz 600 mg (Stocrin[®], 1 tablet once a day; MSD, Kenilworth, NJ, USA). Patients with contra-indication to efavirenz (HIV-dual-positive patients, women who refused to take contraception and women who received nevirapine monodose during pregnancy) were administered either Truvada[®] plus zidovudine 300 mg (1 tablet twice a day, as provided by the Côte d'Ivoire National Public Pharmacy) until December 2008, owing to increased side effects in the upper digestive tract and then Truvada[®] plus lopinavir/ritonavir 400/100 mg (Kaletra[®], 2 heat-stable tablets twice a day; Abbott, Chicago, IL, USA).

All patients with a CD4 count $< 500 \text{ cells/mm}^3$ were prescribed cotrimoxazole prophylaxis (960/160 mg once a day). At the end of the Day 0 visit, patients were asked to show up for trial scheduled visits at Day 8, Month 1, Month 2, Month 3 and every 3 months thereafter. CD4 count and plasma HIV-1 RNA were measured every 6 months. Patients had access to their study clinic at any time during the interval as soon as they had clinical problems. Standardised questionnaires were used to record baseline and monthly characteristics. Transport, consultations, investigations, hospitalisations and drugs were provided free of charge.

The trial protocol was approved by the institutional review board of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale—Agence Nationale de Recherche sur le Sida, Paris) and by the National Ethics Committee of Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire. It was registered on clinicaltrials.gov under the following identifier: NCT00495651.

Documentation of active tuberculosis

During follow-up in the trial, patients with signs or symptoms consistent with TB were investigated with appropriate examination of specimen for the presence of mycobacteria, any other appropriate tests. Each episode of morbidity was reviewed by an independent Event Documentation Committee. The following criteria were required for the diagnosis of active TB:

Definite TB was defined if there were 1) clinical manifestations (including signs, symptoms and evolution) suggestive of pulmonary and/or extra-pulmonary TB, and 2) culture positive for *Mycobacterium*

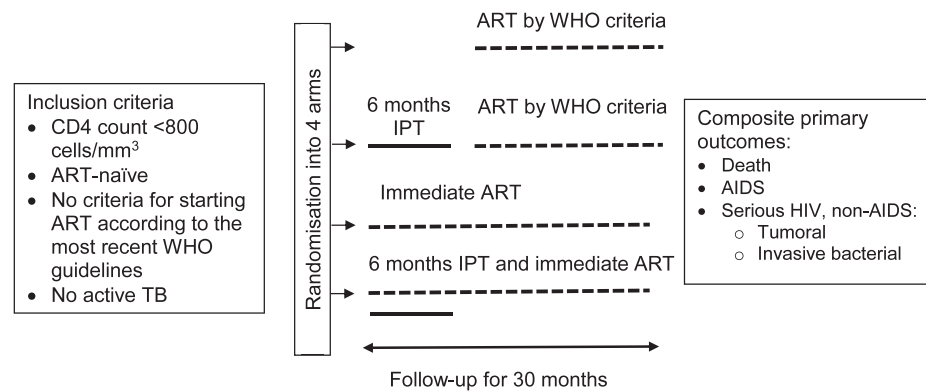


Figure A.1 TEMPRANO trial profile. ART = antiretroviral therapy; WHO = World Health Organization; IPT = isoniazid preventive therapy; AIDS = acquired immune-deficiency syndrome.

tuberculosis complex in body fluid or tissue, or 3) typical caseous or granulomatous appearance of a histological sample.

Probable TB was defined if there were 1) clinical manifestations (including signs, symptoms, and evolution) suggestive of pulmonary and/or extra-pulmonary TB, and 2) smear positivity for acid-fast bacilli (AFB) (or typical appearance on immunofluorescence) in body fluid or tissue, or 3) at least one of the following: i) CXR, computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) showing new-onset upper lobe opacities, cavitary lesions or miliary opacities highly suggestive of TB; ii) lymphocytic pleural effusion; iii) bone X-ray, CT scan or MRI images suggestive of bone TB; iv) abscessed peripheral lymphadenopathy; and 4) significant improvement on anti-tuberculosis treatment.

Possible TB was defined if there were 1) clinical

manifestations (including signs, symptoms, and evolution) suggestive of pulmonary and/or extra-pulmonary TB, 2) did not meet any criteria for any other disease, and 3) significant improvement on anti-tuberculosis treatment.

The Event Documentation Committee examined whether or not the episodes of TB, even if documented after Day 0, could be proved to have started before Day 0. Patients were considered to have undergone: 1) a prevalent episode of active TB if the first objective sign of TB recorded in the trial case report form or in the patient's clinical centre file is proven to have existed before or on Day 0; 2) an incident episode of active TB if no objective sign of TB can be clearly proven to have existed before or on Day 0. In case of doubt, the episode was conservatively labelled as 'incident'.

For patients with active TB, the first-line treatment

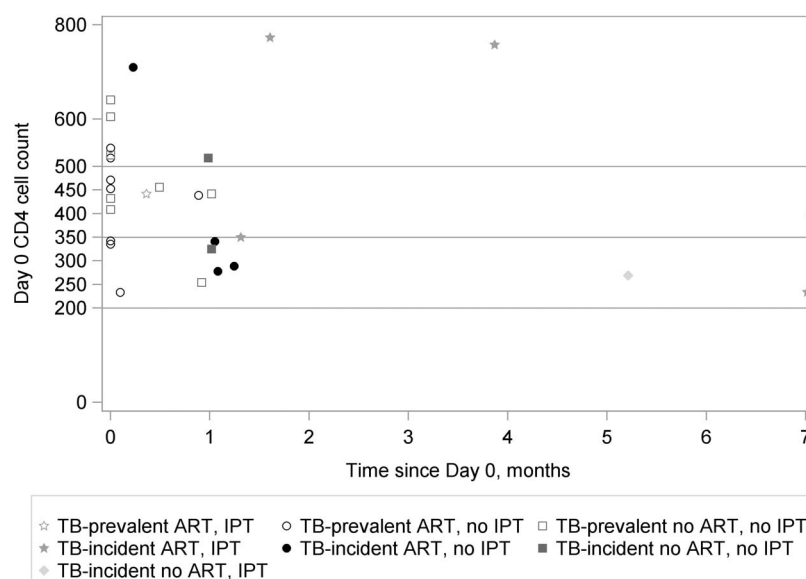


Figure A.2 Description of TB cases according to baseline CD4 count, period of onset of symptoms and initiation or not of IPT and ART ($n = 29$). TB = tuberculosis; ART = antiretroviral therapy; IPT = isoniazid preventive therapy.

Table A Characteristics of the prevalent episodes of active TB in patients randomised to receive IPT ($n = 17$)*

	Deferred ART+IPT ($n = 12$) n (%)	Early ART+IPT ($n = 5$) n (%)	Total ($n = 17$) n (%)
CD4 count at Day 0, cells/mm ³ , median [IQR]	447 [335–518]	442 [440–505]	442 [409–518]
Chest X-ray at Day 0			
Normal	2 (17)	0	2 (12)
Abnormal	10 (83)	5 (100)	15 (88)
Cavitation	2 (20)	1 (20)	3 (20)
Other parenchymal abnormalities	5 (50)	5 (100)	10 (67)
Pleural effusion	2 (20)	0	2 (13)
Mediastinal or hilar lymphadenopathies	1 (10)	0	1 (7)
Miliary	0	1 (20)	1 (7)
Clinical signs and symptoms	10 (83)	4 (80)	14 (82)
Temperature, °C, median [IQR]			
At Day 0	37.0 [36.5–37.3]	36.7 [36.6–37.4]	37.0 [36.5–37.3]
Maximum before anti-tuberculosis treatment initiation	37.8 [37.0–39.0]	37.8 [37.4–38.4]	37.8 [37.0–38.8]
Weight loss			
Before Day 0 [†]	1 (8)	0	1 (6)
Between Day 0 and Month 1 [‡]	4 (33)	4 (80)	8 (47)
Fever, any time between Day 0 and Month 1	6 (50)	3 (60)	9 (53)
Night sweats, any time between Day 0 and Month 1	1 (8)	1 (20)	2 (12)
Cough, any time between Day 0 and Month 1	8 (67)	4 (80)	12 (71)
Other symptoms, any time between Day 0 and Month 1	3 (25)	2 (40)	5 (29)
None of the four symptoms, any time between Day 0 and Month 1	2 (17)	0	2 (12)
Site of TB			
Pulmonary	6 (50)	4 (80)	10 (59)
Extra-pulmonary	5 (42)	1 (20)	6 (35)
Pleural	2 (40)	0	2 (33)
Cervical lymph nodes	1 (20)	0	1 (17)
Fever + cough+ abdominal or thoracic lymph nodes [§]	2 (40)	0	2 (33)
Miliary	0	1 (100)	1 (17)
Pulmonary and extra-pulmonary	1 (8)	0	1 (6)
Lungs +abdominal lymph nodes	1 (100)	0	1 (100)
Tuberculosis documentation			
Isolation of <i>M. tuberculosis</i> [¶]	6 (50)	5 (100)	11 (65)
Other criteria	6 (50)	0	6 (35)
Received IPT	0	1 (20)	1 (6)
Time from Day 0 to anti-tuberculosis treatment initiation, days, median [IQR]	44.5 [19.0–46.0]	92.0 [59.5–185.5]	45 [20–107]
TB treatment outcome			
Recovery [#]	11 (92)	4 (80)	15 (88)
Deaths	0	1 (20)	1 (6)
Lost to follow-up	1 (8)	0	1 (6)

* Day 0 = day of inclusion; Month-1 = Day 0 + 1 month. Prevalent episodes of active TB are episodes that were documented to have started before Day 0 by the Event Documentation Committee.

[†] Self-reporting patients.

[‡] Weight loss > 1 kg between Day 0 and Month 1 (median -1.5 kg, IQR -4.5 to -1.0)

[§] Mediastinal lymph nodes ($n = 1$), abdominal lymph nodes ($n = 1$).

[¶] In sputum ($n = 7$), gastric aspirate ($n = 3$), cervical lymph node aspirate ($n = 1$); DST results were available in 10, of whom 2 showed resistance to at least one TB drug: isoniazid ($n = 1$), isoniazid and ethambutol ($n = 1$).

[#] Clinical recovery in all 15 patients, with para-clinical evidence (chest X-ray normalisation and/or sputum culture conversion).

IPT = isoniazid preventive therapy; ART = antiretroviral therapy; IQR = interquartile range; TB = tuberculosis; DST = drug susceptibility testing.

was 2 months of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide, followed by 4 months of rifampicin and isoniazid, regardless of site of TB.

Laboratory tools

Samples were processed using AFB smear after auramine staining and then cultured on both BacT/Alert® 3D liquid culture system (bioMérieux, Durham, NC, USA) and Löwenstein-Jensen medium. Positive BacT/Alert vials were analysed using

Ziehl-Neelsen staining to confirm the presence of AFB. For all positive cultures, differentiation between *M. tuberculosis* complex strains and mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) was verified by means of morphological characteristics and the radiometric NAP® (p-nitro-alpha-acetyl-amino-beta-hydroxypropionophenone) inhibition test (BD, Sparks, MD, USA). Drug susceptibility testing was performed using the BACTEC SIRE® Drug kit (BD), a broth-based assay.

RÉSUMÉ

CONTEXTE : TEMPRANO était un essai multicentrique, ouvert, dans lequel des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à taux de CD4 élevés ont été randomisés dans des bras recevant une thérapie antirétroviral active précoce/différée avec ou sans traitement préventive à l'isoniazide (IPT), dans un contexte où l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'IPT chez les personnes infectées par le VIH. En raison de difficultés d'élimination formelle d'une tuberculose (TB) active avant prescription de l'IPT avec un risque de résistance aux antituberculeux, la couverture reste faible.

OBJECTIF : Rapporter la fréquence des TB prévalentes non diagnostiquées à l'inclusion (J0) des patients randomisés dans les bras IPT et décrire les résultats du respect du délai d'un mois entre J0 et le début de l'IPT.

METHODES : La TB a été recherchée selon l'algorithme

clinique de l'OMS à la pré-inclusion dans l'essai. A J0, une radiographie pulmonaire a été réalisée. Les patients débutaient l'IPT un mois après leur inclusion (M1) si aucun signe évocateur d'une TB n'était décelé au cours de ce délai d'un mois.

RESULTATS : De 1030 patients randomisés dans les bras IPT, 10% n'ont jamais débuté l'IPT à M1. Parmi ces patients, 23 avaient une TB active dont 16 étaient considérées comme prévalentes. Parmi les 927 patients qui ont débuté l'IPT, 6 ont eu une TB active, dont une prévalente. Seul un patient ayant une TB active a donc débuté l'IPT, ce grâce au délai d'un mois entre J0 et le début de l'IPT.

CONCLUSION : Dans cette étude, 1,6% des patients pourtant considérés comme n'ayant pas de TB active sur des critères cliniques avaient en réalité une TB.

RESUMEN

MARCO DE REFERENCIA: El estudio TEMPRANO consistió en un ensayo abierto multicéntrico, en el cual adultos aquejados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con cifras altas de linfocitos de CD4, se aleatorizaron en ramas que recibirían el tratamiento antirretrovírico temprano o diferido y con tratamiento preventivo con isoniazida (IPT) o sin ella durante 6 meses, en un contexto donde la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el IPT de los pacientes infectados por el VIH. Pese a esta recomendación, la cobertura de la IPT sigue siendo baja, debido al temor de pasar por alto el diagnóstico de tuberculosis (TB) activa antes de iniciar el IPT e inducir la aparición de farmacoresistencia.

OBJETIVO: Notificar la frecuencia de TB pasada por alto en los pacientes inscritos en los grupos del estudio que recibieron IPT y describir los resultados al instaurar un lapso de espera de un mes, con el fin de evitar la administración del IPT en los casos de TB activa.

MÉTODO: Los pacientes se investigaron con un algoritmo clínico y una radiografía de tórax en el día 0 y se inició la isoniazida un mes después (mes 1), cuando no se observaron signos ni síntomas indicativos de tuberculosis entre el día 0 y el mes 1.

RESULTADOS: De 1030 pacientes asignados a los grupos con IPT, el 10% nunca inició el IPT al mes 1. De estos, 23 presentaron TB activa, incluidos 16 casos considerados con TB anterior al día 0. De los 927 pacientes que iniciaron el IPT, seis presentaron TB activa y entre ellos un caso preexistente al día 0. Gracias al período intermedio entre el día 0 y el comienzo de la profilaxis, solo un paciente con TB activa recibió TPI.

CONCLUSIÓN: De los adultos que se consideraron sin TB activa según la evaluación clínica anterior a la inclusión, el 1,6% presentaba en realidad la enfermedad activa.

Queries for jtld-21-12-13

1. Author: Figure * and † are not defined. Please add definition. Ed

3.4 Efficacité de l’IPT pour réduire la mortalité

3.4.1 Problématique

3.4.2 Article Badje et al, Lancet Glob Health 2017

L’article présenté en pages suivantes rapporte l’efficacité de l’IPT pour réduire la mortalité à long terme chez les participants à l’essai Temprano ;

Cet article est disponible en ligne au lien suivant :

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(17\)30372-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(17)30372-8.pdf)

La publication de cet article a été accompagnée

- d’un commentaire de R. Chaisson et J Golub. Ce commentaire est disponible en annexe 9.4 pages 198 et suivantes de ce mémoire ;
- d’un « supplemental appendix » présentant des résultats complémentaires qui ne figurent pas dans le texte de l’article, à disposition des lecteurs qui souhaitent approfondir certains points. Ce « supplemental appendix » est disponible en annexe 9.5 pages 201 et suivantes de ce mémoire



Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial

Anani Badje, Raoul Moh, Delphine Gabillard, Calixte Guéhi, Mathieu Kabran, Jean-Baptiste Ntakpé, Jérôme Le Carrou, Gérard M Kouame, Eric Ouattara, Eugène Messou, Amani Anzian, Albert Minga, Joachim Gnokoro, Patrice Gouesse, Arlette Emieme, Thomas-d'Aquin Toni, Cyprien Rabe, Baba Sidibé, Gustave Nzunetu, Lambert Dohoun, Abo Yao, Synali Kamagate, Solange Amon, Amadou-Barenson Kouame, Aboli Koua, Emmanuel Kouamé, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander, Simplicie Ackoundzé, Serge Koule, Jonas Séri, Alex Ani, Fassery Dembélé, Fatoumata Koné, Mykayila Oyebi, Nathalie Mbakop, Oyewole Makaila, Carolle Babatunde, Nathaniel Babatunde, Gisèle Bleoué, Mireille Tchoutedjem, Alain-Claude Kouadio, Ghislaine Sena, Sahinou-Yediga Yededji, Sophie Karcher, Christine Rouzioux, Abo Kouame, Rodrigue Assi, Alima Bakayoko, Serge K Domoua, Nina Deschamps, Kakou Aka, Thérèse N'Dri-Yoman, Roger Salamon, Valérie Journot, Hughes Ahibo, Timothée Ouassa, Hervé Menan, André Inwoley, Christine Danel*, Serge P Eholié*, Xavier Anglaret*, on behalf of the Temprano ANRS 12136 Study Group



Summary

Background Temprano ANRS 12136 was a factorial 2×2 trial that assessed the benefits of early antiretroviral therapy (ART; ie, in patients who had not reached the CD4 cell count threshold used to recommend starting ART, as per the WHO guidelines that were the standard during the study period) and 6-month isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. Early ART and IPT were shown to independently reduce the risk of severe morbidity at 30 months. Here, we present the efficacy of IPT in reducing mortality from the long-term follow-up of Temprano.

Methods For Temprano, participants were randomly assigned to four groups (deferred ART, deferred ART plus IPT, early ART, or early ART plus IPT). Participants who completed the trial follow-up were invited to participate in a post-trial phase. The primary post-trial phase endpoint was death, as analysed by the intention-to-treat principle. We used Cox proportional models to compare all-cause mortality between the IPT and no IPT strategies from inclusion in Temprano to the end of the follow-up period.

Findings Between March 18, 2008, and Jan 5, 2015, 2056 patients (mean baseline CD4 count 477 cells per μL) were followed up for 9404 patient-years (Temprano 4757; post-trial phase 4647). The median follow-up time was 4·9 years (IQR 3·3–5·8). 86 deaths were recorded (Temprano 47 deaths; post-trial phase 39 deaths), of which 34 were in patients randomly assigned IPT (6-year probability 4·1%, 95% CI 2·9–5·7) and 52 were in those randomly assigned no IPT (6·9%, 5·1–9·2). The hazard ratio of death in patients who had IPT compared with those who did not have IPT was 0·63 (95% CI, 0·41 to 0·97) after adjusting for the ART strategy (early vs deferred), and 0·61 (0·39–0·94) after adjustment for the ART strategy, baseline CD4 cell count, and other key characteristics. There was no evidence for statistical interaction between IPT and ART ($p_{\text{interaction}}=0\cdot77$) or between IPT and time ($p_{\text{interaction}}=0\cdot94$) on mortality.

Interpretation In Côte d'Ivoire, where the incidence of tuberculosis was last reported as 159 per 100 000 people, 6 months of IPT has a durable protective effect in reducing mortality in HIV-infected people, even in people with high CD4 cell counts and who have started ART.

Funding National Research Agency on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS).

Copyright © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Introduction

Based on repeated evidence that isoniazid preventive therapy (IPT) decreases the risk of tuberculosis in HIV-infected people, WHO has consistently recommended since 1993 that people living with HIV who are unlikely to have tuberculosis should receive at least 6 months of IPT.¹ However, some countries still have not adopted IPT 23 years later, and in most countries that have, IPT coverage is low.^{2,3}

Among the barriers to adopting IPT at country level are the absence of a common vision between HIV and

tuberculosis programmes, and the fear that individuals who start IPT with unrecognised active tuberculosis might develop drug resistance.^{3–6} Most randomised controlled trials of IPT were done before the antiretroviral therapy (ART) era or in patients with CD4 counts of less than 500 per μL .^{7–10} Because ART also decreases the risk of tuberculosis,^{11–14} some physicians might prioritise successful ART and ensure immune recovery as early as possible, rather than implement IPT. Furthermore, all but one randomised controlled trials have shown the benefits of IPT in terms of tuberculosis reduction, not of

Lancet Glob Health 2017; 5: e1080–89

See [Comment](#) page e1048

*These authors contributed equally

†Complete list of the Temprano ANRS 12136 Study Group members is in the appendix

Inserm 1219, University of Bordeaux, Bordeaux, France (A Badje MPH, R Moh PhD, D Gabillard MSc, C Guéhi PhD, J-B Ntakpé MPH, J Le Carrou PhD, G M Kouame MPH, E Ouattara PhD, E Messou PhD, A Minga PhD, S Karcher MSc, Prof R Salamon PhD, V Journot PhD, C Danel PhD, Prof S P Eholié PhD, X Anglaret PhD); Programme PAC-CI, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) Research Center, Abidjan, Côte d'Ivoire (A Badje, R Moh, D Gabillard, M Kabran PharmD, J-B Ntakpé, J Le Carrou, G M Kouame, E Ouattara, E Messou, A Anzian MD, A Minga, A Emieme PharmD, T-d'A Toni PhD, L Dohoun MD, A Yao MPH, S Karcher, N Deschamps MPH, Prof K Aka MD, Prof T N'Dri-Yoman MD, Prof R Salamon, Prof H Ahibo PhD, Prof T Ouassa PhD, Prof H Menan PhD, Prof A Inwoley PhD, C Danel, Prof S P Eholié, X Anglaret); Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (R Moh, E Messou, C Rabe MD, B Sidibé MD, G Nzunetu MD, Prof K Aka, Prof S P Eholié), Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS) (M Kabran, A Emieme, T-d'A Toni, Prof H Ahibo,

Prof T Ouassa, Prof H Menan, Prof A Inwoley), and Service de Pneumologie (R Assi MD, A Bakayoko MD, Prof S K Domoua PhD), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (C Guéhi, S Koule MD, J Séri MD, A Ani MD, F Dembélé MD, F Koné MD); Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation (CePreF), Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire (E Messou, A Anzian, J Gnokoro MD, P Gouesse MD); Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (A Minga, L Dohoun, A Yao, S Kamagate MD); Hôpital Général d'Abobo Nord, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire (S Amon MD, A-B Kouame MD, A Koua MD, E Kouamé MD); Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (T-d'A Toni, M Daligou MD, D Hawerlander MD, S Ackoundzé MD); Formation Sanitaire Urbaine Communautaire (FSU Com) d'Anonkova Kouté, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire (M Oyebi MD, N Mbakop MD, O Makaila MD); Hôpital El Rapha, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire (C Babatunde MD, N Babatunde MD, G Bleoué MD, M Tchoutedjem MD); Centre La Pierre Angulaire, Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (A-C Kouadio MD, G Sena MD, S-Y Yededji MD); Laboratoire de virologie, CHU Necker, Paris, France (Prof C Rouzioux PhD); Programme National de Lutte contre le SIDA, Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire (A Kouame MD); and Service de Gastro-entéro-hépatologie, CHU de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire (Prof T N'Dri-Yoman)

Correspondence to: Dr Xavier Anglaret, Centre INSERM 1219, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France xavier.anglaret@u-bordeaux.fr

See Online for appendix

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed with search terms “tuberculosis” AND “prophylaxis” AND “HIV”, on Aug 1, 2016, for trials published in English. There were no date restrictions. Before this study, evidence from randomised trials suggested that 6–12 months of isoniazid preventive therapy (IPT) decreased the risk of tuberculosis in HIV-infected adults who were or were not on antiretroviral therapy (ART), and the risk of mortality in patients who were not on ART. However, no findings from randomised trials exist on the effect of IPT on risk of mortality in HIV-infected adults who had started ART. Furthermore, some trial results called into question the durability of the beneficial effect of IPT.

Added value of this study

Compared with previous trials that assessed the efficacy of IPT versus a placebo or no IPT, the median baseline CD4 count in

our study was substantially higher and the follow-up time substantially longer. In our study, IPT led to a 37% reduction in mortality, and the efficacy of IPT in reducing mortality was independent of ART initiation and baseline CD4 cell count. The benefits of a 6-month IPT appeared to be sustained for up to 6 years of follow-up. These findings support the hypothesis that 6 months of IPT and ART could improve each other's efficacy through complementary mechanisms.

Implications of all the available evidence

6 months of IPT has a durable protective effect in reducing all-cause mortality in people with HIV, even in people with high CD4 cell counts and who have started ART. IPT should be proposed to all adults who start ART at any CD4 cell count and have no evidence of active tuberculosis in sub-Saharan Africa.

mortality.^{7–9} Some studies have suggested that these benefits might decrease after the treatment is stopped, leading to the consideration of extending treatment in settings with a high prevalence of tuberculosis.^{15–18} Finally, IPT efficacy in patients who had never had ART has been shown to be higher in patients with a positive tuberculin skin test (TST), who represent a minority of HIV-infected individuals who had never had ART.^{17,19,20}

Between 2008 and 2015, we did a randomised controlled trial to assess the benefits of early ART and 6-month IPT in HIV-infected adults with high CD4 cell counts. The trial endpoint was severe morbidity at 30 months. The final analysis showed that early ART and IPT independently led to lower severe morbidity than did deferred ART and no IPT.¹² After participants reached 30 months of follow-up in the trial, they continued to be followed up in a post-trial phase. Here we present the results of the analysis of the efficacy of IPT in reducing mortality at the end of the post-trial phase.

Methods

Study design and participants

Temprano ANRS 12136 was a 2×2 factorial randomised controlled trial done in Côte d'Ivoire. The trial design and results have been previously reported.¹² Briefly, the inclusion criteria were HIV infection, age 18 years or older, CD4 count 800 cells per μ L or lower, and no criteria for starting ART according to the most recent WHO guidelines (including the absence of active tuberculosis, as determined by using a clinical algorithm^{12,21}). At the end of the 30-month follow-up period, we asked patients for a new written informed consent for participating in the post-trial phase (figure 1). The Temprano protocol (appendix), which included the post-trial phase, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research.

Randomisation and masking

For the Temprano trial, participants were randomly assigned (1:1:1:1) to one of four groups: deferred ART (group 1), in which ART was deferred until WHO criteria for starting ART were met; deferred ART plus IPT (group 2), in which ART was deferred and 6-month IPT was prescribed; early ART (group 3), in which ART was started immediately; and early ART plus IPT (group 4), in which ART was started immediately and 6-month IPT was prescribed. Randomisation was done with a computer-generated, sequentially numbered, block randomisation list (block size 12), and was stratified by study clinic.

Procedures

After randomisation, all participants had a systematic chest radiograph and a series of blood tests including CD4 cell count, plasma HIV-1 RNA, and serum aminotransferase concentration. The first 50% of participants also had a QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QTF-GIT; Qiagen, Hilden, Germany). IPT consisted of 300 mg of isoniazid once per day, started at month 1 and stopped at month 7. Patients randomly assigned IPT, but who had images suggestive of active tuberculosis on their baseline chest radiograph, had elevated aminotransferases (more than 2.5 times the upper limit of normal), or developed signs suggestive of tuberculosis during the first month were not prescribed IPT. All participants were followed up for 30 months in the Temprano trial.

The first Temprano participant completed 30 months of follow-up on Sept 13, 2010. From this date on, all patients who reached their 30-month visit were asked to continue being followed up in a post-trial phase until the last patient completed the trial-specified 30 months of follow-up. The post-trial phase was started while the Temprano trial was still running, and the closing date was the same

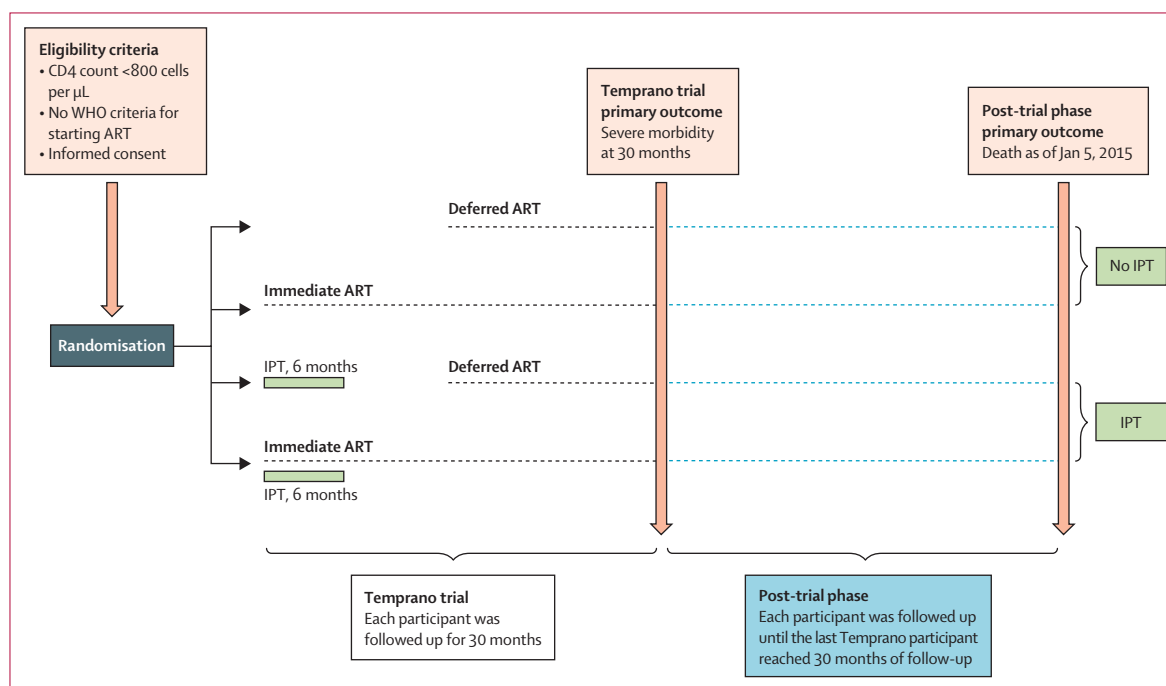


Figure 1: Study design of the Temprano trial and post-trial phase
ART=antiretroviral therapy. IPT=isoniazid preventive therapy.

for both the trial and the post-trial phase. As a consequence, the treatments received during the post-trial phase could not have been influenced by the final results of the trial.

Temprano and the post-trial phase had similar procedures. In the post-trial phase, as in Temprano, patients had quarterly visits to their care centre; CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA were measured every 6 months; consultations, CD4 cell count, viral load, and antiretroviral drugs were free of charge; and patients who did not attend a trial visit were traced by experienced social workers. Patients followed up in the post-trial phase had to comply with the same rules regarding ART and IPT prescription as those who were followed up in the trial during the same calendar period. These rules were that patients assigned to the no IPT strategy never received IPT, neither during the trial nor during the post-trial phase; patients assigned to the deferred ART strategy started ART whenever they reached the most recent WHO criteria for starting ART, during the trial if these criteria were met 30 months after enrolment or earlier, or during the post-trial phase if these criteria were met later than 30 months after enrolment. Patients who did not reach these criteria before the closing date did not start ART, during the trial or during the post-trial phase. The most recent WHO criteria for starting ART were WHO 2006 criteria between the beginning of the trial and November, 2009, WHO 2010 criteria between December, 2009, and July, 2013, and WHO 2013 criteria between August, 2013, and the trial and post-trial phase closing date.

In case of a morbidity event in the Temprano trial phase, transportation for unscheduled visits, investigations, hospital admission, and non-antiretroviral drugs were free of charge. However, in the post-trial phase, patients had to pay for treatment, just as any other patient followed up in routine condition in the same care centre.

Regardless of the similarities and differences between the trial and post-trial phases, individuals randomly assigned IPT and those randomly assigned no IPT had exactly the same assessments and clinical management (especially evaluation for active tuberculosis and ascertainment of death) at the time of enrolment, during the trial phase, and during the post-trial phase.

Outcomes

The primary endpoint of the Temprano trial was severe morbidity, defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies, and non-AIDS invasive bacterial diseases, whereas it was all-cause mortality in the post-trial phase.

Statistical analysis

We refer to trial groups each time we show separate data for each of the four groups, and trial strategies whenever we show data combining patients assigned to IPT (groups 2 and 4), no IPT (groups 1 and 3), early ART (groups 3 and 4), and deferred ART (groups 1 and 2).

In each group and strategy, we used the Kaplan-Meier method to estimate the cumulative probability of event occurrence. We estimated death rates by dividing the number of events by the cumulative person-time at risk.

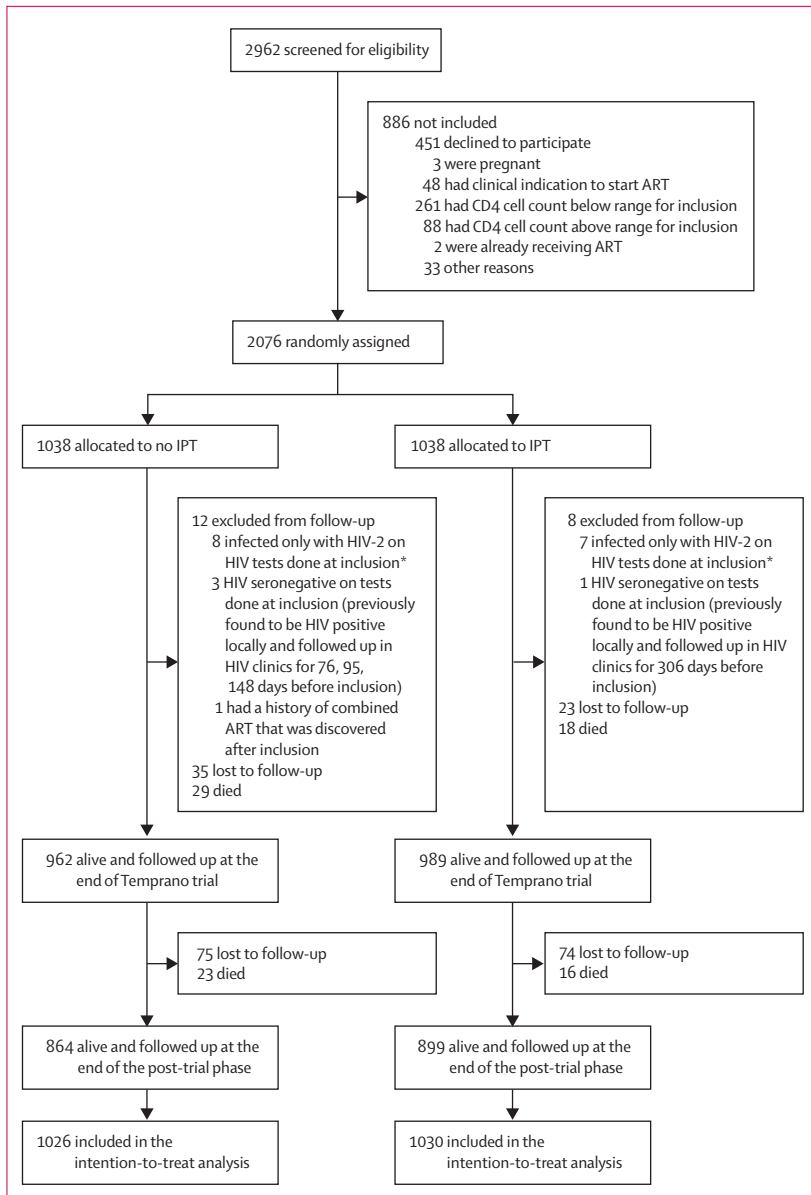


Figure 2: Trial profile

ART=antiretroviral therapy. IPT=isoniazid preventive therapy. *Patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests done locally.

The time at risk started at randomisation and ended on Jan 5, 2015. Follow-up data were censored when participants died or were lost to follow-up. Patients were defined as lost to follow-up if they did not attend their last scheduled visit and if no further information on their vital status was available in the 6 months preceding the closing date of the database.

Cox proportional hazards models were used to compare IPT strategies (IPT *vs* no IPT) with respect to mortality using the intention-to-treat approach. In the main analysis, we adjusted the hazard ratio (HR) for the other trial strategy (early ART *vs* deferred ART) and for the trial

centre (as a random effect). In a secondary analysis, adjustment was also made for baseline CD4 cell count, to explore the effect of the extent of immunosuppression on the results; and for variables recognised as risk factors for mortality or tuberculosis, to address potential residual confounding effects of these variables. Finally, we compared IPT strategies with respect to loss-to-follow-up, and death or loss to follow up, to examine the extent to which the primary results could be affected by attrition; we restricted the analyses to the sample of patients who had the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test done at baseline, and stratified the analysis for the result of the test; and we used the per-protocol approach to compare IPT strategies with respect to mortality. In the per-protocol analysis, we censored the follow-up of patients assigned to IPT: at 1 month for patients who did not start IPT; and on the date when IPT was discontinued for patients who started IPT, but discontinued it prematurely.

The main analysis comparing IPT strategies with respect to mortality was predetermined in the Temprano trial protocol. The secondary and ancillary analyses are post-hoc analyses.

We tested interaction between strategies, and the assumption of the proportional hazards was examined. All reported *p* values were two-sided and were not adjusted for multiple testing. Statistical analyses were done with SAS software (version 9.3).

The Temprano trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00495651.

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Between March 18, 2008, and July 16, 2012, 2076 patients were randomly assigned to treatment groups; 20 (1%) were subsequently excluded and 2056 were included in the analyses (figure 2; appendix). The first 30-month visit was on Sept 13, 2010, and the last 30-month visit on Jan 5, 2015. All participants who were alive and followed up at the end of Temprano consented to participate in the extended follow-up (*n*=1951).

Baseline and follow-up characteristics of the 2056 participants according to IPT strategies (IPT and no IPT) are shown in table 1. Characteristics according to the four randomisation groups are shown in the appendix. Between March, 2008, and January, 2015, 2056 participants were followed up for 9404 person-years; 4757 person-years during the trial and 4647 person-years during the post-trial phase. The median follow-up time was 4.9 years overall (IQR 3.3–5.8), 4.9 years (3.5–5.8) in the IPT strategy, and 4.8 years (3.3–5.8) in the no IPT strategy. Of 1030 patients assigned to the IPT strategy, 927 (90%)

	No IPT (n=1026)	IPT (n=1030)
Baseline		
Age (years)	35 (30–41)	35 (30–42)
Sex		
Women	807 (79%)	807 (78%)
Men	219 (21%)	223 (22%)
Body-mass index (kg/m ²)	22.6 (20.2–25.5)	22.3 (20.2–25.2)
WHO clinical stage		
1 or 2	931 (91%)	927 (90%)
3 or 4	95 (9%)	103 (10%)
CD4 count (cells per μ L)	465 (365–575)	464 (378–573)
CD4 count categories (cells per μ L)		
\geq 500	423 (41%)	426 (41%)
<500	603 (59%)	604 (59%)
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies per mL)	4.7 (4.5–2)	4.7 (4.5–3)
Plasma alanine aminotransferase >2.5 \times ULN	4 (<1%)	6 (1%)
Haemoglobin <95 g/L	116 (11%)	122 (12%)
Past history of active tuberculosis	33 (3%)	28 (3%)
Positive IGRA for tuberculosis*	173/485 (36%)	164/482 (34%)
Immunovirological characteristics at 30 months		
CD4 count (cells per μ L)	421 (318–579)	435 (346–581)
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies per mL)	0 (0–3.5)	0 (0–3.5)
Follow-up		
Follow-up time, overall (patient-years)	4636	4768
Temprano trial	2346	2413
Post-trial phase	2290	2355
Lost to follow-up, overall	110 (11%)	97 (9%)
Temprano trial	35 (3%)	23 (2%)
Post-trial phase	75 (7%)	74 (7%)
Deaths, overall	52 (5%)	34 (3%)
Temprano trial	29 (3%)	18 (2%)
Post-trial phase	23 (2%)	16 (2%)

(Table 1 continues in next column)

started isoniazid, of whom 869 (94%) completed the 6-month treatment (table 1). No patient assigned to the non-IPT strategy received IPT.

During follow-up, 86 deaths were recorded. The incidence of death was 0.7 per 100 person-years (95% CI 0.5–0.9) in the IPT group and 1.1 per 100 person-years (0.9–1.4) in the no IPT strategy, which ranged from 0.6 per 100 person-years (0.3–1.0) in group 4 (early ART plus IPT) to 1.3 per 100 person-years (0.8–1.8) in group 1 (deferred ART, no IPT). The 6-year probability of death was 4.1% (95% CI 2.9–5.7) in the IPT strategy group and 6.9% (5.1–9.2) in the no IPT strategy group (figure 3A), which ranged from 3.2% (1.9–5.5) in group 4 (early ART plus IPT) to 7.0% (4.7–10.4) in group 1 (deferred ART, no IPT; figure 3B).

There was no statistical interaction with regard to mortality between the IPT and ART strategy ($p_{\text{interaction}}=0.77$),

	No IPT (n=1026)	IPT (n=1030)
(Continued from previous column)		
Ever started co-trimoxazole	988 (96%)	1002 (97%)
Ever started ART	901 (88%)	930 (90%)
First-line ART regimen		
Tenofovir-emtricitabine plus efavirenz	632 (70%)	652 (70%)
Tenofovir-emtricitabine plus LPV/r	200 (22%)	207 (22%)
Other†	69 (8%)	71 (8%)
Time spent on ART (years)		
Temprano trial	1.8 (0.2–2.5)	1.9 (0.4–2.5)
Post-trial phase	2.0 (0.5–3.3)	2.2 (0.5–3.3)
Ever started IPT‡	0 (0)	927 (90%)
Completed 6-month course§	0 (0)	869 (94%)

Data are n (%), n/N (%) or median (IQR). IPT=isoniazid preventive therapy. ULN=upper limit of normal. IGRA=interferon gamma release assay. ART=antiretroviral therapy. LPV/r=lopinavir/ritonavir. *Only the first 967 patients enrolled in Temprano (IPT: n=482; no IPT: n=485) were tested for tuberculosis with an IGRA (QuantiFERON-TB Gold In-Tube); indeterminate results were considered negative. †Other regimens were tenofovir-emtricitabine-zidovudine (n=81), zidovudine-lamivudine-LPV/r (n=25), zidovudine-lamivudine-efavirenz (n=3), zidovudine-lamivudine-nevirapine (n=3), didanosine-lamivudine-efavirenz (n=1), stavudine-lamivudine-efavirenz (n=1), stavudine-lamivudine-LPV/r (n=1), and lamivudine-abacavir-LPV/r (n=1). ‡The reasons for not starting IPT at 1 month were the presence of signs suggestive of tuberculosis on the chest radiograph obtained at baseline (n=16), the presence of clinical signs suggestive of tuberculosis at the 1-month visit (n=47), non-attendance at the 1-month visit (n=24), elevated aminotransferase concentrations at baseline (n=6), pregnancy (n=4), death before 1 month (n=1), and other reasons (n=5). §The reasons for stopping IPT prematurely were death from an unknown cause (n=1); discontinuation by patients for personal, non-medical reasons (n=22); discontinuation by physicians because of the presence in the patient of signs or symptoms suggestive of tuberculosis (n=10, of whom 3 were confirmed to have tuberculosis); pregnancy (n=13); and the following 12 adverse events: elevated aminotransferase concentration (two grade 2 events, two grade 3 events, and two grade 4 events), psychiatric side-effects (two grade 2 events and two grade 3 events), and pruritus (two grade 2 events); none of the episodes of elevated aminotransferase concentration led to death.

Table 1: Baseline and follow-up characteristics

between IPT and time ($p_{\text{interaction}}=0.94$), or between ART and time ($p_{\text{interaction}}=0.66$; appendix). In the intention-to-treat analysis, the HR of death for IPT compared with no IPT was 0.63 (95% CI 0.41–0.97) after adjusting for the ART strategy (early vs deferred) and the trial centre (table 2; main analysis); and 0.61 (0.39–0.94) after adjusting for the ART strategy, trial centre, baseline CD4 cell count, sex, age, plasma HIV-1 RNA, haemoglobin, body-mass index, and past history of tuberculosis (secondary analysis addressing potential residual confounding effects). Other factors significantly associated with death were baseline CD4 count (<500 cells per μ L vs \geq 500 cells per μ L; HR 1.65 [95% CI 1.00–2.72], $p=0.05$), haemoglobin (<90 g/L vs \geq 90 g/L; 2.65 [1.61–4.35], $p=0.0001$), and plasma HIV-1 RNA (<5 log₁₀ copies per mL vs \geq 5 log₁₀ copies per mL; 0.59 [0.38–0.92], $p=0.02$). In the per-protocol analysis, the HR of death for IPT compared with no IPT was 0.54 (95% CI 0.33–0.87) after

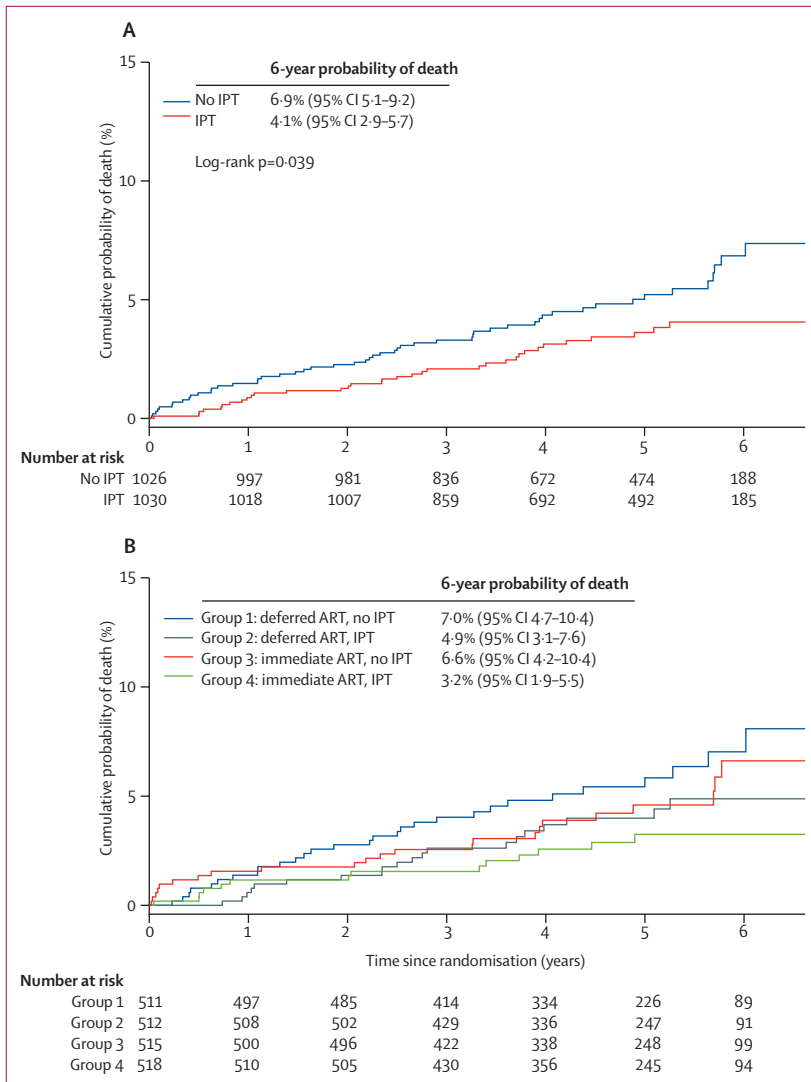


Figure 3: Kaplan-Meier curves of probability of death in all patients (A) By IPT strategy (n=2056). (B) By randomisation group (n=2056). IPT=isoniazid preventive therapy. ART=antiretroviral therapy.

adjusting for the ART strategy (early vs deferred) and the trial centre (main analysis); and 0.53 (0.32–0.86, p=0.01) after adjusting for the ART strategy, trial centre, baseline CD4 cell count, sex, age, plasma HIV-1 RNA, haemoglobin, body-mass index, and past history of tuberculosis (secondary analysis addressing potential residual confounding effects). Cause of death or probable cause of death was recorded in 25 deaths (13 in the IPT strategy group, 12 in the no IPT strategy group; appendix).

During follow-up, 207 patients were lost to follow-up (97 in the IPT strategy group, 110 in the no IPT strategy group), accounting for an overall rate of 2.2 per 100 person-years (95% CI 1.9–2.5). The rate of loss to follow-up was 1.2 per 100 person-years during the trial phase (95% CI 0.9–1.5), and 3.2 per 100 person-years during the post-trial phase (2.7–3.7). The rate of loss to

follow-up was 2.0 per 100 person-years in the IPT strategy group (1.6–2.4) versus 2.4 per 100 person-years in the no IPT strategy group (1.9–2.8). The 6-year probability of loss to follow-up was 14.7% (95% CI 12.8–16.9) overall, 13.9% (11.4–17.0) in the IPT strategy group, and 15.5% (12.8–18.7) in the no IPT strategy group. The 6-year probability of death or loss to follow-up was 17.4% (95% CI 14.7–20.6) in the IPT strategy group and 21.3% (95% CI 18.3–24.7) in the no IPT strategy group (appendix).

There was no statistical interaction between IPT and ART with regard to mortality or loss to follow-up (p_{interaction}=0.50). The HR of death or loss to follow-up for IPT compared with no IPT was 0.78 (95% CI 0.62–0.98) after adjusting for the ART strategy (early vs deferred) and the trial centre (table 2), and 0.77 (0.61–0.97) after adjusting for the ART strategy, trial centre, baseline CD4 cell count, sex, age, plasma HIV-1 RNA, haemoglobin, body-mass index, and past history of tuberculosis.

Of the 967 patients who had a QTF-GIT test at baseline (482 in the IPT strategy group, 485 in the no IPT strategy group), the test was positive in 337 patients (IPT 164, no IPT 173), negative in 597 (IPT 306, no IPT 291), and indeterminate in 33 (IPT 12, no IPT 21). In patients with baseline CD4 counts of less than 500 cells per μL, 269 (35%) patients had positive tests, 480 (62%) had negative tests, and 27 (3%) had indeterminate tests versus 68 (36%) who had positive tests, 117 (61%) who had negative tests, and six (3%) who had indeterminate tests, in patients with baseline CD4 counts of 500 cells per μL or higher (p=0.95). In patients aged 50 years or older, 30 (35%) patients had positive tests, 50 (58%) had negative tests, and six (7%) had indeterminate tests versus 307 (35%) who had positive tests, 547 (62%) who had negative tests, and 27 (3%) who had indeterminate tests in those younger than 50 years (p=0.16).

The 6-year probability of death was 3.1% (95% CI 1.3–7.3) in the IPT strategy group and 5.2% (2.6–10.4) in the no IPT strategy group in patients with positive baseline QTF-GIT test (figure 4A); and 5.2% (3.2–8.3) in the IPT strategy and 8.5% (5.7–12.4) in the no IPT strategy group in those with negative QTF-GIT test (figure 4B).

There was no statistical interaction between the result of the QTF-GIT test at baseline and the IPT strategy with regard to mortality (p_{interaction}=0.96). When stratifying the analysis by baseline QTF-GIT test results, the adjusted HR of death for IPT compared with no IPT was 0.61 (95% CI 0.20–1.86) in patients with positive QTF-GIT and 0.63 (0.33–1.18) in those with negative or indeterminate QTF-GIT.

Discussion

Our findings from the long-term follow-up of the Temprano trial showed that IPT led to a 37% reduction in mortality, which accounted for an absolute reduction of –2.79% in the probability of death 6 years after randomisation. To our knowledge, this is the first evidence

	N	Death				Death or loss to follow-up			
		n	Rate (per 100 person-years)	aHR (95% CI)	p value	n	Rate (per 100 person-years)	aHR (95% CI)	p value
IPT strategy									
No IPT	1026	52	1.12	162	3.49
IPT	1030	34	0.71	0.63 (0.41–0.97)	0.04	131	2.75	0.78 (0.62–0.98)	0.03
ART strategy									
Deferred ART	1023	49	1.05	165	3.54
Immediate ART	1033	37	0.78	0.74 (0.48–1.13)	0.17	128	2.70	0.76 (0.60–0.95)	0.02

Hazard ratios were adjusted for study centre and for the other strategy. aHR=adjusted hazard ratio. IPT=isoniazid preventive therapy. ART=antiretroviral therapy.

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

from a randomised trial showing that IPT decreases mortality in HIV-infected adults with high CD4 cell counts and in the ART era. The only previous randomised trial⁹ that showed a mortality reduction with IPT was done in Haiti in the late 1980s, which was in the pre-ART era and done in patients whose CD4 cell counts were unknown.

We also found no statistical evidence for an interaction between IPT and ART with regard to mortality. IPT and ART had an additive effect, with the maximal benefit in patients who had both therapies, which suggests that receiving both treatments was a better option than receiving either therapy alone. In a placebo-controlled trial¹⁰ done in South Africa in HIV-infected adults receiving ART, who had a median of 216 CD4 cells per μL at baseline, and were followed up for a mean of 2.5 years, IPT decreased the risk of active tuberculosis by 37%. Our finding that IPT decreases mortality independently of CD4 cell count in HIV-infected adults who had a median baseline CD4 count of 465 cells per μL and followed up for a mean of 4.6 years adds to evidence that IPT should be given in patients on ART who have any CD4 cell count.

Apart from these primary conclusions, our data also shed light on two important issues: the durability of IPT's beneficial effect and the effect of IPT in patients with documented latent tuberculosis infection compared with other patients.

In the 1990s, randomised controlled trials of IPT in patients who had never had ART reached contrasting conclusions on the sustainability of the effect of IPT. These findings led to the question of whether continuous IPT was needed to ensure long-term protection in settings with a high incidence of tuberculosis.^{7–9,15,16} One randomised controlled trial¹⁷ in Botswana concluded that 36 months of IPT was more effective than 6 months, whereas the other trial²² in South Africa concluded that continuous IPT taken for a mean duration of 3.9 years was not superior to 6 months of treatment. However, the findings from the trial in South Africa did show benefit of continuous IPT in the per-protocol analysis. Both of these trials therefore support continued protection while patients are on IPT.

In our study, the follow-up time was substantially longer than that in the previous placebo controlled trials of

IPT,^{7–10,15,16} and the benefits of 6 months of IPT appeared to be sustainable up to 6 years after the intervention, as shown by the Kaplan-Meier probabilities at 6 years and the absence of interaction between IPT and time with regard to mortality. These findings are consistent with those of a study²³ in Brazil, which showed long-term durability of IPT in a setting where ART is widely available. These study findings support the hypothesis that 6 months of IPT and ART could improve each other's efficacy through complementary mechanisms; while the IPT can cure latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and prevent new infections during the course of the treatment, ART leads to immune recovery that decreases the risk of both new tuberculosis infection and tuberculosis reactivation in the longer term.²⁴ That said, when interpreting the efficacy over time of a 6-month course of IPT versus IPT of longer duration, it is important to note the background risk of infection in the area. The incidence of tuberculosis in South Africa, Botswana, and Côte d'Ivoire was last reported in 2014 as 834 per 100 000 people, 356 per 100 000 people, and 159 per 100 000 people, respectively.²⁵

Previous randomised controlled trials^{7–9,15,16,20} of IPT in patients who were not on ART suggested that the efficacy of IPT was higher in patients with a positive TST. A 2010 meta-analysis²⁰ suggested that IPT significantly decreases the risk of active tuberculosis and the risk of death in TST-positive, but not TST-negative, HIV-infected people. In the trial¹⁰ of IPT on ART in South Africa, however, subgroup analysis stratified by TST or interferon gamma release assay (IGRA) results showed that the protective effect of IPT against tuberculosis was statistically significant in patients with a negative TST or a negative IGRA and not significant in those with a positive TST or a positive IGRA. Importantly, the HRs of tuberculosis in patients receiving IPT versus those receiving placebo were similar in subgroups of patients with positive or negative IGRA results. The fact that one was significant and the other not was probably because the study was not powered for this ancillary analysis. Our own findings were consistent with this; we also found similar HRs of death in the IPT versus no IPT strategies in subgroup analyses of patients with positive or negative QT-F-GIT results. The shape of the mortality curves in

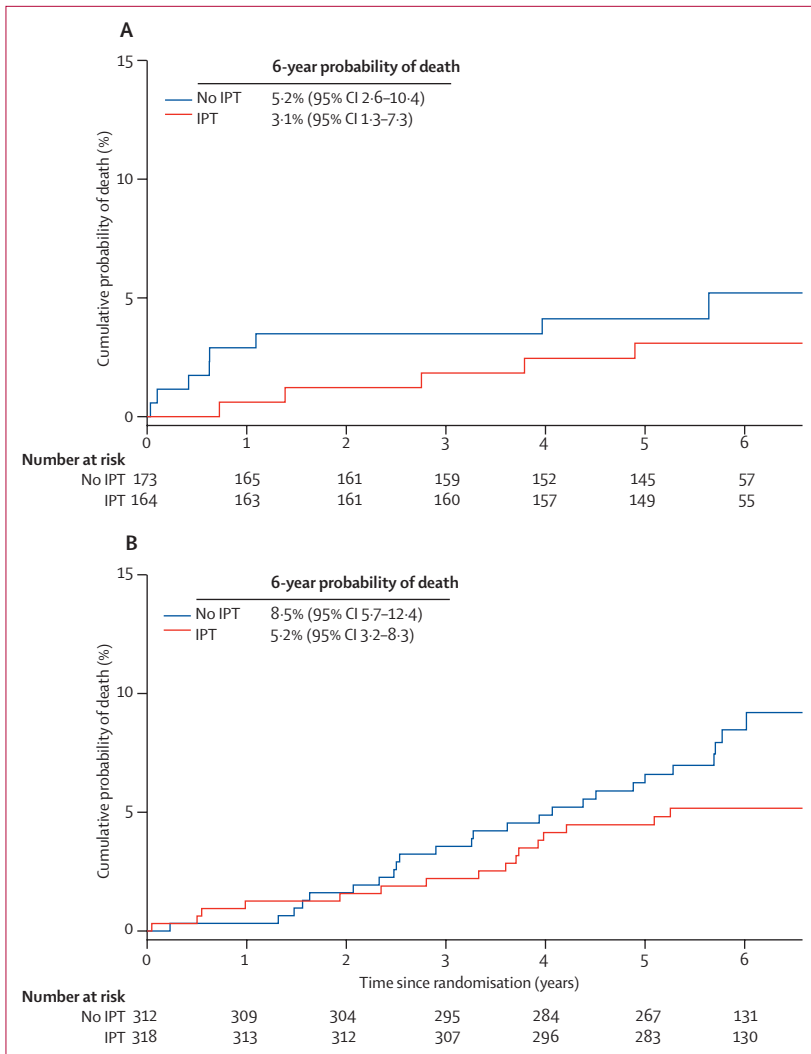


Figure 4: Kaplan-Meier curves of probability of death in patients with a QuantiFERON-TB Gold In-Tube test result (A) Positive test (n=337). (B) Negative test (n=630). IPT=isoniazid preventive therapy.

both subgroups in our study suggests that the efficacy of IPT was maximal during the early follow-up in patients with positive QTF-GIT test, and during the late follow-up in those with negative QTF-GIT test. Finally, in our study, overall mortality rates appeared to be lower in patients who had a positive QTF-GIT test than in those with a negative test, despite similar distributions of CD4 cell count categories at baseline. This finding suggests that the test might be a measure of immune competence with possible prognostic value, a hypothesis that should be explored further.

Our study has several limitations. First, although we reported severe morbidity events at 30 months in the Temprano study,¹² we did not report long-term morbidity data in this report of the long-term follow-up. During the Temprano trial phase, the event documentation committee used standardised criteria to validate and

classify all severe morbidity events. These criteria were a combination of clinical definitions and laboratory and radiological test results. Some clinical definitions included evolution under standardised care and treatment.¹² During the post-trial phase, participants had to pay for tests other than routine ART monitoring tests, and for care and treatment other than ART. Therefore, we did not document morbidity events during the post-trial phase, and focused efforts on recording mortality. 18 papers previously reported the results of primary IPT trials.^{7-10,12,15-18,22,26-33} All studies had all-cause mortality as a primary or secondary outcome, and none chose tuberculosis mortality. Causes of death were reported in only four papers. In these four papers, death of unknown cause was frequent.^{10,17,30,31} All-cause mortality is a better primary outcome than tuberculosis mortality for an IPT trial. Even if it were feasible to document all causes of death, an intervention that would decrease disease-specific mortality, but that did not decrease all-cause mortality, would not have the same public health impact as one that decreases all-cause mortality. Furthermore, all-cause mortality is much less subject to misclassification bias than disease-specific mortality. Finally, causes of mortality are very difficult to document in HIV trials done in low-resource settings because many patients die at home. Even for individuals who die in hospital settings, fewer facilities are available to document morbidity compared with hospital settings in high-resource countries. Therefore, the causes of death that we report must be considered with caution.

Second, open-label trials are more susceptible to bias than blinded trials because knowledge of treatment allocation can affect post-randomised treatment decisions and reporting of outcomes. In our study, patients in the two strategy groups had similar rates of loss to follow-up, similar percentages of patients on ART over time, similar time spent on ART, and similar percentages of patients on co-trimoxazole over time. These patients also had similar CD4 cell counts and viral load distributions at the end of the Temprano trial phase, when they entered the post-trial phase. These findings suggest that there was no differential care management, although they do not prove it. Additionally, 10% of patients were lost to follow-up in both groups. Among these patients lost to follow-up, undocumented deaths could have been more frequent in patients randomly assigned IPT compared with those randomly assigned no IPT. Because undocumented death could only occur in patients lost to follow-up, and because the rates of loss to follow-up were similar between strategies and even slightly higher in the no IPT group, we do not believe that the risk of under-reported death rates in IPT compared with the no IPT group was high, but we cannot completely rule out this risk. In all cases, the evidence would have been stronger if we had used a placebo.

Third, tests for interaction reject the hypothesis of no interaction if there is strong evidence of an interaction.

Failure to reject does not prove that the effect of ART and IPT are independent. This fact is important in the interpretation of our results, and the reason for which it is more accurate to say that there was no evidence for an interaction between ART and IPT rather than that there was evidence for the effect of both interventions being completely independent.

In conclusion, in these African HIV-infected adults with high CD4 cell counts, 6 months of IPT led to a 37% decrease in mortality, independently of baseline CD4 cell count and with no significant evidence for an interaction between IPT and ART. 6 months of IPT should be proposed to all adults who start ART at any CD4 cell count and have no evidence of active tuberculosis in sub-Saharan Africa, regardless of IGRA or TST status.^{34,35}

Contributors

SPE and XA were co-chairs of the Temprano trial. ABad, RM, DG, TN'D-Y, RS, CD, SPE, and XA formulated the hypotheses and research questions. ABad, RM, CG, J-BN, JLC, GMK, EO, EM, AAnz, AM, JG, PG, CRa, BS, GN, LD, AY, SKam, SAm, A-BK, AKoua, EK, MD, DH, SAC, SKo, JS, AAni, FD, FK, MO, NM, OM, CB, NB, GB, MT, A-CK, GS, S-YY, SKar, AKouam, RA, ABak, SKD, KA, CD, SPE, and XA recruited and followed up patients and collected clinical data. MK, AE, T-d'AT, CRo, HA, TO, HM, and AI did biological tests and collected biological data. DG wrote the analysis plan and did the statistical analysis under the supervision of VJ, ABad, CD, SPE, and XA. ABad, ND, CD, SPE, and XA drafted the manuscript. All authors provided critical input into the draft manuscript.

Declaration of interests

XA reports grants from the French National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS) during the conduct of the study. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgments

This trial was supported by grants from the ANRS (grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253). We thank Brigitte Bazin, Géraldine Colin, Jean François Delfraissy, François Dabis, Thierry Menvielle, and Claire Rekecewicz from the ANRS; all patients who participated in this trial; the Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA, Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation, Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang, Hôpital Général Abobo Nord, Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan, Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil, Formation Sanitaire Urbaine Communautaire Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulaire, PACCI, Programme National de Lutte contre le SIDA de Côte d'Ivoire, Programme National de Lutte contre la tuberculose de Côte d'Ivoire, Nouvelle Pharmacie de Santé Publique de Côte d'Ivoire, Cost Effectiveness of Preventing AIDS Complications international team, RIP Plus, and INSERM 1219 teams for their invaluable contributions; Merck Sharp & Dohme, for the donation of Stocrin; Gilead Sciences, for the donation of Truvada for all participants in the study; the Nouvelle Pharmacie de Santé Publique of Côte d'Ivoire, for providing all others antiretroviral drugs; and the President's Emergency Plan for AIDS Relief for supporting the Nouvelle Pharmacie de Santé Publique of Côte d'Ivoire in antiretroviral drugs supply.

References

- WHO. Guidelines on intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained setting. 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf (accessed Aug 27, 2017).
- Gupta S, Granich R, Date A, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**: 1149–58.
- Getahun H, Granich R, Sculier D, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS* 2010; **24** (suppl 5): S57–65.
- Adams LV, Talbot EA, Odato K, Blunt H, Steingart KR. Interventions to improve delivery of isoniazid preventive therapy: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 281.
- Moolphate S, Lawpoolsri S, Pungrassami P, Sanguanwongse N, Yamada N, Kaewkungwal J. Barriers to and motivations for the implementation of a treatment programme for latent tuberculosis infection using isoniazid for people living with HIV, in upper northern Thailand. *Glob J Health Sci* 2013; **5**: 60–70.
- Lester R, Hamilton R, Charalambous S, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS* 2010; **24** (suppl 5): S45–48.
- Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; **337**: 801–08.
- Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; **12**: 2447–57.
- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; **342**: 268–72.
- Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; **384**: 682–90.
- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**: 281–90.
- Temprano ANRS Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; **373**: 808–22.
- Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; **373**: 795–807.
- Granich R, Gupta S, Suthar AB, et al. Antiretroviral therapy in prevention of HIV and TB: update on current research efforts. *Curr HIV Res* 2011; **9**: 446–69.
- Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; **15**: 2137–47.
- Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001; **15**: 215–22.
- Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **377**: 1588–98.
- Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in HIV-infected adults in Botswana: a post-trial observational analysis. *AIDS* 2015; **29**: 351–59.
- Kerkhoff AD, Kranzer K, Samandari T, et al. Systematic review of TST responses in people living with HIV in under-resourced settings: implications for isoniazid preventive therapy. *PLoS One* 2012; **7**: e49928.
- Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **1**: CD000171.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011; **8**: e1000391.
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011; **365**: 11–20.
- Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRIO) study. *Clin Infect Dis* 2015; **60**: 639–45.
- Sumner T, Houben RM, Rangaka MX, et al. Post-treatment effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS* 2016; **30**: 1279–86.
- WHO. Global tuberculosis report 2016. 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed Aug 7, 2017).

- 26 Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; **351**: 786–92.
- 27 Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 315–20.
- 28 Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; **11**: 875–82.
- 29 Mohammed A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Randomised controlled trial of isoniazid preventive therapy in South African adults with advanced HIV disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; **11**: 1114–20.
- 30 Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2012; **7**: e47400.
- 31 Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, et al. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**: 1198–209.
- 32 Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **28**: 305–07.
- 33 Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005; **293**: 2719–25.
- 34 Charalambous S, Grant AD, Innes C, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010; **24** (suppl 5): S5–13.
- 35 Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009; **23**: 631–36.

4 Revue critique des essais d'IPT

4.1 Méthodes

Nous avons décidé de faire une « analyse critique des résultats des essais publiés », plutôt qu'une « méta-analyse ».

L'analyse critique permet une approche à la fois quantitative et qualitative des données publiées, en mettant en lumière leur spécificité pour aider à en tirer une interprétation globale.

La méta-analyse consiste à analyser ensemble des résultats provenant souvent de contextes différents pour en tirer une conclusion globale avec plus de puissance, mais au prix d'une approche insuffisante (et parfois biaisée) des spécificités contextuelles.

Nous avons fait une première sélection d'articles sur Medline en utilisant les mots clés « tuberculosis », « prophylaxis », « HIV », et avons ensuite retenu les essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire ou secondaire chez les personnes infectées par le VIH ainsi que des méta-analyses incluant certains des essais retenus. Nous avons fait une lecture standardisée des articles rapportant les résultats principaux de ces essais puis ceux des articles rapportant les résultats de leur suivi prolongé, en recueillant, globalement et par groupes :

- Les caractéristiques des études (type, lieu, critères d'inclusion, nombre et caractéristiques de participants, régimes de chimioprophylaxie étudiés, présence de traitement antirétroviral combiné, durée de suivi, puissance statistique, et qualité) ;
- Les comparaisons entre les bras de randomisation concernant : le risque de tuberculose et le risque de décès globalement et par résultats de tests immunologiques cutanés ou d'activation lymphocytaire ; la tolérance et les résistances ;
- L'interaction de l'effet principal avec le temps, et avec le traitement antirétroviral (ARV).

4.2 Caractéristiques des essais

4.2.1 Chimioprophylaxie primaire

A ce jour, 17 essais randomisés ont évalué l'efficacité de la chimioprophylaxie antituberculeuse primaire chez les personnes infectées par le VIH.[80,140,141,164,165,170–181] Ces essais ont inclus en tout 19326 participants.

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 3 en page 64.

Parmi ces 17 essais :

- Onze (incluant 12288 participants) étaient ce que nous appellerons des « essais d'efficacité », puisqu'ils comparaient la chimioprophylaxie à un placebo (N=7) ou à l'absence de médicament (N=4).[80,140,141,165,170–173,175,176,181]
 - Les régimes de chimioprophylaxie étudiés étaient 3, 6 ou 12 mois d'isoniazide, trois mois d'isoniazide plus rifampicine, trois mois de rifampicine plus pyrazinamide, et trois mois d'isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide.

- Parmi ces onze essais, trois ont publié des résultats de suivis prolongés après leurs résultats principaux. Par ailleurs, quatre méta-analyses ont poolé secondairement le résultats d'une partie de ces essais.[165,182–184]
- Huit de ces onze « essais d'efficacité » ont eu lieu en Afrique, deux en Haïti et un aux USA. Tous les essais africains se sont déroulés dans des pays d'Afrique anglophone sauf un qui a lieu en Côte d'Ivoire, pays francophone de l'Afrique de l'Ouest. Ces pays avaient (et ont toujours) des contextes différents de risque de tuberculose. La Figure 3A en page 67 montre l'incidence de tuberculose au milieu de la période de réalisation des « essais d'efficacité », et la Figure 4 en page 68 montre évolution de l'incidence de tuberculose maladie entre 2000 et 2015 dans les pays qui ont participé à des « essais d'efficacité ». Comme on le voit, l'incidence y varie d'un facteur 260, allant en 2015 de 3,2 pour 100 000 habitants aux Etats Unis à 834 pour 100 000 habitants en Afrique du Sud.[154]

Sur les 11 « essais d'efficacité » :

- Sept ne comportaient aucune sélection basée sur l'IDR à l'inclusion.[80,140,165,171,173,176,181] Un essai n'incluait que des personnes avec IDR positive ou une anergie au test cutané,[141] un autre, que des personnes avec une anergie au test cutané [170] et les deux derniers, que des personnes avec IDR négatives. Dans tous les essais, le seuil d'induration utilisé pour séparer IDR positive et négative était à 5 mm.[185]
 - Deux ont inclus des personnes avec une moyenne ou médiane de CD4 à l'inclusion supérieure à 350 /mm³[80,176]. Dans les autres, cinq ont inclus des personnes avec une moyenne ou médiane de CD4 à l'inclusion inférieure à 350 /mm³[170–173,181], et quatre (réalisés dans les années 1990) ne comportaient pas de mesure de CD4.[140,141,165,175]
 - Trois (les trois derniers) ont été réalisés à l'ère des traitements ARV[80,173,181], et tout ou partie des participants y ont reçu un traitement antirétroviral efficace à un moment ou un autre du suivi. Dans sept essais, les participants n'ont reçu aucun traitement ARV, et dans le dernier (réalisé aux USA au début des années 1990) ils ont reçu une monothérapie ARV. [140,141,165,170–172,175,176]
- Six (incluant 7038 participants) étaient ce que nous appellerons des « essais de comparaisons de régimes », puisqu'ils comparaient au moins deux régimes entre eux mais ne comportaient pas de bras avec absence de chimioprophylaxie.[164,174,177–180]
- Ces six « essais de comparaisons de régimes » ont eu lieu dans 13 pays en Afrique (Malawi, Afrique du Sud, Botswana, Kenya, Zambie, Zimbabwe, Ouganda), en Amérique ou aux Caraïbes (Haïti, USA, Mexico, Pérou, Brésil) et en Asie (Inde). La Figure 3B en page 67 montre l'incidence de tuberculose au milieu de la période de réalisation des « essais de comparaison de régimes » dans ces pays.

- Les régimes utilisés étaient l'isoniazide en durée fixe (6 ou 12 mois) ou l'isoniazide associée à l'ethambutol (6 mois) contre : deux mois de rifampicine plus pyrazinamide [164,174,179], trois mois d'isoniazide plus rifapentine, trois mois d'isoniazide plus rifampicine, 36 mois d'isoniazide ou de l'isoniazide en monothérapie continue pendant toute la durée de l'essai [177,178] ou un traitement un traitement curatif à base de deux mois de rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide, suivis de quatre mois de rifampicine plus isoniazide.[180]

Sur les six essais :

- Trois ne comportaient aucune sélection basée sur l'IDR à l'inclusion. Les trois autres n'incluaient que des personnes avec IDR positive.[177,179,180]
- Deux incluaient des personnes avec une moyenne ou médiane de CD4 à l'inclusion supérieure à 350 /mm³[174,178], et trois avec une moyenne ou médiane de CD4 à l'inclusion inférieure à 350 /mm³. [177,179,180] Dans le dernier, le chiffre de CD4 est reporté en pourcentage et la moyenne à l'inclusion est de 22%.[164]
- Tout ou partie des participants y ont reçu un traitement antirétroviral à un moment ou un autre du suivi dans quatre des six essais[178–180,183].

4.2.2 Chimio prophylaxie secondaire

Trois essais randomisés ont évalué l'efficacité de la chimio prophylaxie antituberculeuse secondaire chez des personnes infectées par le VIH.[186–188]

Une méta analyses a poolé les résultats de ces essais.[189]

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 4 en page 66.

Les régimes de traitement étaient 12 mois ou 24 mois d'isoniazide contre rien,[187,188] et 6 mois de rifampicine plus isoniazide contre placebo.[186]

Tous les essais de chimio prophylaxie secondaire ont eu lieu avant l'ère des ARV.

Chez les patients infectés par le VIH inclus dans ces essais, la moyenne de lymphocytes CD4 était de 329/mm³ dans l'étude de Perriens,[186] et la médiane de lymphocytes CD4, de 316/mm³ dans l'étude de Fitzgerald.[188] La valeur des CD4 n'a pas été précisée dans l'étude de Haller.[187]

Tableau 3 : Caractéristiques des 17 essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

Référence	Lieu	Régimes	ARVc	CD4 initiaux	N	Durée de Suivi (années)	Population	Autres Prophaxies	Suivi prolongé Oui/Non	Durée (années)
Essais d'efficacité										
Pape, Lancet 1993	Haïti	12H vs. vitB6	Non	Inconnu	118	2,8	Tous	Non	Non	-
Gordin , N Eng J Med 1997	USA	6H vs. placebo	Non	240	517	2,7	AN	Non	Non	-
Whalen, N Eng J Med 1997	Ouganda	6H, 3RH, 3RHZ, vs. placebo	Non	Inconnu	2736	1,2	IDR+ ou AN	Non	Oui ⁽¹⁾	1,9
Hawken, AIDS 1997	Kenya	6H vs. placebo	Non	333	684	1,7	Tous	Non	Non	-
Mwinga, AIDS 1998	Zambie	6H, 3RZ vs. placebo	Non	Inconnu	1053	1,6	Tous	Non	Oui ⁽²⁾	3,0
Fitzgerald, JAIDS 2001	Haïti	12H vs. placebo	Non	Inconnu	237	2,4	IDR -	Non	Non	
Grant, JAMA 2005	Afrique du Sud	6H vs. rien*	Non	371	1655	1,8	Tous	CTX +	Non	
Mohammed, IJTLD 2007	Afrique du Sud	12H vs. placebo	Non	108	98	1,0	IDR -	Non	Non	-
Rangaka, Lancet 2014	Afrique du Sud	12H vs. placebo	Oui	216	1329	2,7	Tous	Non	Non	-
Danel, N Eng J Med 2015	Côte d'Ivoire	6H vs. rien	Oui	464	2056	2,4	Tous	CTX ++	Oui ⁽³⁾	4,6
Hakim, N Eng J Med 2017	4 pays ⁽⁴⁾	3H ⁽⁵⁾ vs. rien	Oui	37	1805	1,0	Tous	CTX, Fluco	Non	-
Essais de comparaison de régimes										
Halsey, Lancet 1998	Haïti	6H vs. 2RZ	Non	22%	750	2,5	IDR +	Non	Non	-
Gordin , JAMA 2000	USA, Mexico, Haïti	12H vs. 2RZ	Non	440	1583	3,1	IDR +	Non	Non	-
Samandari, Lancet 2011	Botswana	6H vs 36H.	Oui	297	1995	2,7	Tous	CTX	Oui ⁽⁶⁾	4,9
Martinson, N Eng J Med 2011	Afrique du Sud	6H vs. H-p ⁽⁷⁾ , 3RH, 3 RPTH	Oui	484	1148	3,7	IDR +	Non	Non	-
Swaminathan, Plos One 2012	Inde	6EH vs. 36H	Oui	<350	712	2,6	Tous	Non	Non	-
Hosseinipour, Lancet 2016	10 pays ⁽⁸⁾	6H vs. 2HRZE/4RH ⁽⁹⁾	Oui	18	850	2,0	Tous	Non	Non	-

Notes pour le tableau 3

Essai d'efficacité: essais comparant une chimioprophylaxie antituberculeuse primaire à l'absence de chimioprophylaxie antituberculeuse

Essais de comparaison de régimes : essais comparant plusieurs régimes de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire et ne comportant pas de bras sans chimioprophylaxie antituberculeuse

Prophxies : prophylaxies ; AN : anergie ; H : isoniazide; R : rifampicine; RPT : rifapentine ; E : ethambutol ; Z : pyrazinamide.

CTX : cotrimoxazole

IDR : intradermo-réaction à la tuberculine

ARVc : traitement antirétroviral combiné (dans l'essai de Gordin 1997 qui s'est déroulé avant l'ère des trithérapies, les participants ont reçu un traitement ARV non combiné) concomitant à la chimioprophylaxie antituberculeuse.

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai, à l'exception de l'étude de Halsey où le chiffre de CD4 est indiqué en pourcentage.

N : nombre de participants.

Pour les CD4 et la durée de suivi, moyenne (en caractères normaux noirs) ou **médiane** (en caractères bleus).

* Dans cet essai tous les participants recevaient l'IPT, mais ils étaient randomisés pour débiter l'IPT à une date donnée. Les dates de début étaient étalées dans le temps. La comparaison se faisait ensuite entre période pré-IPT et période IPT et post-IPT

† en dessous de 200 CD4/mm³ (asymptomatiques) ou 250 CD4/mm³ (symptomatiques)

†† en dessous de 500 CD4/mm³

⁽¹⁾ Johnson, *AIDS* 2001

⁽²⁾ Quigley, *AIDS* 2001

⁽³⁾ Badje, *Lancet Glob Health* 2017

⁽⁴⁾ Ouganda, Zimbabwe, Malawi, Kenya

⁽⁵⁾ dans le cadre d'une "prophylaxie élargie" ("enhanced prophylaxis") comprenant : 12 semaines de isoniazide-pyridoxine (coformulé avec cotrimoxazole dans un comprimé unique), 12 semaines de fluconazole, 5 jours d'azithromycine, et une dose unique d'albendazole

⁽⁶⁾ Samandari, *AIDS* 2015

⁽⁷⁾ H-p : H-prolongé ; les patients ont reçu 300 mg/ d'INH pendant toute la durée de l'essai (≤ 6 ans)

⁽⁸⁾ Malawi, Afrique du Sud, Haiti, Kenya, Zambie, Inde, Brésil, Zimbabwe, Pérou, et Ouganda

⁽⁹⁾ Les patients inclus dans ce groupe recevaient une combinaison fixe de rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide (posologie adaptée au poids) pendant 8 semaines, suivie d'une combinaison fixe de rifampicine plus isoniazide pendant 16 semaines. Ce traitement curatif empirique débutait 7 jours après la mise en route d'un traitement ARV.

Tableau 4 : Caractéristiques des 3 essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse secondaire

	Lieu	Régimes	ARV	CD4 initiaux	N	Durée de suivi (années)	Autres Prophxies
Fitzgerald, <i>Lancet</i> 2000	Haïti	12H vs. placebo	Non	330	233 ⁽¹⁾	2,1	Non
Perriens, <i>N Eng J Med</i> 1995	Zaïre	6RH vs. placebo	Non	317	361	2,0	Non
Haller, <i>Chemotherapy</i> 1999	Côte d'Ivoire	24H vs. rien	Non	Inconnu	263	1,3	SP

Notes pour le Tableau 4

Prophxies : prophylaxies ;

H: isoniazide; R: rifampicine ; _SP : Sulfadoxine-Pyrimethamine

⁽¹⁾ dont 142 infectés par le VIH et 91 non infectés par le VIH

Pour les CD4 et la durée de suivi, moyenne (en caractères normaux noirs) ou médiane (en caractères bleus).

Figure 3. Incidence de la tuberculose maladie pour 100 000 habitants à l'époque de réalisation des essais (essais d'efficacité)

Incidence de la tuberculose maladie pour 100 000 habitants à l'époque de réalisation des essais (essais d'efficacité) Figure 3-A : Essais d'efficacité

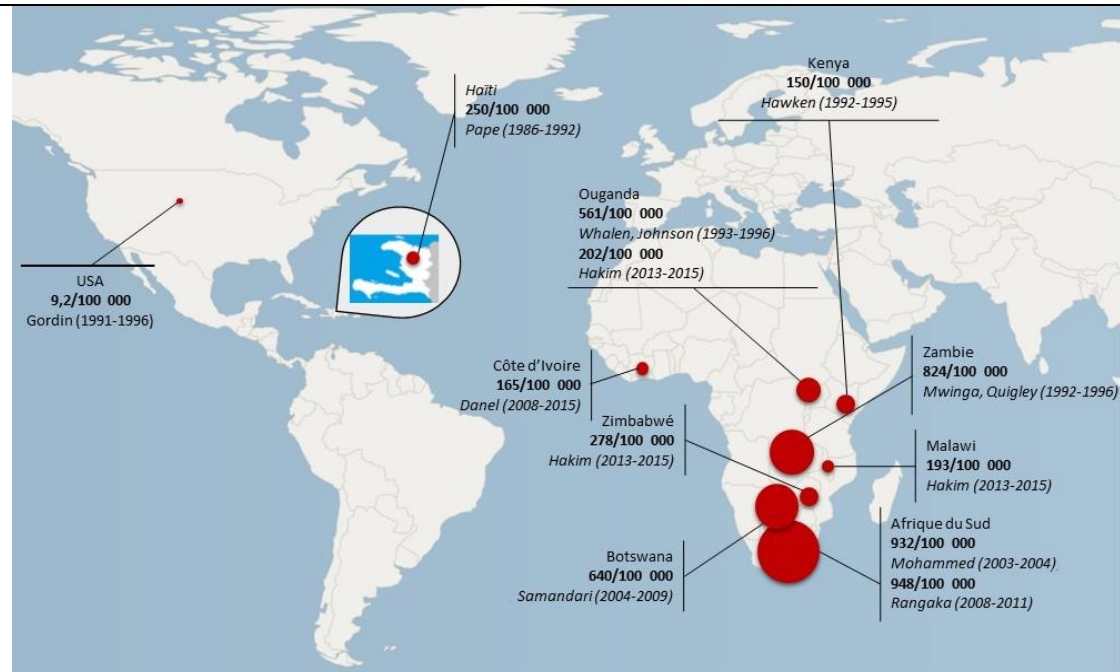
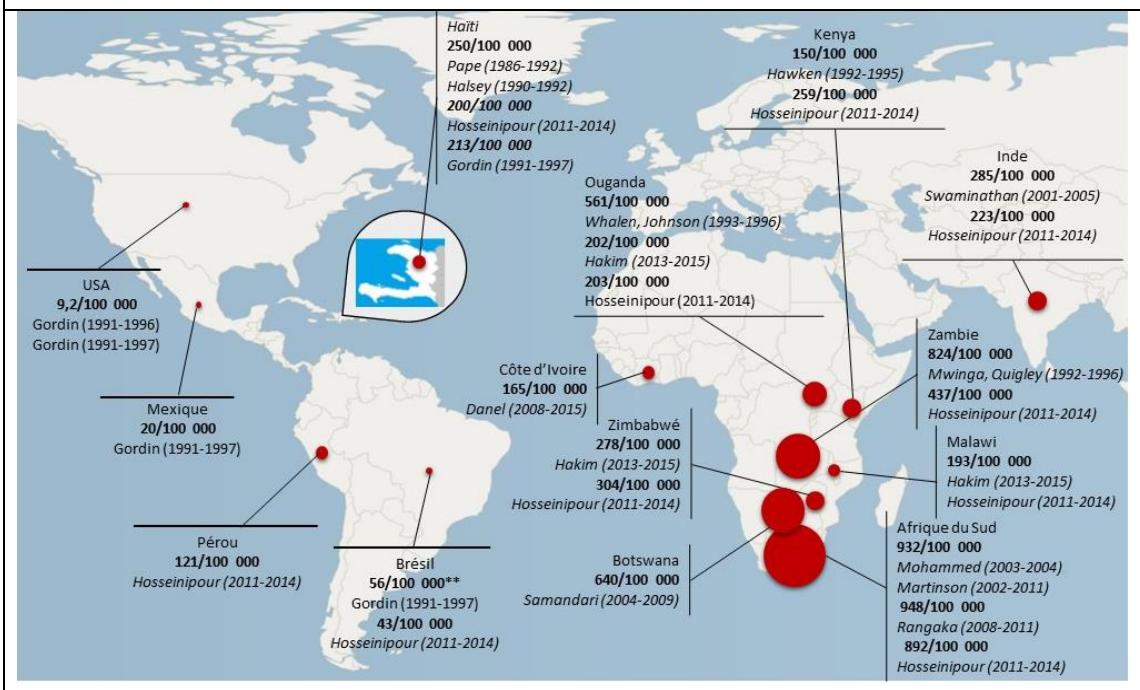


Figure 3-B : Essais d'efficacité et de comparaison de régimes

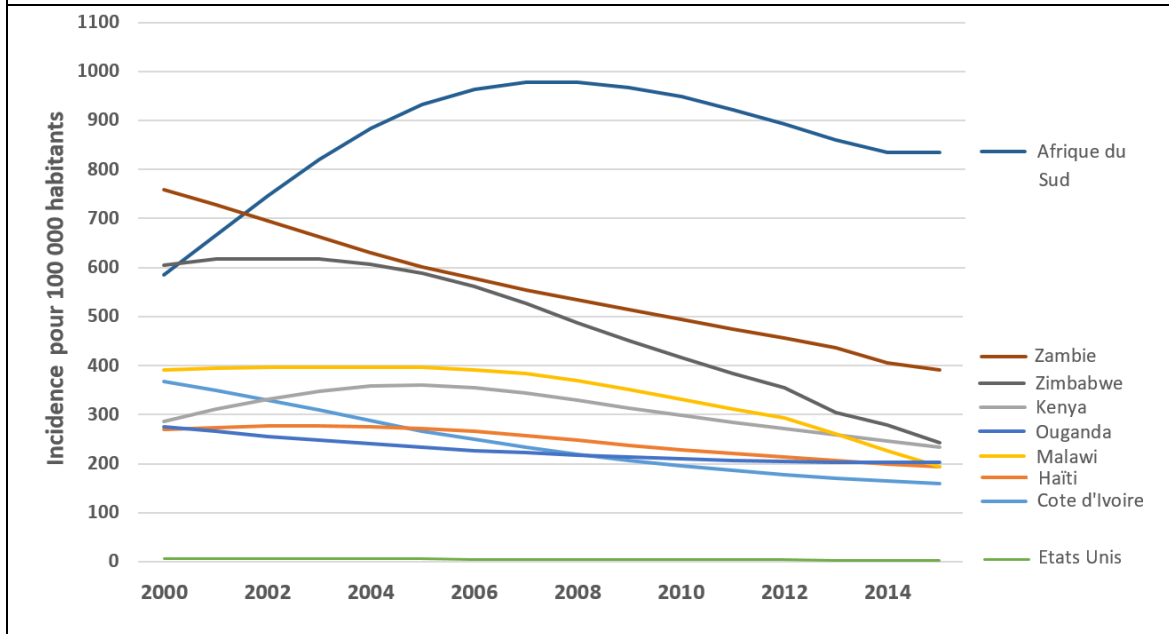


Notes pour la Figure 3

Les données proviennent de la base de données de l'Observatoire mondial de la santé de l'OMS.[154] Les points rouges traduisent l'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants) au cours de l'année médiane de la période de l'essai. Pour les pays où se sont déroulés plus d'un essai, le point rouge

représente la médiane des incidences des années médianes des périodes de déroulement des différents essais.

Figure 4 : Evolution de l'incidence de tuberculose maladie pour 100 000 habitants entre 2000 et 2015 dans les pays où ont eu lieu les essais d'efficacité de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire



Notes pour la Figure 4

Les données proviennent du rapport de lutte contre la tuberculose dans le monde de l'OMS via le site internet de la Banque mondiale.[190]

4.3 Efficacité

4.3.1 Réduction de la tuberculose

4.3.1.1 Population générale

Lorsqu'on s'intéresse à la population générale, c'est-à-dire non sélectionnée sur la base de résultats de tests tuberculiques (Tableau 5 page 76), on constate que :

- Tous les essais d'efficacité sauf un [171] ont retrouvé une réduction significative de 32% à 71% du risque de tuberculose par l'INH 6 à 12 mois, comparé à un placebo ou à l'absence de chimioprophylaxie. Dans l'essai de Mwinga, le résultat était statistiquement limite, mais devenait significatif dans le suivi prolongé [165,191]. Les quatre méta-analyses réalisées sur une partie de ces essais ont conclu que la prophylaxie par INH réduisait significativement le risque de tuberculose de 33%, 35%, 42% et 43% par rapport à la prise d'un placebo ou à l'absence de chimioprophylaxie.[22-24,192]
- Un seul essai, celui de Hawken, se distingue des autres et ne retrouve aucune différence ni aucune tendance à la différence, pour des raisons qui ne paraissent pas liées à un manque de puissance, et pourraient être dues à la qualité de l'essai. Dans un essai dont le suivi moyen était de 1,7 ans, 30% des participants n'avaient pas été vus dans les 6 derniers mois à la fin de l'essai, avec une différence entre les bras isoniazide (32%) et placebo (27%).[171]

4.3.1.2 Population avec IDR positive ou négative

Lorsqu'on s'intéresse spécifiquement à la population des personnes ayant une IDR positive (induration ≥ 5 mm) ou négative (induration < 5 mm) ou une anergie tuberculique (Tableau 6 page 78), il faut être prudent :

- Seul un essai (Whalen), doté d'une puissance convenable, a ciblé spécifiquement la population des personnes ayant une IDR positive. Le même essai a également ciblé les personnes avec anergie tuberculique.[141]
- Les trois essais qui ont ciblé spécifiquement les personnes avec IDR négative avaient une puissance faible, soit en raison d'un effectif faible (Mohamed, Fitzgerald)[172,175], soit en raison d'un contexte d'incidence de tuberculose faible (Gordin).[170]
- Les autres analyses par résultat d'IDR proviennent de stratifications dans les essais qui ciblaient la population générale, et cette stratification aboutit à des effectifs et une puissance parfois faibles et à une population parfois sélectionnée parce que les tests ne sont disponibles que pour une partie des personnes incluses.[140,165,171,173]

Une fois ces réserves admises, les résultats compilés dans le Tableau 6 (page 78) semblent suggérer les points suivant :

- **Chez les patients ayant une IDR positive**, le risque de tuberculose est significativement diminué de 33% à 83% par l'IPT dans tous les essais, à l'exception de celui de Hawken discuté plus haut, et de celui de Rangaka que nous discuterons plus bas. Les méta-analyses réalisées sur une partie de ces essais ont conclu que la prophylaxie par INH réduisait significativement le risque de tuberculose de 52%, 60%, 62% et 68% par rapport à la prise d'un placebo ou à l'absence de chimioprophylaxie chez les personnes avec IDR+.[22-24,192] Dans le suivi prolongé de l'essai de Whalen, le hazard ratio de tuberculose passait de 0,33 (0,14-0,77) dans le suivi dans l'essai initial (avec un suivi moyen de 1,2 ans) à 0,67

(0,42-1,07) dans le suivi prolongé (avec un suivi moyen de 1,9 ans), suggérant une diminution de l'efficacité au cours du temps.[141,182] (voir paragraphe 4.3.3 page 71).

- **Chez les patients ayant une IDR négative**, la différence de risque de tuberculose entre INH et placebo ou absence de prophylaxie n'était jamais statistiquement significative, à l'exception de l'essai de Rangaka que nous discuterons plus bas.[173] Dans les essais de Hawken (de qualité limitée), Fitzgerald et Mohamed (de qualité et de puissance limitées)[171,172,175], et dans l'essai de Mwinga, le HR de tuberculose est supérieur à 1. Dans les essais de Pape, Gordin, et Whalen, le HR est compris entre 0,56 et 0,61 mais le résultat n'est pas statistiquement significatif[140,141,170]. Ces résultats ne peuvent être interprétés comme démontrant l'absence d'efficacité de l'IPT chez les personnes avec IDR négative. Ils suggèrent cependant que l'efficacité de l'IPT est au minimum meilleure chez les personnes avec IDR positive que chez celles avec IDR négative.

4.3.1.3 Population avec tests d'activation lymphocytaire positif ou négatif

Deux essais présentent une stratification des résultats sur la base du résultat des tests d'activation lymphocytaires à l'inclusion. Celui de Rangaka (qui présente également les analyses stratifiées sur le résultat de l'IDR et a donc déjà été discuté ci-dessus)[173], et Temprano (Danel), dans lequel nous n'avons pas fait d'IDR et présentons donc uniquement les résultats de ces tests d'activation.[80]

Les deux essais sont réalisés chez des personnes en totalité (Rangaka) ou en majorité (Temprano) sous traitement ARV. Par contre, le chiffre de CD4 à l'inclusion est nettement plus élevé dans l'essai Temprano (464/mm³) que dans l'essai Rangaka (216/mm³). Dans l'essai Temprano, l'IPT dure 6 mois, contre 12 mois dans l'essai Rangaka. L'essai Temprano (Temprano) a plus de patients (N=2056) et plus de suivi (4635 patient-années) que celui de Rangaka (1329 participants, 3226 patient-années). Par contre, le premier se situe dans un contexte (Côte d'Ivoire) où le risque de ré-infection tuberculeuse est moins élevé que le second (Afrique du Sud).

Les résultats de ces analyses présentés dans les deux essais sont présentés dans le Tableau 7 en page 80. Ils sont à première vue surprenants :

- le risque de tuberculose est significativement diminué par l'IPT de 57% chez les personnes qui avaient un test positif dans l'essai Temprano et de 60% chez les personnes qui avaient un test négatif dans l'essai de Rangaka.
- le risque de tuberculose est également diminué par l'IPT de 42% chez les personnes qui avaient un test négatif dans l'essai Temprano et de 34% chez les personnes qui avaient un test positif dans l'essai de Rangaka, mais ces diminutions ne sont pas statistiquement significatives.

Dans les deux essais, l'incidence de tuberculose est globalement plus faible chez les personnes ayant un test négatif à l'inclusion que chez celles ayant un test positif.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution, mais ils se renforcent mutuellement pour suggérer que les particularités de l'efficacité de l'IPT en fonction des résultats de l'IDR ou des tests d'activation lymphocytaires ont changé entre ce qu'on constatait avant l'ère des ARV et ce qu'on constate sous ARV.

4.3.2 Réduction de la mortalité

L'efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité est présentée dans le Tableau 8 en page 82 pour la population générale, le Tableau 9 en page 84 pour les populations avec IDR positive et négatives, et le Tableau 7 en page 80 pour les populations avec test d'activation positif et négatif.

On y constate que :

- Avant l'ère des ARV, il n'y a aucun signe de tendance à une réduction de la mortalité, ni dans la population générale, ni dans les groupes de personnes avec IDR positive ou négative ;
- Dans les essais sous ARV, les résultats tendent à montrer une réduction de la mortalité par l'IPT.
 - Dans l'essai de Rangaka, la réduction de la mortalité n'est pas significative dans la population générale (HR 0,72, IC95% 0,34-1,34), ni dans celle avec IDR positive (HR 0,86 ; IC95% 0,37-2,00) mais elle est significative chez les personnes avec IDR négative (HR 0,43 ; IC95% 0,21-0,86). Les résultats de mortalité selon les résultats du test IGRA ne sont pas présentés
 - Dans l'essai Temprano, la réduction de la mortalité n'est pas significative dans la population générale pendant les 30 premiers mois (HR 0,72, IC95% 0,34-1,34)(Danel), mais elle devient significative au cours du suivi prolongé (HR 0,63 ; IC95% 0,41-0,97)
 - Dans l'essai de Hakim (où l'intervention combinée contient l'IPT mais également d'autres mesures), la réduction de la mortalité est significative (0,76 ; IC95% 0,58-0,99)

4.3.3 Maintien du bénéfice au cours du temps

Parmi les résultats des essais d'efficacité réalisés avant l'ère des traitements ARV, certains ont fait craindre que l'effet bénéfique observé sur la réduction de tuberculose ne s'estompe au cours du temps.[191]

Il peut y avoir une certaine confusion à ce sujet, qui mélange deux notions :

- La notion « d'interaction » entre l'intervention et le temps ;
- La notion de perte à long terme d'un bénéfice obtenu à court terme.

En cas d'interaction avec le temps, l'effet de l'intervention dépend de la période temporelle. L'interprétation des résultats des tests statistiques d'interaction est la même que pour beaucoup d'autres tests : ils permettent de rejeter l'hypothèse nulle (et donc d'établir l'interaction) s'ils sont statistiquement significatifs, mais ne permettent pas d'écartier formellement le fait que l'effet varie avec le temps s'ils ne le sont pas. Un manque de puissance peut faire en sorte qu'une interaction qui existe réellement ne soit pas mise en évidence.

Même quand elle est statistiquement significative, la présence d'une interaction avec le temps n'implique pas forcément qu'un effet observé à court terme soit annulé à long terme. Pour cela, il faut non seulement qu'il y ait une interaction mais que l'effet de l'intervention s'inverse avec le temps au point que les courbes de probabilité se rejoignent (voire se croisent).

De toutes les analyses réalisées dans les essais d'efficacité, une seule a mis en évidence une interaction statistiquement significative entre l'effet de l'IPT et le temps : c'est celle du suivi prolongé de Mwinga en Zambie, publiée dans l'article de Quigley, *AIDS* 2001.[165,191] Dans cette analyse, le p du test d'interaction avec le temps est égal à 0,045, et le hazard ratio de tuberculose est de 0,33 (0,12±0,91) avant 1,5 ans, 0,78 (0,32±1,87) entre 1,5 et 2,5 ans, et 1,07 (0,52±2,23) au-delà de 2,5 ans (Figure 5A). Cependant, sur les courbes de Kaplan Meier, la probabilité cumulée de développer une tuberculose dans le bras INH semble rester inférieure à celle du bras placebo jusqu'à 6 ans de suivi (Figure 5B).

Figure 5. Effet de l'IPT par 6 mois d'isoniazide en Zambie : interaction avec le temps (extrait de Quigley, *AIDS* 2001)

Table 4. Rate ratios for tuberculosis and mortality stratified by follow-up time.

Event	Rate ratios (95% CI) at follow-up (years)			P value
	< 1.5	1.5-2.5	> 2.5	
Tuberculosis in all subjects				
Placebo	1	1	1	
H	0.33 (0.12-0.91)	0.78 (0.32-1.87)	1.07 (0.52-2.23)	0.045
RZ	0.46 (0.19-1.14)	0.72 (0.29-1.79)	1.39 (0.69-2.79)	0.031
HRZ	0.40 (0.19-0.85)	0.75 (0.35-1.60)	1.22 (0.65-2.29)	0.011
RZ versus H	1.43 (0.45-4.50)	0.93 (0.36-2.41)	1.30 (0.65-2.58)	0.72
Tuberculosis in 161 subjects with a positive TST				
Placebo	1	1	1	
H	0.16 (0.04-0.71)	0.86 (0.26-2.82)	1.23 (0.49-3.12)	0.020
RZ	0.31 (0.10-0.97)	0.17 (0.02-1.42)	1.15 (0.47-2.84)	0.053
HRZ	0.24 (0.09-0.62)	0.51 (0.17-1.59)	1.19 (0.54-2.63)	0.009
Tuberculosis in 740 subjects with lymphocyte at month 0 of $\leq 1.5 \times 10^9/l$				
Placebo	1	1	1	
H	0.31 (0.10-0.96)	0.71 (0.29-1.77)	1.00 (0.46-2.16)	0.043
RZ	0.54 (0.22-1.35)	0.64 (0.25-1.64)	1.20 (0.57-2.52)	0.078
HRZ	0.43 (0.19-0.95)	0.67 (0.31-1.47)	1.10 (0.57-2.12)	0.018
Mortality in all subjects				
Placebo	1	1	1	
H	1.18 (0.74-1.89)	0.91 (0.49-1.66)	0.77 (0.47-1.27)	0.22
RZ	1.31 (0.83-2.09)	1.25 (0.71-2.19)	1.10 (0.75-1.60)	0.74
HRZ	1.25 (0.83-1.88)	1.07 (0.65-1.78)	0.97 (0.64-1.45)	0.39
RZ versus H	1.11 (0.72-1.73)	1.37 (0.77-2.44)	1.54 (0.94-2.52)	0.33

CI, confidence interval; H, isoniazid; RZ, rifampicin plus pyrazinamide; TST, tuberculin skin test.
All rate ratios compare preventive therapy with placebo unless stated otherwise.
P values for test of interaction between preventative treatment and follow-up time.

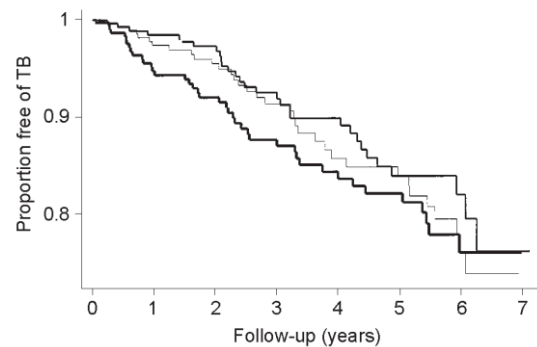


Fig. 2. Kaplan–Meier curves showing survival until tuberculosis in patients treated with placebo (—), isoniazid (---) and rifampicin plus pyrazinamide (· · ·).

Figure 5A

Figure 5B

Sans tirer de conclusion statistique de ces probabilités à long terme, les effectifs s'amenuisant au fil du temps et aucun test statistique ne permettant d'affirmer une différence à un temps donné, on peut simplement dire qu'il n'y a pas dans les résultats présentés d'arguments pour dire que la probabilité cumulée de tuberculose dans le bras INH deviendrait égale ou supérieure à celle du bras placebo à un quelconque moment du suivi, même plusieurs années après l'intervention. L'interaction avec le temps ne signifie donc pas qu'un bénéfice rapide ne puisse pas être conservé à long terme.

L'article rapportant les résultats de l'essai Rangaka et collaborateurs en Afrique du Sud, publié dans le *Lancet* en 2014 [173] illustre la confusion autour de cette notion d'interaction.

Dans cet article, les auteurs déclarent que « l'effet de l'intervention décroît avec le temps, le HR de tuberculose étant de 0,52 (0,27-1,01) la première année, 0,61 (0,30-1,21) la deuxième année, et 0,78¹⁰ (0,39-2,0) après deux ans »¹¹, mais que « la puissance statistique est cependant insuffisante pour formellement démontrer une interaction (p=0,34). »

¹⁰ La figure dit 0,88, mais le texte de l'article dit 0,78

¹¹ La figure montre les Hazard Ratios pour la période 1 (<12 mois), la période 2 (12-23 mois) et la période 3 (≥24 mois) ; Le texte parle de chiffres de Hazard Ratios « de la première année », « à » 12-23 mois, et « à » 24 mois », ce qui est plus confus.

Figure 6 : Effet de l'IPT par 12 mois d'isoniazide en Afrique du Sud : interaction avec le temps (extrait de Rangaka, *Lancet* 2014)

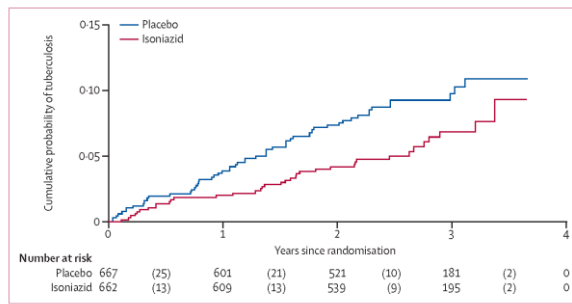


Figure 2: Time to tuberculosis from randomisation
The placebo group was given antiretroviral therapy plus placebo and the isoniazid group was given antiretroviral therapy plus isoniazid. Numbers show the number of participants followed up at each timepoint, and the numbers in parentheses show new tuberculosis cases in each period. Log-rank test p value for equality of survival curves=0.02.

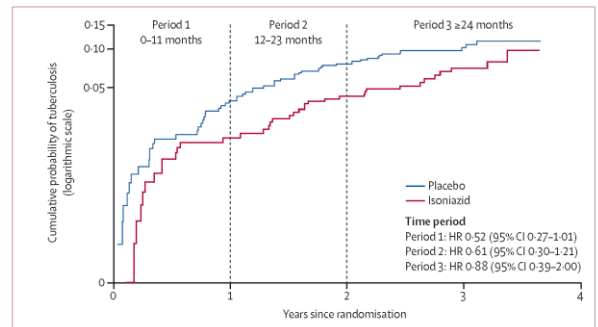


Figure 3: Cumulative hazard plot for antiretroviral therapy versus antiretroviral therapy plus isoniazid preventive therapy effect by time since randomisation
Nelson-Aalen cumulative hazard plot on a logarithmic y-scale to show proportionality of hazards over time periods. HRs shown are unadjusted. Treatment ended 1 year after participants were randomly assigned. Likelihood ratio test for interaction of treatment group with study time p=0.61, and assuming linear trend for study time p=0.34. HR=hazard ratio.

Figure 6A

Figure 6B

Dans cet article, la courbe de Kaplan Meier (Figure 6A) ne suggère pas non plus de perte de bénéfice à long terme, les deux courbes se séparant au cours de la première année puis évoluant ensuite à peu près en parallèle, avec une probabilité de tuberculose à 3-4 ans restant inférieure dans le bras INH à celle du bras placebo.

Ces articles donnent donc deux exemples de ce qu'on observe dans la majorité des analyses de chimioprophylaxie à durée limitée : les courbes de probabilité se séparent au début puis semblent ensuite évoluer en parallèle. Ceci peut suggérer que l'effet de l'intervention est maximal au début (ce qui fait se séparer les courbes), puis décroît (ce qui fait que, une fois séparées, les courbes ont tendance à évoluer ensuite en parallèle). Si on fait des tests de risque par période, on peut constater, comme l'ont fait Rangaka et ses collaborateurs, une tendance à la décroissance de l'effet sans pouvoir la prouver statistiquement. Ou bien, comme l'ont fait Quigley et ses collaborateurs, une décroissance de l'effet démontrée statistiquement. Si aucune interaction n'est mise en évidence statistiquement c'est possiblement par manque de puissance comme le suggère Rangaka.

Il faut cependant être prudent avant d'en tirer des conclusions sur cette diminution de l'efficacité au fil du temps, qu'elle soit supposée ou démontrée, pour deux raisons :

- La puissance diminue au fil du temps, parce le temps de suivi et le nombre d'événements sont plus faible à droite de la courbe ;
- Plus le temps passe, plus il y a de personnes dont le suivi est censuré et donc de risque de censure informative. A cet égard, les analyses utilisant un critère de jugement combiné « tuberculose ou décès » seraient intéressantes à observer, mais elles ne figurent dans aucun des articles analysés en dehors de ceux issus de l'essai Temprano.

Dans notre propre analyse du suivi prolongé de l'essai Temprano, nous n'avons pas trouvé d'interaction statistiquement significative, le *p* du test d'interaction était très élevé (0,94) et les courbes de probabilité de Kaplan Meier ne suggéraient pas ce phénomène décrit ci-dessus de forte divergence initiale puis d'évolution parallèle ensuite. Notre étude est celle qui dispose du plus grand nombre de patients suivis le plus longtemps, donc d'une forte puissance pour analyser l'interaction avec le temps. On pourrait donc interpréter nos résultats en concluant

que l'effet de l'intervention pourrait avoir été réellement indépendant du temps, au lieu de conclure comme Rangaka que la puissance était insuffisante pour mettre en évidence une interaction. Le mécanisme d'un effet soutenu au cours du temps pourrait être que l'effet de l'IPT et celui des antirétroviraux se potentialisent mutuellement, le deuxième permettant non seulement de conserver mais aussi d'amplifier de façon continue le bénéfice acquis du premier.

Il faut remarquer ici que l'analyse du suivi prolongé de l'essai Temprano porte sur la « mortalité », et pas sur la « tuberculose »¹². Le raisonnement sur la mortalité et celui sur la tuberculose doivent être bien distingués l'un de l'autre. Même si la tuberculose reste la principale cause de mortalité chez les personnes infectées par le VIH en Afrique, le critère de jugement « mortalité » capture des causes non liées à la tuberculose (donc à priori non ciblées par la chimioprophylaxie antituberculeuse par INH) mais très sensible aux antirétroviraux.

4.3.4 Intérêt de prolonger l'IPT au-delà de 12 mois

Il y a des raisons objectives pour lesquelles l'effet d'une chimioprophylaxie de durée limitée peut s'estomper au cours du temps, surtout quand les personnes ne prennent pas d'antirétroviraux.

En théorie, la tuberculose maladie résulte de la réactivation d'une tuberculose latente, et la période séparant la primo-infection de cette réactivation est longue.[15] En éradiquant un foyer de tuberculose latente, la chimioprophylaxie doit donc avoir des effets retardés.

En pratique, la séquence entre primo-infection et tuberculose maladie est raccourcie par l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, au point même que chez certains individus elle se succède sans discontinuité (voir paragraphe 2.3).[142,160,161] On comprend donc pourquoi l'effet préventif de la chimioprophylaxie antituberculeuse sur la tuberculose maladie peut se faire sentir à très court terme, par une action double :

- à la fois *curative* d'une infection latente qui existait avant la prise de la chimioprophylaxie
- et *préventive* contre une primo-infection ou une nouvelle infection qui aurait pu survenir durant la période de prise de la chimioprophylaxie mais qui a été empêchée par cette prophylaxie.

Il est donc logique de penser que l'efficacité de la chimioprophylaxie sera maximale pendant qu'elle est prise, qu'elle diminuera après son arrêt, et que ceci sera d'autant plus vrai que le risque de nouvelle infection est fort. Dans les pays où le risque annuel d'infection tuberculeuse est élevé, une chimioprophylaxie continue devrait donc être plus efficace à long terme qu'une chimioprophylaxie limitée dans le temps.

Trois essais ont exploré cette question : celui de Samandari, au Botswana, qui a comparé une IPT de 6 mois à une IPT de 36 mois dans la population générale ; celui de Swaminathan en Inde, qui a comparé une chimioprophylaxie composée de INH et EMB pendant 6 mois à une IPT de 36 mois dans la population générale ; et celui de Martinson en Afrique du sud, qui a comparé une IPT de 6 mois à une IPT poursuivie pendant tout l'essai (durée moyenne : 3,3 ans) dans une population de personnes ayant une IDR positive. Dans les trois essais, une fraction de la population a reçu des ARV (47% pour Samandari pendant l'essai, 67% pour

¹² nos analyses concernant la tuberculose elle-même s'arrêtent à 30 mois, la morbidité n'ayant pas été documentée dans le suivi prolongé pour les raisons expliquées dans l'article

Samandari pendant le suivi prolongé post-essai, 25% pour Swaminathan et 18,7% pour Martinson), débutés selon les critères OMS en vigueur à l'époque dans les pays respectifs.

Les résultats, compilés dans les tableaux Tableau 10 page 86 à Tableau 13 page 92 montrent que :

- le traitement prolongé tend à diminuer le risque de tuberculose par rapport au traitement de 6 mois :
 - dans la population générale, de façon significative chez Samandari (HR 0,57 ; IC95% 0,33-0,99) et non significative chez Swaminathan (HR 0,63; IC95% 0,31-1,27)(Tableau 10 page 86).
 - dans la population avec IDR positive, de façon significative chez Samandari (HR 0,26; IC95% 0,09-0,80) et non significative chez Swaminathan (HR 0,60; IC95% 0,23-1,59) et chez Martinson (HR 0,74; IC95% 0,29-1,73) (Tableau 11 page 88).
- le traitement prolongé tend à diminuer la mortalité par rapport au traitement de 6 mois dans la population avec IDR positive, de façon significative chez Samandari (HR 0,32 ; IC95% 0,11-0,90) et non significative chez Swaminathan (HR 0,66 ; IC95% 0,25-1,79) et chez Martinson (HR 0,66 ; IC95% 0,26–1,50)(Tableau 12 page 90 et Tableau 13 page 92).

Il n'y a par contre aucune tendance à la diminution de la tuberculose ou de la mortalité dans la population avec IDR négative.

4.3.5 Intérêt des autres régimes de chimioprophylaxie

Les essais d'efficacité de Whalen et Mwinga, décrits ci-dessus, comparaient 6H, 3RH, 3RHZ (Whalen) et 3RZ (Mwinga) à un placebo respectivement chez des personnes avec IDR positives (Whalen) et dans la population générale (Mwinga). Ils ne comparaient pas ces autres régimes à l'INH, mais donnent juste une indication sur le niveau d'efficacité de chacun des régimes. Les régimes 3RH, 3RHZ et 3RZ y paraissent d'efficacité similaire à celle de 6H pour réduire la tuberculose (Tableau 10 page 86 et Tableau 11 page 88), et pas meilleurs pour réduire la mortalité (Tableau 12 page 90 et Tableau 13 page 92).

Les essais de comparaison d'autres régimes, 2RZ, 3RH, 3RPTH avec 6 mois d'INH sont ceux de Halsey, Gordin et Martinson. Ils ont eu lieu chez des personnes avec IDR positives. Dans ces essais, les régimes 2RZ, 3RH, 3RPTH ne montrent aucune tendance à la réduction de la tuberculose par rapport à 6H (Tableau 11 page 88), et une éventuelle tendance non statistiquement significative à réduire la mortalité (Tableau 13 page 92). Ce dernier point serait certainement très intéressant à étudier dans des essais ayant plus de puissance mais il est difficile de le commenter plus sur la base des données actuellement existantes.

Tableau 5 : Essais d'efficacité réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l'IDR : efficacité sur la tuberculose

Référence	Pays	Bras	CD4 initiaux	Durée de suivi	% sous ARV	N de participants	n de TB	Incidence de TB	Hazard Ratio	(IC 95%)
Pape, 1993	Haïti	VitB6	Inconnu	147	0	60	11	7,5	-	-
		12H	Inconnu	182	0	58	4	2,2	0,29	0,09-0,91
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	346	595	0	342	23	3,9	-	-
		6H	322	582	0	342	25	4,3	0,92	0,49-1,71
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	Inconnu	546	0	350	27	4,9	-	-
		6H	Inconnu	547	0	352	15	2,7	0,56	0,30-1,05
		3RZ	Inconnu	538	0	351	17	3,2	0,65	0,35-1,19
Quigley, 2001	Zambie	Placebo	Inconnu	940	0	350	40	4,3	-	-
		6H	Inconnu	957	0	352	29	3,0	0,52 ⁽⁵⁾	0,27-1,00
		3RZ	Inconnu	903	0	351	33	3,7	0,58 ⁽⁵⁾	0,30-1,09
Grant, 2005	A. Sud	Pré-IPT ⁽⁶⁾	371	1595	0	1655	190	11,9	-	-
		6H	371	709	0	1655	64	9,0	0,68	0,48-0,96
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	214	1629	100 ⁽³⁾	667	58	3,6	-	-
		12H	218	1597	100 ⁽⁴⁾	662	37	2,3	0,63	0,41-0,94
Danel, 2015	C. d'Ivoire	Rien	464	2263	80	1030	57	2,5	-	-
		6H	463	2372	78	1036	26	1,1	0,44	0,28-0,69
Hakim, 2017	4 pays ⁽¹⁾	Rien	36	NP	89	899	92	NP	-	-
		3H ⁽²⁾	38	NP	91	906	64	NP	0,67	0,49-0,93

Notes pour le Tableau 5

IDR : Intradermoréaction ; IC : Intervalle de confiance ; H: isoniazide; R: rifampicine ; Z : pyrazinamide.

A. Sud : Afrique du Sud

C. d'Ivoire : Côte d'Ivoire

NP : non précisé

ARV : traitement antirétroviral ; TB : tuberculose.

% sous ARV : pourcentage de patients ayant débuté un traitement ARV à l'inclusion ou au cours du suivi.

L'incidence est exprimée pour cent patient-années

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai.

La durée de suivi est exprimée en patient-années

Pour les CD4 et la durée de suivi, les chiffres sont indiqués en moyenne (en caractères normaux noirs) ou en *médiane* (en caractères italiques bleus).

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

⁽¹⁾ Ouganda, Zimbabwe, Malawi, Kenya

⁽²⁾ Dans le cadre d'une "prophylaxie élargie" ("enhanced prophylaxis") comprenant: 12 semaines de isoniazide-pyridoxine (coformulé avec cotrimoxazole dans un comprimé unique), 12 semaines de fluconazole, 5 jours d'azithromycine, et une dose unique d'albendazole

⁽³⁾ 26% étaient déjà sous traitement avant l'inclusion et 74% ont débuté les ARV à l'inclusion ou au cours du suivi dans l'essai

⁽⁴⁾ 30% étaient déjà sous traitement avant l'inclusion et 70% ont débuté les ARV à l'inclusion ou au cours du suivi dans l'essai

⁽⁵⁾ Du fait d'une interaction significative entre la chimioprophylaxie et le temps pour la survenue de tuberculose, l'analyse a été stratifiée par période. Les Hazard Ratio présentés ici sont ceux correspondant à $\leq 2,5$ années de suivi. Pour le suivi $> 2,5$ années le HR était 1,07 (IC95% 0,52-2,23) pour le groupe H, et 1,39 (IC95% 0,69-2,79) pour le groupe RH comparés au groupe placebo.

⁽⁶⁾ Dans cet essai tous les participants recevaient l'IPT, mais ils étaient randomisés pour débiter l'IPT à une date donnée. Les dates de début étaient étalées dans le temps. La comparaison se faisait ensuite entre période pré-IPT et période IPT et post-IPT.

Les résultats de la référence Quigley 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Mwinga 1998

Tableau 6 : Essais d'efficacité réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la tuberculose

Référence	Pays	Bras	IDR positive					IDR négative ou anergie				
			N de participants	n de TB	Incidence de TB	Hazard Ratio	(IC 95%)	N de participants	n de TB	Incidence de TB	Hazard Ratio	(IC 95%)
Pape, 1993	Haïti	VitB6	25	6	10,0	-	-	35	5	5,7	-	-
		12H	38	2	1,7	0,17	0,03-0,83	20	2	3,2	0,56	0,11-2,50
Gordin, 1997	USA	Placebo	-	-	-	-	-	257	6	0,9	-	-
		6H	-	-	-	-	-	260	3	0,4	0,48	0,12-1,91
Whalen, 1997 ⁽¹⁾	Ouganda	Placebo	464	21	3,41	-	-	323	10	3,1	-	-
		6H	536	7	1,08	0,33	0,14-0,77	395	9	2,5	0,83	0,34-2,04
		3RH	556	9	1,32	0,40	0,18-0,86	-	-	-	-	-
		3RHZ	462	10	1,73	0,51	0,24-1,08	-	-	-	-	-
Johnson, 2001 ⁽¹⁾	Ouganda	Placebo	464	42	4,15	-	-	323	22	4,2	-	-
		6H	536	34	3,09	0,67	0,42-1,07	395	17	2,9	0,61	0,32-1,16
		3RH	556	22	1,91	0,49	0,29-0,82	-	-	-	-	-
		3RHZ	462	15	1,87	0,41	0,20-0,76	-	-	-	-	-
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	69	NP	8,03	-	-	224	NP	2,7	-	-
		6H	67	NP	5,59	0,60	0,23-1,6	235	NP	3,3	1,23	0,55-2,76
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	60	9	9,2	-	-	166	8	3,0	-	-
		6H	52	2	2,3	} 0,27 ⁽³⁾	0,08-0,87	178	7	2,5	} 1,06 ⁽³⁾	0,46-2,46
		3RZ	49	2	2,7			173	10	3,8		
Quigley, 2001	Zambie	Placebo	60	NP	NP	-	-	166	NP	NP	-	-
		6H	52	NP	NP	0,16 ⁽²⁾	0,04-0,71	178	NP	NP	NP	NP
		3RZ	49	NP	NP	0,31 ⁽²⁾	0,10-0,97	173	NP	NP	NP	NP
Fitzgerald, 2001	Haïti	Placebo	-	-	-	-	-	111	4	1,5	-	-
		12H	-	-	-	-	-	126	6	1,9	1,26	0,36-4,37
Mohamed, 2007	A. Sud	Placebo	-	-	-	-	-	50	6	11,6	-	-
		12H	-	-	-	-	-	48	9	18,0	1,59	0,57-4,49
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	202	14	2,8	-	-	283	27	4,1	-	-
		12H	190	12	2,6	0,92	0,43-1,97	269	11	1,7	0,41	0,20-0,83

Notes pour le Tableau 6

IDR : Intradermoréaction ; IC : Intervalle de confiance ; H: isoniazide; R: rifampicine; Z : pyrazinamide.

A. Sud : Afrique du Sud

ARV : traitement antirétroviral ; TB : tuberculose.

L'incidence est exprimée pour cent patient-années

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai.

La durée de suivi est exprimée en années

Pour les CD4 et la durée de suivi, les chiffres sont indiqués en moyenne (en caractères normaux noirs) ou en *médiane* (en caractères italiques bleus).

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

Les résultats de la référence Johnson 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Whalen 1997

Les résultats de la référence Quigley 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Mwinga 1998

⁽¹⁾ Cet essai recrutait des personnes avec IDR positive, qui étaient randomisées dans un bras placebo, H, RH ou RHZ, et des personnes avec anergie tuberculique, qui étaient randomisées dans un bras placebo ou H.

⁽²⁾ L'analyse a été stratifiée par période. Les Hazard Ratio présentés ici sont ceux correspondant à $\leq 1,5$ années de suivi. Pour le suivi entre 1,5 et 2,5 années le HR était 0,86 (IC95% 0,26-2,82) pour le groupe H, et 0,17 (IC95% 0,02-1,42) pour le groupe RZ comparés au groupe placebo. Pour le suivi $>2,5$ années le HR était 1,23 (IC95% 0,49-3,12) pour le groupe H, et 1,15 (IC95% 0,47-2,84) pour le groupe RH comparés au groupe placebo.

⁽³⁾ Le Hazard Ratio est celui des deux groupes H et RZ réunis vs placebo

Tableau 7 : Essais d'efficacité comportant des résultats stratifiés sur la base d'un test IGRA: efficacité sur la tuberculose ou la mortalité

Référence	Pays	Bras	IGRA positif					IGRA négatif ou indéterminé				
			N	n	Incidence	Hazard Ratio (IC 95%)	N	n	Incidence	Hazard Ratio (IC 95%)		
Efficacité sur la tuberculose												
Danel, 2015	C. d'Ivoire	Rien	173	18	5,0	-	-	312	10	1,4	-	-
		6H	164	8	2,2	0,43	0,19-0,99	318	6	0,8	0,58	0,21-1,61
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	205	19	3,9	-	-	261	21	3,3	-	-
		12H	184	13	3,0	0,76	0,38-1,50	274	9	1,3	0,40	0,18-0,87
Efficacité sur la mortalité												
Danel, 2015	C. d'Ivoire	Rien	173	6	1,5	-	-	312	8	1,0	-	-
		6H	164	2	0,5	0,34	0,07-1,68	318	6	0,8	0,74	0,26-2,13
Badje, 2017	C. d'Ivoire	Rien	173	8	0,9	-	-	312	25	1,4	-	-
		6H	164	5	0,5	0,61	0,20-1,86	318	16	0,9	0,63	0,33-1,18

Notes pour le Tableau 7

H: isoniazide;

C. d'Ivoire : Côte d'Ivoire

A. Sud : Afrique du Sud

NP : non précisé

N : nombre de participants ; n : nombre d'événements ; IC : Intervalle de confiance

IGRA : Interferon Gamma Release Assay

L'incidence est exprimée pour cent patient-années

Les résultats de la référence Badje 2017 rapportent le suivi prolongé de l'essai Danel 2015

Tableau 8 : Essais d'efficacité réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l'IDR : efficacité sur la mortalité

Référence	Pays	Bras	CD4 initiaux	Durée de suivi	% sous ARV	N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
Pape, 1993	Haïti	VitB6	Inconnu	147	0	60	12	NP	-	-
		12H	Inconnu	182	0	58	5	NP	NP	-
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	346	595	0	342	57	9,6	-	-
		6H	322	582	0	342	62	10,6	1,18	0,79-1,75
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	Inconnu	603	0	350	58	9,6	-	-
		6H	Inconnu	589	0	352	59	10,0	1,05	0,87-1,76
		3RZ	Inconnu	578	0	351	68	11,8	1,24	0,73-1,5
Quigley, 2001	Zambie	Placebo	Inconnu	1068	0	350	90	8,4	-	-
		6H	Inconnu	1061	0	352	85	8,0	0,95	0,71-1,28
		3RZ	Inconnu	1009	0	351	106	10,5	1,24	0,94-1,65
Grant, 2005	A. Sud	Pré-IPT ⁽⁶⁾	371	1595	0	1655	NP	NP	-	-
		6H	371	709	0	1655	NP	NP	NP	-
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	214	1792	100 ⁽³⁾	667	21	1,2	-	-
		12H	218	1786	100 ⁽⁴⁾	662	16	0,9	0,72	0,34-1,34
Danel, 2015	C. d'Ivoire	Rien	464	2484	80	1030	29	1,2	-	-
		6H	463	2538	78	1026	18	0,7	0,60	0,34-1,09
Badje, 2017	C. d'Ivoire	Rien	464	4636	88	1030	52	1,12	-	-
		6H	463	4768	90	1026	34	0,71	0,63	0,41-0,97
Hakim, 2017	4 pays ⁽¹⁾	Rien	36	NP	89	899	127	NP	-	-
		3H ⁽²⁾	38	NP	91	906	98	NP	0,76	0,58-0,99

Notes pour le Tableau 8

IDR : Intradermoréaction ; IC : Intervalle de confiance

H: isoniazide; R: rifampicine ; Z : pyrazinamide.

A. Sud : Afrique du Sud ; C. d'Ivoire : Côte d'Ivoire

NP : non précisé

ARV : traitement antirétroviral ;

La mortalité est exprimée en incidence pour cent patient-années

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai.

La durée de suivi est exprimée en patient-années

Pour les CD4 et la durée de suivi, les chiffres sont indiqués en moyenne (en caractères normaux noirs) ou en *médiane* (en caractères italiques bleus).

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

⁽¹⁾ Ouganda, Zimbabwe, Malawi, Kenya

⁽²⁾ dans le cadre d'une "prophylaxie élargie" ("enhanced prophylaxis") comprenant: 12 semaines de isoniazide–pyridoxine (coformulé avec cotrimoxazole dans un comprimé unique), 12 semaines de fluconazole, 5 jours d'azithromycine, et une dose unique d'albendazole

⁽³⁾ 26% étaient déjà sous traitement avant l'inclusion et 74% ont débuté les ARV à l'inclusion ou au cours du suivi dans l'essai

⁽⁴⁾ 30% étaient déjà sous traitement avant l'inclusion et 70% ont débuté les ARV à l'inclusion ou au cours du suivi dans l'essai

Les résultats de la référence Quigley 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Mwinga 1998

Les résultats de la référence Badje 2017 rapportent le suivi prolongé de l'essai Danel 2015

Tableau 9 : Essais d'efficacité réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la mortalité

Référence	Pays	Bras	IDR positive					IDR négative ou anergie				
			N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)	N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
Pape, 1993	Haïti	VitB6	25	7	NP	-	-	35	NP	NP	-	-
		12H	38	3	NP	0,28	0,08-1,00	20	NP	NP	0,57	0,11-2,94
Gordin, 1997	USA	Placebo	-	-	-	-	-	260	126	17,8	-	-
		6H	-	-	-	-	-	257	129	17,7	0,96	0,75-1,23
Whalen, 1997	Ouganda	Placebo	464	64	10,2	-	-	323	76	22,3	-	-
		6H	536	57	8,3	0,9	0,6-1,2	395	86	23,5	1,05	0,77-1,42
		3RH	556	58	8,9	0,8	0,5-1,2	-	-	-	-	-
		3RHZ	462	58	9,8	0,96	0,7-1,4	-	-	-	-	-
Johnson, 2001 ⁽¹⁾	Ouganda	Placebo	464	NP	NP	-	-	323	NP	NP	-	-
		6H	536	NP	NP	NP ⁽¹⁾	NP	395	NP	NP	NP ⁽¹⁾	NP
		3RH	556	NP	NP	NP ⁽¹⁾	NP	-	-	-	-	-
		3RHZ	462	NP	NP	NP ⁽¹⁾	NP	-	-	-	-	-
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	69	NP	NP	-	-	224	NP	NP	-	-
		6H	67	NP	NP	0,33	0,09-1,23	235	NP	NP	1,39	0,90-2,12
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	60	4	3,5	-	-	166	28	9,9	-	-
		6H	52	7	7,5	2,67 ⁽²⁾	0,89-7,98	178	33	10,9	1,21 ⁽²⁾	0,78-1,88
		3RHZ	49	9	11,5			173	36	12,5		
Quigley, 2001	Zambie	Placebo	60	NP	NP	-	-	NP	NP	-	NP	NP
		6H	52	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
		3RZ	49	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Fitzgerald, 2001	Haïti	Placebo	-	-	-	-	-	111	15	5,7	-	-
		12H	-	-	-	-	-	126	19	6,0	1,05	0,55-2,03
Mohamed, 2007	A. Sud	Placebo	-	-	-	-	-	50	18	34,7	-	-
		12H	-	-	-	-	-	48	14	27,9	NP	NP
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	202	14	2,8	-	-	283	27	4,1	-	-
		12H	190	12	2,6	0,86	0,37-2	269	11	1,7	0,43	0,21-0,86

Notes pour le Tableau 9

IDR : Intradermoréaction ; IC : Intervalle de confiance ; H: isoniazide; R: rifampicine; Z : pyrazinamide.

A. Sud : Afrique du Sud

NP : non précisé

La mortalité est exprimée en incidence pour cent patient-années

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

Les résultats de la référence Johnson 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Whalen 1997

Les résultats de la référence Quigley 2001 rapportent le suivi prolongé de l'essai Mwinga 1998

⁽¹⁾ L'article ne détaille pas les chiffres de mortalité, mais montre les courbes de Kaplan Meir par statut d'IDR et par bras. La mortalité est supérieure chez les personnes anergiques (34% à deux ans) que chez les personnes avec IDR positive (15% à deux ans), et il n'y a pas de différence entre les bras après stratification sur le statut IDR (log-rank p=0,7)

⁽²⁾ Le Hazard Ratio est celui des deux groupes H et RZ réunis vs placebo

Tableau 10 : Essais de régimes réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l'IDR : efficacité sur la tuberculose

Référence	Pays	Bras	CD4 initiaux	Durée de suivi	% sous ARV	N de participants	n de TB	Incidence de TB	Hazard Ratio	(IC 95%)
Samandari, 2011	Botswana	6H	288	2690	47	989	34	1,3	-	-
		36H	307	2770	48	1006	20	0,7	0,57	0,33-0,99
Samandari, 2015	Botswana	6H	288	4820	67	989	58	NP	-	-
		36H	307	4910	68	1006	40	NP	0,68	0,45-1,01
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	326	844	22	344	22	2,4	-	-
		36H	324	885	27	339	13	1,6	0,63	0,31-1,27
Hosseini pour, 2016	10 pays*	6H	19	NP	100	426	18	NP	NP	NP
		2HRZE/4RH **	18	NP	100	424	31	NP	NP	NP

Notes pour le Tableau 10

R : rifampicine ; Z : pyrazinamide ; H: isoniazide; E : ethambutol ;

IDR : Intradermoréaction ;

IC : Intervalle de confiance

NP : non précisé

* Malawi, Afrique du Sud, Haïti, Kenya, Zambie, Inde, Brésil, Zimbabwe, Pérou et Ouganda

** Les patients inclus dans ce groupe recevaient une combinaison fixe de rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide (posologie adaptée au poids) pendant 8 semaines, suivie d'une combinaison fixe de rifampicine plus isoniazide pendant 16 semaines. Ce traitement curatif empirique débutait 7 jours après la mise d'un traitement ARV

Tableau 11 : Essais comparant des régimes de prévention, réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la tuberculose

Référence	Pays	Bras	IDR positive					IDR négative ou anergie				
			N de participants	n de TB	Incidence de TB	HR	(IC 95%)	N de participants	n de TB	Incidence de TB	HR	(IC 95%)
Halsey, 1998	Haïti	6H	370	14	NP	-	-	-	-	-	-	-
		2RZ	380	19	NP	1,3	0,70-2,70	-	-	-	-	-
Gordin, 2000	USA, Haïti, Mexico, Brésil	12H	792	26	1,1	-	-	-	-	-	-	-
		2RZ	791	19	0,8	0,72	0,40-1,31	-	-	-	-	-
Johnson, 2001	Ouganda	6H	459	34	3,1	-	-	-	-	-	-	-
		3RH	466	22	1,9	0,72	0,42-1,25	-	-	-	-	-
		3RHZ	348	15	1,9	0,60	0,32-1,12	-	-	-	-	-
Samandari, 2011	Botswana	6H	216	13	2,2	-	-	729	20	1,0	-	-
		36H	252	4	0,6	0,26	0,09-0,80	722	15	0,8	0,75	0,38-1,46
Samandari, 2015	Botswana	6H	216	25	NP	-	-	729	31	NP	-	-
		36H	252	10	NP	0,33	0,16-0,68	722	29	NP	0,94	0,56-1,55
Martinson, 2011	A. Sud	6H	327	22	1,9	-	-	-	-	-	-	-
		3RH	329	24	2,0	1,02	0,55-1,91	-	-	-	-	-
		3RPTH	328	24	2,0	1,05	0,56-1,97	-	-	-	-	-
		H-prolongé*	164	8	1,4	0,74	0,29-1,73	-	-	-	-	-
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	141	NP	3,2	-	-	203	NP	1,9	-	-
		36H	132	NP	1,8	0,60	0,23-1,59	207	NP	1,2	0,68	0,25-1,82

Notes pour le Tableau 11

H: isoniazide; R: rifampicine; RPT : rifapentine ; E : ethambutol ; Z : pyrazinamide

IDR : Intradermoreaction

IC : Intervalle de confiance

NP : non précisé

* Dans ce groupe, les patients ont reçu 300 mg/ d'INH pendant toute la durée de l'essai (≤ 6 ans)

Tableau 12 : Essais comparant des régimes de prévention réalisés chez toute la population quel que soit le résultat de l'IDR : efficacité sur la mortalité

Référence	Pays	Bras	CD4 initiaux	Durée de suivi	% sous ARV	N de participants	n de décès	mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
Samandari, 2011	Botswana	6H	288	2690	47	989	38	1,4	-	-
		36H	307	2770	48	1006	39	1,4	1,00	0,64-1,56
Samandari, 2015	Botswana	6H	288	4820	67	989	51	NP	-	-
		36H	307	4910	68	1006	55	NP	1,06	0,72-1,55
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	326	844	22	344	25	2,8	-	-
		36H	324	885	27	339	20	2,2	0,82	0,44-1,54
Hosseinipour, 2016	10 pays*	6H	19	NP	100	426	22	5,2	-	-
		2HRZE/4RH **	18	NP	100	424	20	4,8	NP	NP

Notes pour le Tableau 12

H: isoniazide; E : ethambutol

IDR : Intradermoréaction

IC : Intervalle de confiance

NP : non précisé

* Malawi, Afrique du Sud, Haïti, Kenya, Zambie, Inde, Brésil, Zimbabwe, Pérou et Ouganda

** Les patients inclus dans ce groupe recevaient une combinaison fixe de rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide (posologie adaptée au poids) pendant 8 semaines, suivie d'une combinaison fixe de rifampicine plus isoniazide pendant 16 semaines. Ce traitement curatif empirique débutait 7 jours après la mise d'un traitement ARV

Les résultats de la référence Samandari 2015 rapportent le suivi prolongé de l'essai Samandari 2011

Tableau 13 : Essais comparant des régimes de prévention, réalisés dans une population sélectionnée sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique, ou comportant des résultats stratifiés sur la base d'une l'IDR positive, négative ou anergique: efficacité sur la mortalité

Référence	Pays	Bras	IDR positive					IDR négative					
			N de participants	n de décès	Mortalité	HR	(IC 95%)	N de participants	n de décès	Mortalité	HR	(IC 95%)	
Halsey, 1998	Haïti	6H	380	72	NP	-	-	-	-	-	-	-	-
		2RZ	370	71	NP	-	-	-	-	-	-	-	-
Gordin, 2000	USA, Haïti, Mexico, Brésil	12H	792	159	6,5	-	-	-	-	-	-	-	-
		2RZ	791	139	5,7	0,87	0,69-1,09	-	-	-	-	-	-
Samandari, 2011	Botswana	6H	216	13	2,22	-	-	729	25	1,3	-	-	-
		36H	252	5	0,71	0,32	0,11-0,90	722	32	1,6	1,28	0,76-2,15	-
Samandari, 2015	Botswana	6H	216	18	NP	-	-	729	33	NP	-	-	-
		36H	252	9	NP	0,41	0,18-0,91	722	43	NP	1,32	0,84-2,07	-
Martinson, 2011	A. Sud	6H	327	25	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-
		3RH	329	16	1,3	0,59	0,30–1,16	-	-	-	-	-	-
		3RPTH	328	17	1,4	0,66	0,33–1,26	-	-	-	-	-	-
		H-prolongé*	164	8	1,4	0,66	0,26–1,50	-	-	-	-	-	-
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	141	NP	2,9	-	-	203	NP	1,9	-	-	-
		36H	132	NP	2,5	0,66	0,25-1,79	207	NP	2,3	1,10	0,50-2,41	-

Notes pour le Tableau 13

H: isoniazide; R: rifampicine; RPT : rifapentine ; E : ethambutol ; Z : pyrazinamide. pyrazinamide

IDR : Intradermoreaction

IC : Intervalle de confiance

NP : non précisé

* Dans ce groupe, les patients ont reçu 300 mg/ d'INH pendant toute la durée de l'essai (≤ 6 ans)

4.4 Tolérance

4.4.1 Tolérance de l'INH

Les données de tolérance issues des essais d'efficacité de l'IPT peuvent se résumer ainsi : aucun essai d'efficacité n'a démontré séparément que le risque d'effets indésirables grave était plus élevé chez les personnes prenant de l'INH par rapport à celles qui prenaient du placebo ou ne prenaient aucune prophylaxie ; ceci, que ça soit en termes d'arrêt prématuré du traitement ou d'effets indésirables sérieux (globalement ou par groupe d'effets indésirables classés par appareil, hépatique, neurologique, cutané et autre).

Si ces données permettent d'être rassuré sur le rapport bénéfices/risques de l'IPT et de conclure que les bénéfices de la chimioprophylaxie excèdent les risques, elles ne signifient en aucun cas que l'INH n'a aucun effet secondaire. Ceux-ci sont bien connus, ils sont rares, ce qui explique l'absence de différence statistiquement significative entre les bras dans les essais randomisés. Ces effets secondaires se potentialisent avec certains médicaments ARV ou d'autres traitements courants pendant l'infection par le VIH (tel que le cotrimoxazole)[193], et peuvent également se confondre avec la polymorbidité associée à l'infection par le VIH avancé. Il est donc important de bien les connaître.

Comme les effets indésirables n'étaient pas le critère de jugement principal des essais, leurs résultats sont diversement détaillés et répondent à des définitions difficiles à standardiser. Dans la mesure où les différences entre groupes ne sont jamais significatives, il aurait été fastidieux de lister ici les hazard ratios les concernant. Nous avons donc choisi de juste compiler dans le Tableau 14 (page 96) le nombre absolu d'événements ayant entraîné l'interruption de traitement ou ayant été jugés comme indésirables sérieux (listés par appareil) dans chaque groupe. Puisque les randomisations avaient toutes été effectuées 1:1, le nombre de patient était toujours similaires dans les groupes avec et sans INH, et le total du nombre d'événements dans les essais donne donc une bonne indication de la fréquence dans chaque groupe.

La toxicité la plus connue de l'INH est la toxicité hépatique. Le tableau clinique et biologique est celui d'hépatite médicamenteuse, cytolytique ou mixte.[194] Sa survenue est possible à n'importe quel moment du traitement. Il est important de repérer cette toxicité et d'interrompre rapidement le traitement en cas d'hépatite. Les cas d'hépatite fulminante potentiellement mortels sont très rares, mais réels.[195]

Dans les essais d'efficacité de l'INH, on décrit souvent une fréquence plus importante des hépatites dans le groupe INH, sans que cette différence soit significative. Dans un des essais de comparaison de régime, celui de Martinson, le risque d'élévation des transaminases de grade 3 ou 4 était significativement plus élevé dans le groupe « INH continu » comparé au groupe « 6 mois d'INH ».[178] Dans aucun des essais « d'efficacité », l'INH n'a été jugé responsable du décès. Dans un des essais « de comparaison de régime », celui de Samandari, deux personnes du groupe INH sont décédées dans un tableau d'hépatite aigue. La première, qui présentait une hépatite mixte avec ictère, est décédée dans un tableau d'encéphalopathie neuf mois après le début du traitement. Elle avait également un zona disséminé et une pleiocytose

lymphocytaire sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Il faut noter qu'elle avait arrêté son traitement à l'INH, 3 jours après l'apparition de l'ictère. L'imputabilité du décès à l'INH est discutable. Le deuxième, par contre, est survenu dans un tableau d'encéphalopathie hépatique six mois après le début du traitement, et a été étiqueté par les auteurs comme « probablement due à l'INH ».[177]

La deuxième toxicité la plus fréquente de l'INH est la toxicité neurologique. Elle peut prendre la forme de deux types de tableaux. Le premier, le plus connu est celui de neuropathie périphérique.[194] Le deuxième, moins connu, est celui de troubles neurologiques centraux, à type de crises comitiales ou d'épisodes délirants aigus. Il est favorisé par la prise concomitante d'efavirenz.[196,197] Dans l'essai Temprano, ce deuxième tableau a justifié 4 arrêts définitifs de traitement par INH, ce qui est peu par rapport au nombre de patients, mais beaucoup par rapport au nombre total d'effets indésirables qui ont conduit à l'arrêt de l'INH (n=12, dont 6 hépatites, 4 effets indésirables psychiatriques et 2 prurits).[80]

4.4.2 Tolérance des autres régimes

4.4.2.1 Comparaison des autres régimes à l'absence de prophylaxie

Dans les essais de Whalen et Mwinga ayant comparé des régimes de chimioprophylaxie combinée (3RH, 3RHZ, 3RZ) à un placebo ou à l'absence de prophylaxie antituberculeuse, la seule différence statistiquement significative est la plus grande fréquence d'effets secondaires cutanés dans le groupe 3RHZ que dans le groupe placebo [141]. Comme pour l'INH en monothérapie, ceci ne veut pas dire que les régimes combinés n'ont pas d'effet secondaire : simplement que ces effets secondaires imputés aux traitements sont rares au milieu d'une polymorbidité à causes multiples, incluant la morbidité liée au VIH, les effets indésirables des autres traitements associés, et, depuis l'utilisation des ARV, l'IRIS.[143,144]

4.4.2.2 Comparaison des autres régimes à l'IPT

Dans les essais qui comparent 6 mois d'INH à d'autres régimes de Halsey (2RZ), Gordin (2RZ) et Martinson (3RH, 3RPTH), le risque d'effet indésirable sévère ou d'arrêt de traitement n'a pas été statistiquement différent. Ceci est important, parce que, à efficacité identique, la tolérance aurait pu être un critère de choix en faveur d'un régime combiné avec INH (RH, RHZ) ou sans INH (RZ), mieux toléré parce que plus court (2 à 3 mois au lieu de 6 mois). Pour ce raisonnement, cependant, il aurait été préférable de raisonner en « non-infériorité » qu'en « supériorité » dans ces essais de comparaison de régime. Dans la non-infériorité, on commence par vérifier que le nouveau régime n'est pas inférieur au régime de référence au-delà d'une marge cliniquement acceptable pour le critère de jugement principal (ici le risque de tuberculose), avant de s'intéresser ensuite aux critères de jugement secondaires importants (ici la tolérance) qui peuvent devenir l'argument majeur pour choisir le nouveau régime.[101]

Tableau 14 : Nombre d'événements indésirables dans les essais d'efficacité de chimioprophylaxie par isoniazide

	Bras « absence de chimioprophylaxie »						Bras « INH »					
	N	Arrêts	Hépat.	Neuro.	Cut.	Autres	N	Arrêts	Hépat.	Neuro.	Cut.	Autres
		n	n	n	n	n	N	n	n	n	n	n
Hawken 1997	342	5	12 ⁽²⁾	0	0	0	342	11	18 ⁽²⁾	3 ⁽⁴⁾	0	0
Gordin 1997	257	24	6 ⁽¹⁾	0 ⁽⁴⁾	0	8 ⁽⁵⁾	260	24	11 ⁽¹⁾	2 ⁽⁴⁾	0	10 ⁽⁵⁾
Whalen 1997 ^(*)	787 ⁽⁶⁾	1	1 ⁽⁶⁾	NP	NP	31 ⁽⁸⁾	931 ⁽⁵⁾	3	7 ⁽⁶⁾	NP	NP	48 ⁽⁸⁾
Mwinga 1998 ^(*)	360	3	0	0	0	3 ⁽¹⁰⁾	360	12	3 ⁽¹⁰⁾	0	1 ⁽¹⁰⁾	8 ⁽¹⁰⁾
Rangaka 2014 ⁽⁶⁾	667	18 ⁽¹¹⁾	10 ⁽¹²⁾	1	4	-	662	27 ⁽¹¹⁾	19 ⁽¹²⁾	3	5	-
Danel 2015	1026	NA	13	12	3	60	1030	12	12	6	1	58
Hakim 2017	899	14	6	23	1	175	906	14	7	26	2	149
TOTAL	4338	51⁽¹³⁾	48	36	8	277	4491	77⁽¹³⁾	77	40	9	273

Notes pour le Tableau 14

N : nombre de participants ; n : nombre d'événements ; NP : non précisé ; NA : non applicable.

Arrêt : arrêt prématuré du traitement (INH ou placebo)

Hépat. : évènement indésirable hépatique ; Cut. : évènement indésirable cutanéomuqueux ;

Neurol. : évènement indésirable neurologique ; Autres : évènement indésirable autre

⁽¹⁾ transaminases grade ≥ 3 , incluant 1 cas de grade 4 dans chaque groupe (sans décès)

⁽²⁾ hépatite biochimique, définie comme une concentration sérique d'ALAT ou d'ASAT supérieure au double de la limite supérieure de la normale (sans signes cliniques)

⁽⁴⁾ neuropathies périphériques

⁽⁵⁾ neutropénies, anémies, nausées et vomissements, diarrhées, paresthésies

⁽⁶⁾ ASAT ≥ 135 ui/l (sans décès)

⁽⁸⁾ arthralgies, paresthésies

⁽¹⁰⁾ ayant entraîné un arrêt de traitement

⁽¹¹⁾ arrêt de traitement pour ALAT \geq grade 3, hépatite clinique, rash \geq grade 2 ou neuropathies périphériques

^(*) seuls les bras placebo et INH sont pris en compte

⁽¹²⁾ ASAT grade ≥ 3

⁽¹³⁾ le total de cette colonne n'inclut que les chiffres des essais contre placebo (tous les essais de cette table sauf Danel et Hakim)

4.5 Résistance

4.5.1.1 Comparaison de IPT 6-12 mois à l'absence de prophylaxie

Les données de résistance reportées dans les articles d'efficacité de l'IPT sont compilées dans le Tableau 15 page 100. Globalement, sept essais ont rapporté des résultats concernant la résistance.[80,140,165,170,171,173,182] On voit dans ce tableau que :

- Dans ces sept essais totalisant 8493 participants, 407 cas de tuberculose ont été documentés, et 236 souches ont été isolées, dont 195 ont bénéficié d'un antibiogramme.
- Le nombre de souches ayant pu bénéficier d'antibiogramme parmi les souches isolées n'est pas toujours détaillé par bras, ce qui ne permet pas d'interpréter les résultats en termes de pourcentages par bras.
- Mais en terme de nombre absolu par bras :
 - Dans le bras IPT : il y avait globalement plus de souches monorésistantes à l'INH (IPT, n=11 ; sans chimioprophylaxie, n=4)
 - Dans le bras sans chimioprophylaxie : il y avait globalement plus de cas de tuberculose (IPT, n=162 ; sans chimioprophylaxie, n=246), plus de souche multirésistantes (IPT, n=2 ; sans chimioprophylaxie, n=6) et plus de souches avec un autre profil de résistance (IPT, n=2 ; sans chimioprophylaxie, n=4).

L'interprétation peut en être la suivante :

- Il n'est pas étonnant que des souches isolées chez des personnes qui prennent une chimioprophylaxie antibiotique soient plus souvent résistantes à cet antibiotique que des souches isolées chez des personnes qui ne prennent rien. Ceci est par exemple bien connu avec la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole.[198]
- Mais les personnes qui prennent une chimioprophylaxie efficace développent moins souvent la maladie ciblée. Or, dans la tuberculose le risque de sélection de bacilles multirésistants provient souvent des multithérapies appliquées lors des traitements curatifs, chez des personnes qui ont une charge bacillifère importante.[126] Donc, plus il y a de cas de tuberculose maladie, plus il y aura de risque de multirésistance.

Dans la multirésistance, il vaut mieux prévenir que guérir, et il est possible que, contrairement aux craintes souvent entendues à son sujet, l'IPT soit un outil de prévention de la multirésistance, plutôt qu'un facteur favorisant.

4.5.1.2 Comparaison de IPT >36 mois à IPT 6-12 mois

Samandari [177], qui comparait un régime d'IPT de 6 mois (6H) à un régime d'IPT de 36 mois (36H), a retrouvé six souches résistantes : quatre monorésistances à l'INH, une multirésistante et une qui avait un autre profil de résistance (résistance à RMP-SM). Ces résultats n'ont pas été présentés par bras.

Swaminathan [179], qui comparait 6EH à 36H a retrouvé sept souches résistantes : 4 monorésistances à l'INH (6EH, n=4; 36H, n=0), deux multirésistantes (36H, n=2) et une qui avait un autre profil de résistance (résistance à SM, 36H, n=1).

4.5.1.3 Comparaison des autres régimes à l'IPT

Halsey [164], qui comparait 6H à 2RZ, a retrouvé deux souches résistantes : toutes les deux monorésistances à l'INH sans donner les détails par bras, et aucune multirésistance ou résistance d'autre profil.

Martinson [178], qui comparait 6H à 3RPTH, 3RH, ou H en continu, a retrouvé sept souches résistantes : deux monorésistances à l'INH (3RPTH, n= 1 ; H-prol, n=1), deux multirésistances (3 RPTH, n=1 ; H-prol, n=1), et trois résistances d'autre profil (les trois sont des monorésistances à RMP, 3RPTH, n=2 ; H-prol, n=1).

Gordin [174], qui comparait 12H à 2RZ, a retrouvé huit souches résistantes : trois monorésistances à l'INH (12H, n=2 ; RZ, n= 1), trois multirésistances (12H, n=1 ; RZ, n= 2), et deux résistances d'autre profil (12H, n=1 ; RZ, n= 1).

Tableau 15 : Résistance aux médicaments antituberculeux dans les essais d'efficacité de chimioprophylaxie par isoniazide

	TOTAL			Bras « absence de chimioprophylaxie »						Bras « INH »					
	TB	Cult +	AntibG réalisés	TB	Nombre de souches					TB	Nombre de souches				
					Isolées	Testées	Multi R	Mono R INH	Autre R		Isolées	Testées	Multi R	Mono R INH	Autre R
	N	N	N	n	n	n	n	N	n	n	n	n	n	n	n
Pape, 1993	15	6	NP	11	NP	NP	0	0	0	4	NP	NP	0	0	0
Hawken 1997	48	41	38	23	22	21	0	0	0	25	19	17	0	1	1
Gordin 1997	9	9	9	6	6	5	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Mwinga 1998 ^(*)	42	24	12	27	NP	NP	0	1	0	15	NP	NP	0	0	0
Johnson 2001 ^(**)	115	81	65	64	45	24	0	1	1	51	36	20	0	5	0
Rangaka 2014	95	34	25	58	22	NP	3	0	0	37	12	NP	1	2	0
Danel 2015	83	41	40	58	29	28	3	2	4	27	12	12	1	3	1
TOTAL	407	236	195[‡]	247	-	-	6	4	5[†]	162	-	-	2	11	2^{††}

Notes pour le Tableau 15

N ou n : nombre de cas ; TB : tuberculose ; Cult+ : culture positive ; AntibG : antibiogramme

NP : non précisé ; NA : non applicable

MonoR INH : Monorésistante à l'INH

MultiR : résistante à au moins INH et RMP

AutreR : autre profil de résistance

(*) seuls les bras placebo et INH sont pris en compte

(**) seuls les bras placebo et INH sont pris en compte, IDR+ et anergiques mélangés

† Monorésistance à PZA (n=1), monorésistance à SM (n=2), résistance à INH-SM (n=1), résistance à INH-EMB (n=1)

†† Monorésistance à SM (n=2)

‡ En supposant que les 6 souches isolées dans l'étude de Pape ont été testées

4.6 Article de revue critique, Badje *et al*, soumis

Nous avons fait la synthèse de cette revue dans un manuscrit de revue critique de la littérature, reproduit en pages suivantes.

Il nous a paru important de produire un article à destination du public francophone, les pays africains francophones étant ceux où la chimioprophylaxie antituberculeuse est actuellement la moins appliquée.

Dans le même esprit, l'ANRS et l'OMS ont décidé, suite à la publication des résultats publiés dans *The Lancet Global Health*, d'organiser un symposium sur le thème de l'IPT à l'occasion de l'ICASA 2017 à Abidjan. L'ICASA est une conférence bilingue, français et anglais. J'y présenterai cette revue de la littérature, en français, dans la première partie de ce symposium. Un représentant de l'OMS détaillera ensuite les recommandations OMS sur l'IPT, et un représentant du Mozambique, l'expérience de mise en place et de suivi de l'IPT dans son pays. Ces exposés seront suivis d'une table ronde dans laquelle des représentants de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH de 4 pays (Côte d'Ivoire, Sénégal, Nigeria) débattront, en présence d'un représentant du monde associatif, des obstacles à l'IPT et des solutions proposées dans leurs pays respectifs.

La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux :

Revue critique de la littérature

Anani Badje^{1,2}, Raoul Moh^{1,2,3}, Jean-Baptiste Ntakpé^{1,2}, Gérard M. Kouame^{1,2}, Timothée Ouassa^{2,6}, Abo Kouame⁴, Christine Danel^{1,2}, Serge K. Domoua⁵, Serge P. Eholié^{1,2,3}, Xavier Anglaret^{1,2}

Affiliation

¹ Inserm 1219, Université de Bordeaux, France

² Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire

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

⁴ Programme National de Lutte contre le SIDA, Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁵ Service de Pneumologie, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

⁶ Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS), CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Correspondance

Anani Badje, MD, MPH

Centre INSERM 1219, Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

E-mail : Anani.Badje@u-bordeaux.fr

Tél : +33 5 57 57 17 65

Résumé

Depuis 1993, l'OMS recommande la prophylaxie par l'isoniazide (IPT), mais cette recommandation est peu appliquée. Le traitement antirétroviral (ARV) permet lui aussi de réduire le risque de tuberculose en restaurant l'immunité, et certains considèrent que l'IPT n'est plus d'actualité à l'ère des ARV. Dans cet article nous faisons une revue des essais randomisés d'IPT, en distinguant les « essais d'efficacité (EEIPT) » comparant l'IPT à un placebo ou à l'absence de chimioprophylaxie ; et les « essais de régime de chimioprophylaxie primaire antituberculeuse (ERCPPAT) », comparant plusieurs régimes entre eux.

Nous avons trouvé 17 essais (11 EEIPT et 6 ERCPPAT), incluant 19326 participants. Les régimes étudiés étaient 3H, 6H, 12H, 36H, 2RZ, 3RH, 3RZ, 3RHZ, et 3RPTH. Dix ont eu lieu exclusivement en Afrique, trois en Haïti, un en Inde, un aux USA, et deux étaient multi continentaux. Dans les pays où ont eu lieu ces essais, l'incidence de tuberculose en population générale variait de 3 à 834 pour 100 000 habitants. Dans 4/17 essais la moyenne des CD4 à l'inclusion était supérieure à 350/mm³ et dans 7/17 un traitement ARV était disponible.

Avec ou sans ARV, l'IPT réduit significativement le risque de tuberculose de 32% à 71% dans 6/7 essais en population générale, 6/6 essais en population générale avec IDR ou test Quantiferon positif (4 significatifs) et 5/9 essais en population avec tests négatifs (1 significatif). Pour ces dernières, les essais ont moins de puissance pour conclure que pour les autres. Avant les ARV, on ne trouve aucune tendance à une réduction de la mortalité par l'IPT, ni dans la population générale, ni dans les groupes avec tests positif ou négatif. Dans les essais sous ARV, par contre l'IPT réduit la mortalité dans tous les groupes, effet qui devient significatif dans les essais avec le plus de puissance. Dans les ERCPA, on ne trouve aucun argument pour préférer un autre régime à l'IPT. L'IPT est bien toléré, mais les EEIPT n'ont aucune puissance pour déceler les effets secondaires de l'INH, rares mais par ailleurs bien connus. Enfin, en réduisant sensiblement le nombre d'épisodes de tuberculose active, et donc de traitement antituberculeux curatif, il est possible que l'IPT diminue le risque de sélection de bacilles multirésistants, au lieu de d'aggraver ce risque.

Loin d'avoir été rendue obsolète par le traitement ARV, l'IPT reste donc une intervention d'une grande actualité. Elle réduit la mortalité, est peu coûteuse et facile à utiliser. En diminuant le nombre de cas de tuberculose, l'IPT participe à la réduction de la transmission et donc à une lutte globale pour l'éradication de cette maladie. Ces arguments devraient convaincre les plus réticents à appliquer les recommandations de l'OMS d'IPT.

Introduction

Au début des années 1980, la tuberculose a connu une résurgence due à la pandémie de VIH.[1,2] Depuis, la mobilisation de la communauté internationale a permis de reprendre le contrôle de ces deux maladies et d'en diminuer l'incidence et la mortalité.[3,4] Cependant rien n'est gagné, le relâchement pouvant encore conduire à un rebond.[5,6]

Une des mesures pour lutter contre la tuberculose associée au VIH est la chimioprophylaxie antituberculeuse, consistant à traiter une infection tuberculeuse latente dans le but de prévenir l'évolution vers une tuberculose active.[7] Le régime de chimioprophylaxie le plus évalué consiste à prescrire 6 à 12 mois de monothérapie par l'isoniazide. Il est désigné sous le terme de « Isoniazid Preventive Therapy » (IPT) dans la littérature, et c'est ce sigle « IPT » que nous utiliserons ici.

Depuis 1993, l'OMS recommande la prescription de l'IPT chez toutes les personnes infectées par le VIH qui n'ont pas de signes évocateurs de tuberculose active.[8] Même si elle repose sur des preuves scientifiques solides, cette recommandation est peu appliquée.[9] En 2015, sur les 30 pays à forte charge de co-infection tuberculose/VIH, 21 n'ont signalé aucune fourniture d'IPT et, dans les neuf qui ont rapporté des données, la couverture variait de 2% à 79%.[4] Cette mauvaise utilisation provient en partie de ce que les essais randomisés réalisés avant l'ère des traitements antirétroviraux (ARV) ont montré l'efficacité de l'IPT pour protéger de la tuberculose, mais n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité. Ces essais ont en majorité eu lieu chez des personnes ayant une immunodépression avancée. Or, le traitement ARV permet lui aussi de réduire le risque de tuberculose en faisant régresser l'immunodépression, et certains considèrent que l'IPT n'est plus d'actualité et que la priorité serait de mettre tout le monde sous traitement ARV efficace.

Trois essais récents apportent un éclairage nouveau, et permettent de mieux situer l'IPT dans l'arsenal thérapeutique actuel. Dans cet article nous proposons une revue de la littérature concernant les essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse publiés de 1993 à 2017, pour mieux comprendre l'évolution des connaissances et la pertinence de cette intervention à l'ère des traitements ARV.

Méthodes

Nous avons fait une première sélection d'articles sur Medline en utilisant les mots clés « tuberculosis », « prophylaxis », « HIV ». Nous avons retenu les articles rapportant des résultats d'essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse chez les personnes infectées par le VIH sans limitation de dates. Nous avons fait une lecture standardisée des articles rapportant les résultats princeps ou de suivi prolongé de ces essais, en recueillant :

- Les caractéristiques des études (type, lieu, critères d'inclusion, nombre et caractéristiques de participants, régimes de chimioprophylaxie étudiés, présence de traitement antirétroviral combiné, durée de suivi, puissance statistique, et qualité) ;
- Les comparaisons entre les bras de randomisation concernant : le risque de tuberculose et le risque de décès globalement et par résultats de tests immunologiques cutanés ou d'activation lymphocytaire ; la tolérance et les résistances.
- L'interaction de l'effet principal avec le temps, et avec le traitement ARV.

Nous avons distingué les « essais d'efficacité » de la chimioprophylaxie, comparant un régime de chimioprophylaxie à un placebo ou à l'absence de chimioprophylaxie ; et les « essais de régime », comparant plusieurs régimes de chimioprophylaxie entre eux.

Pour disposer d'un élément standard indiquant la puissance statistique, nous avons calculé un « coefficient de puissance » C_p en multipliant le nombre de patient-années par l'incidence de la tuberculose dans la population de référence. Ceci parce que pour une puissance et un risque alpha donnés, la capacité à montrer une même réduction de risque dépend du nombre de patients, du volume de suivi et du niveau d'incidence dans la population.

L'IDR positive a été définie par une induration ≥ 5 mm, l'IDR négative comme une induration < 5 mm, et l'anergie comme l'absence d'induration.[10,11]

Résultats

Caractéristiques des essais

Nous avons retrouvé dix-sept essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire (Tableau 1).[12–28] Ces essais ont inclus en tout 19326 participants. Onze étaient des « essais d'efficacité »[12–19,22,23,28] et six des « essais de régime ».[20,21,24–27]. Parmi ces 17 essais, quatre ont publié des résultats de suivis prolongés à distance des résultats principaux.

Dans les « essais d'efficacité », les régimes étudiés étaient 3 mois, 6 mois ou 12 mois d'isoniazide (3H, 6H, 12H), trois mois d'isoniazide plus rifampicine (3RH), trois mois de rifampicine plus pyrazinamide (3RZ), et trois mois d'isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide (3RHZ). Dans les « essais de régimes », on retrouve les mêmes combinaisons, ainsi que 2RZ, 2ERHZ/4RH, 36H, 3 mois d'isoniazide (3H), 3 mois d'isoniazide avec rifapentine (3RPTH), 3 mois de rifampicine avec isoniazide (3RH) et isoniazide prolongé pendant toute la durée de l'essai (H-prol).[25]

Dix essais sur 17 ont eu lieu totalement ou en partie en Afrique (Afrique du Sud, Malawi, Côte d'Ivoire, Botswana, Zambie, Kenya, Ouganda, Zimbabwe), trois en Haïti, un en Inde,[26] un aux USA, et les deux autres dans une partie de ces pays plus le Mexique, le Pérou et le Brésil. Le poids de la tuberculose dans ces pays est illustré dans la Figure 1A.

Dans seulement quatre essais sur 17 (dont deux « essais d'efficacité » sur 11), la moyenne ou médiane des CD4 à l'inclusion était supérieure à 350/mm³. Dans les 13 autres, soit elle était inférieure à 350 /mm³, soit le niveau de CD4 n'était pas mesuré mais on peut supposer qu'il était bas puisque la mortalité à court terme était élevée. Dans 10 essais sur 17, les participants ne recevaient pas de traitement ARV, et dans les sept autres (dont trois essais d'efficacité sur 11) un traitement ARV combiné y était disponible.

Dix essais sur 17 (dont sept essais d'efficacité sur 11) ont eu lieu dans la population générale c'est-à-dire non sélectionnée sur la base de résultats d'IDR. Trois essais ont eu lieu dans la population recrutée sur la base d'une IDR positive, deux sur la base d'une IDR négative, un sur la base d'une anergie au test cutané, et un sur la base soit d'une IDR positive soit d'une anergie. Dans 6 des 10 essais en population générale (tous des essais d'efficacité), des analyses stratifiées sur la base du résultat d'IDR ou du test d'activation lymphocytaire ont été réalisées secondairement.[12,14–16,18,19] Ces analyses stratifiées ont toujours eu lieu sur un échantillon important des participants mais jamais dans la population complète.

– Effet de l'IPT pour réduire la tuberculose

Dans la population générale, c'est-à-dire non sélectionnée sur la base de résultats d'IDR, six essais d'efficacité sur sept montrent une réduction significative du risque de tuberculose par l'IPT (Figure 2). L'ampleur de cette réduction s'étend de 32% à 71%. Dans un de ces essais, celui de Mwinga, le résultat est statistiquement limite, mais il devient significatif dans le suivi prolongé (Quigley).[16,29] Dans le seul essai où on ne retrouve aucune différence, celui de Hawken, 30% des participants n'avaient pas été vus dans les 6 derniers mois de suivi, ce qui en limite la qualité.[15]

Six essais d'efficacité présentent des résultats dans la population des patients ayant une IDR positive ou un test Quantiferon positif. Dans tous ces essais, l'IPT réduit le risque de tuberculose dans ce groupe de patients. Ce résultat est statistiquement significatif dans quatre essais, et non significatif dans les deux autres (dont celui de Hawken, de qualité limitée). Dans un de ces essais, celui de Whalen, le résultat est significatif, et devient non significatif dans le suivi prolongé (Johnson).[14,30]

Neuf essais d'efficacité présentent des résultats dans la population des patients ayant une IDR négative ou un test Quantiferon négatif. L'IPT réduit le risque de tuberculose dans ce groupe dans cinq de ces neuf essais. Ce résultat est statistiquement significatif dans un seul de ces 5 essais. [18] Dans trois des neuf essais, il y a une augmentation non significative du risque de tuberculose, mais ces trois essais (Hawken, Fitzgerald, Mohamed) sont de qualité limitée et de puissance faible. [15,17,22] Globalement, les analyses en population avec tests négatifs ont moins de puissance que celles avec tests positifs ou que les analyses en population générale (Figure 2).

– Effet de l'IPT pour réduire la mortalité

L'efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité est présentée dans le tableau 2 pour la population générale et dans l'annexe 1 pour les groupes de tests positifs ou négatifs.

Avant l'ère des ARV, on ne trouve aucune tendance à une réduction de la mortalité par l'IPT, ni dans la population générale (Tableau 2), ni dans les groupes de personnes avec IDR positive ou négative (Annexe 1). Ceci n'est probablement pas dû à un problème de puissance, le nombre de décès dans ces essais étant plus élevé que le nombre d'épisodes de tuberculoses.

Dans les essais sous ARV, par contre, les résultats tendent à montrer une réduction de la mortalité par l'IPT dans tous les groupes : Dans l'essai de Rangaka, cette réduction n'est significative que chez les personnes avec IDR négative.[18] Dans l'essai Temprano, doté d'un suivi deux fois supérieur à celui de Rangaka, la mortalité est significative.[19] Dans l'essai de Hakim, où l'intervention combinée contient l'IPT mais également d'autres mesures, la réduction de la mortalité est également significative.[28]

– Maintien de l'efficacité de l'IPT au cours du temps

Un seul essai d'efficacité a mis en évidence une interaction statistiquement significative entre l'IPT et le temps ($p=0,046$): c'est le suivi prolongé de l'essai de Mwinga en Zambie (Quigley).[29] Dans deux autres essais (Whalen/Johnson, Rangaka), l'interaction n'est pas significative mais les auteurs rapportent des hazard ratio de tuberculose croissant avec le temps qui suggèrent une décroissance de l'efficacité.[14,18,30] A l'inverse, dans l'essai Temprano qui est celui qui dispose du plus grand nombre de suivi moyen et de suivi cumulé, donc d'une forte puissance pour juger de l'interaction avec le temps, il n'y a clairement aucune interaction ($p=0,91$).[19]

Trois essais ont exploré la question de savoir si une chimioprophylaxie prolongée d'au moins 36 mois était plus efficace que 6 mois : Samandari (6H vs. 36H dans la population générale), [24] Swaminathan (6EH vs. 36H dans la population générale)[26] et Martinson (6H vs. H-prol de durée moyenne de 3,3 ans dans la population avec IDR positive)(Annexe 2).[25] Dans les trois essais, une fraction de la population a reçu des ARV (67% pour Samandari, 25% pour Swaminathan, 18,7% pour Martinson). Les résultats, montrent que, comparé à un traitement de 6 mois, le traitement prolongé tend à diminuer le risque de tuberculose : dans la population générale, de façon significative chez Samandari et non significative chez Swaminathan ; dans la population avec IDR positive, de façon significative chez Samandari et non significative chez Swaminathan et chez Martinson. Le traitement prolongé tend à diminuer la mortalité dans la population avec IDR positive, de façon significative chez Samandari et non significative chez Swaminathan et chez Martinson.

– Efficacité des autres régimes

– Dans les essais « d'efficacité » de Whalen et Mwinga qui comparent plusieurs régimes (6H, 3RH, 3RHZ) à un placebo mais ne comparent pas ces régimes entre eux, 3RH, 3RHZ et 3RZ paraissent d'efficacité similaire à 6H pour réduire la tuberculose et pas meilleurs pour réduire la mortalité.[14,16]

Dans les essais qui comparent 2RZ, 3RH, 3RHZ, 3RPTH (Johnson, Halsey, Gordin et Martinson) à 6H ou 12H chez des personnes avec IDR positives, on ne trouve aucune tendance à une différence de risque de tuberculose entre ces régimes et 6H.[13,20,25,30] Il existe une éventuelle tendance vers plus de réduction de la mortalité par les régimes 2RZ et 3RH mais elle n'est pas statistiquement significative.[21,25]

– Tolérance

Dans les essais d'efficacité, le risque d'arrêt prématuré du traitement ou d'effets indésirables sérieux (globalement ou par groupe d'effets indésirables classés par appareil, hépatique, neurologique, cutané et autre) n'était pas plus élevé chez les personnes prenant de l'INH par rapport à celles qui ne prenaient aucune prophylaxie. [12–19,22,23,28] Dans les essais de

régimes, le risque d'effet indésirable sévère ou d'arrêt de traitement n'était pas non plus statistiquement différent entre l'IPT et les autres régimes. [20,21,24–27]

– Résistance

Sept essais d'efficacité ont rapporté des résultats concernant la résistance (tableau 3).[12,13,15,16,18,19,30] Dans ces essais totalisant 8493 participants, 407 cas de tuberculose ont été documentés, et 236 souches ont été isolées, dont 195 ont bénéficié d'un antibiogramme. Dans les bras IPT : il y avait plus de souches monorésistantes à l'INH (IPT, n=11 ; sans chimioprophylaxie, n=4). Dans le bras sans chimioprophylaxie, il y avait plus de cas de tuberculose (IPT, n=162 ; sans chimioprophylaxie, n=246), plus de souches multirésistantes (IPT, n=2 ; sans chimioprophylaxie, n=6) et plus de souches avec un autre profil de résistance (IPT, n=2 ; sans chimioprophylaxie, n=5).

Discussion

Cette revue de la littérature des essais réalisés avant et après l'arrivée des traitements ARV confirme les bénéfices de l'IPT et met en lumière deux phénomènes.

Premièrement, le traitement ARV semble jouer un rôle amplificateur de l'effet de l'IPT.

Avant l'ère des ARV, les essais démontraient que l'IPT protégeait contre la tuberculose, mais il n'y avait aucune indication de ce qu'elle pouvait diminuer la mortalité. Les essais étaient réalisés chez des personnes ayant une immunodépression plutôt avancée, le nombre de décès y était supérieur au nombre de tuberculoses, et l'absence de mise en évidence d'une réduction de la mortalité n'y était donc pas une question de puissance. Les incidences de décès étaient similaires dans les groupes avec et sans INH, et les Hazard ratio généralement supérieurs à 1,00.

Sous traitement ARV, on observe un changement. Dans le premier essai réalisé sous ARV, celui de Rangaka, l'incidence de décès était de 1,2/100 personne-années dans le groupe sans INH et de 0,9/100 personne-années dans le groupe INH, et le hazard ratio de 0,72.[18] La différence n'était pas statistiquement significative par manque probable de puissance. Dans l'essai Temprano, ayant des incidences similaires mais un suivi cumulé deux fois supérieur à ceux de l'essai de Rangaka, l'effet protecteur de l'IPT contre la mortalité devient significatif.[31]

Ceci suggère une première conclusion : « c'est sous traitement antirétroviral que l'IPT protège le mieux contre la mortalité ».

Cette conclusion est logique. Chez une personne immunodéprimée qui ne prend pas d'ARV, l'immunodépression s'aggrave, provoquant un risque croissant de contracter une maladie opportuniste létale.[32,33] Si on évite une de ces maladies, on est exposé de façon croissante aux autres. Une chimioprophylaxie donnée diminue donc le risque de la maladie ciblée mais ne diminue pas le risque de décès. Ce phénomène était connu dans les chimoprophylaxies des infections opportunistes avant l'ère des ARV.[34] A contrario, chez une personne sous traitement ARV, l'immunité s'améliore et le risque de développer les maladies opportunistes létales diminue considérablement. Le risque de tuberculose diminue lui aussi, mais moins que celui d'autres maladies du stade SIDA, la tuberculose étant une maladie à la fois opportuniste et communautaire. [35] En prévenant la tuberculose on diminue donc le risque de mortalité,

et cette protection devient apparente par le fait que d'autres causes de mortalité ont disparu par l'effet des ARV.

Deuxièmement, avant l'ère des ARV, les résultats des essais d'IPT suggéraient une perte d'efficacité au cours du temps, mais ceci reposait sur des données de puissance limitée pour analyser cet aspect. Dans l'essai Temprano, où la médiane de suivi prolongé est de 4,9 ans (presque deux fois supérieure à tous les autres essais d'efficacité en dehors de celui de Hakim) et où 89% des personnes ont débuté les ARV, on ne constate aucune perte d'efficacité au cours du temps. Sur ce point, qui pose la question de la nécessité d'une chimioprophylaxie prolongée, l'environnement est sans doute important. Le risque de nouvelle infection tuberculeuse après l'arrêt d'une chimioprophylaxie, et donc le risque de perte du bénéfice au cours du temps d'une IPT de durée limitée, est probablement proportionnel au risque annuel de nouvelle infection tuberculeuse. L'essai Temprano s'est déroulé dans un contexte de risque élevé par rapport à l'Europe ou l'Amérique du Nord mais faible comparé à l'Afrique Australe.[4] Savoir s'il faut prolonger l'IPT au-delà de 12 mois est donc une question adaptée aux régions de très forte prévalence.

Sous ARV, les essais de Rangaka et Temprano apportent un éclairage nouveau, en stratifiant sur les résultats des tests d'activation lymphocytaires plus performants pour le diagnostic de tuberculose latente que les tests cutanés : Ils montrent des résultats équilibrés entre le groupe des personnes ayant un test positif et celui des personnes ayant un test négatif. Dans l'essai Temprano, le hazard ratio de tuberculose entre le groupe avec et sans IPT est de 0,43 chez les personnes ayant un test Quantiferon positif et 0,58 chez celles ayant un test négatif.[19] La différence est significative dans le premier cas et pas dans le second. Dans l'essai de Rangaka, le hazard ratio de tuberculose entre le groupe avec et sans IPT est de 0,76 chez les personnes ayant un test positif et 0,40 chez celles ayant un test négatif.[18] La différence est significative dans le second cas et pas dans le premier. Dans les deux essais, la non significativité dans l'un ou l'autre des deux groupes est possiblement due à un manque de puissance. Ces résultats contrastent avec ceux des études réalisées avant l'ère des ARV, où l'efficacité de l'IPT pour prévenir la tuberculose était nette chez les personnes avec IDR positive et l'était moins chez celles avec IDR négative.[12,14,16] Dans l'essai Temprano, les courbes de survie montrent, comme attendu, que les personnes qui avaient un test Quantiferon positif à l'inclusion avaient un plus grand risque de tuberculose dans les deux premières années que celles qui avaient un test négatif. Dans les deux premières années, l'IPT paraissait être efficace essentiellement chez les personnes qui avaient un test positif à l'inclusion. Ces résultats sont logiques pour ce qu'on sait du principe l'IPT, qui traite une tuberculose latente pour prévenir une réactivation ultérieure. Par contre, les courbes suggèrent aussi qu'après deux ans le risque de tuberculose augmente chez les personnes qui avaient un test négatif à l'inclusion, au point de dépasser alors celles qui avaient un test positif. Après deux ans, l'IPT semble alors protéger du risque de tuberculose dans ce groupe des personnes qui avaient un test QTF négatif. S'il se confirme, ce phénomène reste à expliquer.

Le souci lié à l'emploi de toute molécule antituberculeuse est de ne pas favoriser le risque d'émergence de multirésistance. Si les résultats compilés des essais d'efficacité de l'IPT ne peuvent pas nous montrer de différence significative à ce sujet en raison d'effectifs limités, ils suggèrent cependant deux éléments de discussion.

Chez les personnes qui reçoivent l'IPT et développent ensuite une tuberculose, il semble y avoir plus de monorésistance à l'INH. Il est possible qu'une partie soit des résistances primaires pré-existantes à l'IPT. Si on exclut convenablement les personnes porteuses d'une tuberculose maladie avant l'IPT, elle présente peu de risques de sélectionner des bacilles résistants puisque la charge bacillaire présente chez une personne porteuse d'une tuberculose latente (10^5) est inférieure au risque spontanée de mutation de résistance à l'INH (10^6).[36]

Mais le point important est que chez les personnes qui reçoivent l'IPT, il y a également beaucoup moins d'épisodes de tuberculose maladie, et qu'il semble y avoir moins de multirésistance. Ceci est logique, puisque le vrai risque de sélectionner des bacilles multirésistants provient de tuberculose maladie traitée incomplètement. En diminuant le nombre d'épisodes de tuberculose maladie, l'IPT pourrait donc contribuer à diminuer le risque d'émergence de multirésistance, au lieu de l'augmenter.

En conclusion, les preuves accumulées entre 1993 et 2017 suggèrent que le traitement ARV modifie certains paramètres de l'IPT qu'on pensait auparavant solidement établis. Avant l'ère des ARV on considérait que l'efficacité de l'IPT était forte chez les personnes avec IDR positive mais faible chez les personnes avec IDR négative, qu'il y avait une perte d'efficacité de l'IPT au cours du temps et que l'IPT n'avait pas d'effet sur la mortalité. Avec les ARV, on voit que l'IPT réduit non seulement la TB mais aussi la mortalité, que cette efficacité est prolongée et qu'elle ne semble pas dépendre du résultat des tests immunologiques

Loin d'avoir été rendue obsolète par le traitement ARV, l'IPT reste une intervention d'une grande actualité. Elle réduit la mortalité, est peu coûteuse et facile à utiliser. En diminuant le nombre de cas de tuberculose, l'IPT participe aussi à la réduction de la transmission et donc à une lutte globale pour l'éradication de cette maladie.[37,38]

Ces arguments devraient convaincre les programmes nationaux et les médecins jusque-là réticents à appliquer les recommandations de l'OMS concernant l'IPT.

Remerciements

Les auteurs remercient les équipe et PACCI et du centre Inserm 1219, ainsi que ANRS qui a financé la bourse de thèse de Anani BADJE.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Références

1. Chretien J. Tuberculose et VIH. *Bull Acad Natle Méd.* 1994;178(6):1045-68.
2. Phillips L. Infectious disease: TB's revenge. *Nat News.* 2013;493(7430):14.
3. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis—a World Health Organization Perspective. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1).
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Disponible à: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf> (consulté le 30 octobre 2017)
5. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet.* 2010;375(9728):1814-29.
6. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination. *Infect Dis Rep.* 2016;8(2): 6570.
7. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127-35.
8. Organization WH. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV : Policy statement. *Rec Relevé Épidémiologique Hebd.* 1999;74(46):385-98.
9. Gupta S, Granich R, Date A, Lepere P, Hersh B, Gouws E, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1149-58.
10. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. *Médecine Mal Infect.* 2004;34(8):358-63.
11. Moreno S. Risk for Developing Tuberculosis among Anergic Patients Infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1993;119(3):194-8.
12. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet.* 1993;342(8866):268-72.
13. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A Controlled Trial of Isoniazid in Persons with Anergy and Human Immunodeficiency Virus Infection Who Are at High Risk for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 1997;337(5):315-20.
14. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* 1997;337(12):801-8.
15. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS.* 1997;11(7):875-82.
16. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS.* 1998;12(18):2447-57.

17. Mohammed A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Randomised controlled trial of isoniazid preventive therapy in South African adults with advanced HIV disease. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1114-20.
18. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682-90.
19. Christine Danel, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
20. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;351(9105):786-92.
21. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA*. 2000;283(11):1445-50.
22. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, Mellon LR, Noel E, Johnson WD, et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative Hiv-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 28(3):305-7.
23. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of Routine Isoniazid Preventive Therapy on Tuberculosis Incidence Among HIV-Infected Men in South Africa: A Novel Randomized Incremental Recruitment Study. *JAMA*. 2005;293(22):2719-25.
24. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9777):1588-98.
25. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
26. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *PloS One*. 2012;7(12):e47400.
27. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, Sun X, Moses A, Riviere C, et al. Empiric Tuberculosis Therapy versus Isoniazid in Advanced HIV-infected Adult Outpatients Initiating Antiretroviral Therapy: a Multi-Country Randomized Controlled Trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1198-209.
28. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377(3):233-45.

29. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Jdh P, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of Hiv-infected Zambian adults. *AIDS*. 15(2):215-22.
30. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Kityo CM, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in Hiv-infected adults. *AIDS*. 15(16):2137-47.
31. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-9.
32. Seger D. Acquired Immune Deficiency Syndrome. *J Emerg Med*. 1984;2(2):117-28.
33. Peterman TA, Drotman DP, Curran JW. Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Epidemiol Rev*. 1985;7(1):1-21.
34. Freedberg KA, Scharfstein JA, Iii GRS, Losina E, Weinstein MC, Craven DE, et al. The Cost-effectiveness of Preventing AIDS-Related Opportunistic Infections. *JAMA*. 1998;279(2):130-6.
35. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):714-23.
36. Grosset JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 2:S347-352.
37. Matteelli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis. *Presse Médicale*. 2017;46(2, Part 2):e13-21.
38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1327-30.

Tableau 1 : Caractéristiques des 17 essais randomisés de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

	Lieu	Intervention	Ref	ARV	CD4 initiaux	N	Durée Suivi (années)	IDR	Suivi prolongé Oui/N on	Durée (années)
<i>Essais d'efficacité</i>										
Pape, <i>Lancet</i> 1993	Haïti	12H	Vit B6	Non	Inconnu	118	2,8	Tous	Non	-
Gordin , <i>N Eng J Med</i> 1997	USA	6H	Placebo	Non	240	517	2,7	AN	Non	-
Whalen, <i>N Eng J Med</i> 1997	Ouganda	6H, 3RH, 3RHZ	Placebo	Non	Inconnu	2736	1,2	IDR+/AN	Oui ⁽¹⁾	1,9
Hawken, <i>AIDS</i> 1997	Kenya	6H	Placebo	Non	333	684	1,7	Tous	Non	-
Mwinga, <i>AIDS</i> 1998	Zambie	6H, 3RZ	Placebo	Non	Inconnu	1053	1,6	Tous	Oui ⁽²⁾	3,0
Fitzgerald, <i>JAID</i> 2001	Haïti	12H	Placebo	Non	Inconnu	237	2,4	IDR -	Non	-
Grant, <i>JAMA</i> 2005	Afrique du Sud	6H	Rien ⁽³⁾	Non	371	1655	1,8	Tous	Non	-
Mohammed, <i>IJTL D</i> 2007	Afrique du Sud	12H	Placebo	Non	108	98	1,0	IDR -	Non	-
Rangaka, <i>Lancet</i> 2014	Afrique du Sud	12H	Placebo	Oui	216	1329	2,7	Tous	Non	-
Danel, <i>N Eng J Med</i> 2015	Côte d'Ivoire	6H	Rien	Oui	464	2056	2,4	Tous	Oui ⁽⁴⁾	4,9
Hakim, <i>N Eng J Med</i> 2017	4 pays ⁽⁵⁾	3H ⁽⁶⁾	Rien	Oui	37	1805	1,0	Tous	Non	-
<i>Essais de comparaison de régimes</i>										
Halsey, <i>Lancet</i> 1998	Haïti	2RZ	6H	Non	22%	750	2,5	IDR +	Non	-
Gordin , <i>JAMA</i> 2000	3 pays ⁽⁷⁾	2RZ	12H	Non	440	1583	3,1	IDR +	Non	-
Samandari, <i>Lancet</i> 2011	Botswana	36H	6H	Oui	297	1995	2,7	Tous	Oui ⁽⁸⁾	4,9
Martinson, <i>N Eng J Med</i> 2011	Afrique du Sud	H-prol ⁽⁹⁾ , 3RH, 3RPTH	6H	Oui	484	1148	3,7	IDR +	Non	-
Swaminathan, <i>Plos One</i> 2012	Inde	36H	6EH	Oui	<350	712	2,6	Tous	Non	-
Hosseini pour, <i>Lancet</i> 2016	10 pays ⁽¹⁰⁾	2HRZE/4RH ⁽¹¹⁾	6H	Oui	18	850	2,0	Tous	Non	-

Notes pour le tableau 1

Essai d'efficacité: essais comparant une chimioprophylaxie antituberculeuse primaire à l'absence de chimioprophylaxie antituberculeuse (placebo ou absence de prophylaxie)

Essais de comparaison de régimes : essais comparant plusieurs régimes de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire et ne comportant pas de bras sans chimioprophylaxie antituberculeuse

Ref : bras de référence ; Intervention : régimes comparés au bras de référence (quand plusieurs régimes sont indiqués, chacun a été comparé séparément au bras de référence)

H : isoniazide; R : rifampicine; RPT : rifapentine ; E : ethambutol ; Z : pyrazinamide. Le chiffre représente le nombre de mois de traitement (*eg.* 12H=12 mois d'isoniazide)

ARV : traitement antirétroviral concomitant à la chimioprophylaxie antituberculeuse.

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai, à l'exception de celui de l'essai de Halsey *et col*, qui est en pourcentage.

N : nombre de participants.

Pour les CD4 et la durée de suivi, moyenne (en caractères normaux) ou *médiane* (en caractères italiques).

IDR : intradermoréaction à la tuberculine. Cette colonne indique si la population de l'essai était sélectionnée sur la base du résultat de l'IDR ; Tous=pas de sélection sur la base de l'IDR ; IDR+ : seules les personnes avec une IDR positive (induration >5 mm) étaient incluses ; IDR- : seules les personnes avec une IDR négative étaient incluses. AN= seules les personnes avec une anergie tuberculitique étaient incluses. IDR+/AN= cet essai ne recrutait que les personnes avec IDR positive ou anergique.

(1) Johnson, *AIDS* 2001

(2) Quigley, *AIDS* 2001

(3) Dans cet essai tous les participants recevaient l'IPT, mais ils étaient randomisés pour débiter l'IPT à une date donnée. Les dates de début étaient étalées dans le temps. La comparaison se faisait ensuite entre période pré-IPT et période IPT et post-IPT.

(4) Badje, *Lancet Glob Health* 2017

(5) Ouganda, Zimbabwe, Malawi, Kenya

(6) dans le cadre d'une "prophylaxie élargie" ("enhanced prophylaxis") comprenant : 12 semaines de isoniazide-pyridoxine (coformulé avec cotrimoxazole dans un comprimé unique), 12 semaines de fluconazole, 5 jours d'azithromycine, et une dose unique d'albendazole

(7) USA, Mexico, Haïti

(8) Samandari, *AIDS* 2015

(9) H-prol : isoniazide prolongé : les patients ont reçu 300 mg/ d'INH pendant toute la durée de l'essai (≤ 6 ans)

(10) Malawi, Afrique du Sud, Haïti, Kenya, Zambie, Inde, Brésil, Zimbabwe, Pérou, et Ouganda

(11) Les patients inclus dans ce groupe recevaient une combinaison fixe de rifampicine, isoniazide, ethambutol et pyrazinamide (posologie adaptée au poids) pendant 8 semaines, suivie d'une combinaison fixe de rifampicine plus isoniazide pendant 16 semaines. Ce traitement curatif empirique débutait 7 jours après la mise d'un traitement ARV.

Tableau 2 : Efficacité de l’IPT pour réduire la mortalité en population générale des adultes infectés par le VIH

Référence	Pays	Bras	CD4 initiaux	Durée de suivi	% sous ARV	N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
Avant les ARV										
Pape, 1993	Haïti	VitB6	Inconnu	147	0	60	12	NP	-	-
		12H	Inconnu	182	0	58	5	NP	NP	-
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	346	595	0	342	57	9,6	-	-
		6H	322	582	0	342	62	10,6	1,18	0,79-1,75
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	Inconnu	603	0	350	58	9,6	-	-
		6H	Inconnu	589	0	352	59	10,0	1,05	0,87-1,76
		3RZ	Inconnu	578	0	351	68	11,8	1,24	0,73-1,5
Quigley, 2001	Zambie	Placebo	Inconnu	1068	0	350	90	8,4	-	-
		6H	Inconnu	1061	0	352	85	8,0	0,95	0,71-1,28
		3RZ	Inconnu	1009	0	351	106	10,5	1,24	0,94-1,65
Sous ARV										
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	214	1792	100	667	21	1,2	-	-
		12H	218	1786	100	662	16	0,9	0,72	0,34-1,34
Danel, 2015	C. d’Ivoire	Abs. CPAT	464	2484	80	1030	29	1,2	-	-
		6H	463	2538	78	1026	18	0,7	0,60	0,34-1,09
Badje, 2017	C. d’Ivoire	Abs. CPAT	464	4636	88	1030	52	1,1	-	-
		6H	463	4768	90	1026	34	0,7	0,63	0,41-0,97
Hakim, 2017	4 pays ⁽¹⁾	Abs. CPAT	36	NP	89	899	127	14,3	-	-
		3H ⁽²⁾	38	NP	91	906	98	11,0	0,76	0,58-0,99

Notes pour le tableau 2

Les flèches indiquent la publication qui décrit le suivi prolongé d'un essai (la publication princeps est à l'origine de la flèche et celle des résultats prolongés au bout de la flèche).

IDR : Intradermoréaction ; IC : Intervalle de confiance

H : isoniazide; R : rifampicine ; Z : pyrazinamide ; Abs CPAT : absence de chimioprophylaxie antituberculeuse

A. Sud : Afrique du Sud ; C. d'Ivoire : Côte d'Ivoire

NP : non précisé

ARV : traitement antirétroviral ;

La mortalité est exprimée en incidence pour cent patient-années

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai. Les chiffres sont indiqués en moyenne (en caractères normaux) ou en *médiane* (en caractères italiques).

La durée de suivi est exprimée en patient-années

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

⁽¹⁾ Ouganda, Zimbabwe, Malawi, Kenya

⁽²⁾ dans le cadre d'une "prophylaxie élargie" ("enhanced prophylaxis") comprenant: 12 semaines de isoniazide-pyridoxine (coformulé avec cotrimoxazole dans un comprimé unique), 12 semaines de fluconazole, 5 jours d'azithromycine, et une dose unique d'albendazole

Tableau 3 : Résistance aux antituberculeux des souches isolées dans les essais d'efficacité de l'IPT

	TOTAL			Bras « absence de chimio prophylaxie »				Bras IPT			
	TB	Cultures positives	Antibiogrammes réalisés	TB				TB			
	N	N	N	Multi R	Mono R INH	Autre R	Multi R	Mono R INH	Autre R		
	N	N	N	n	n	n	n	n	n	n	n
Pape, 1993	15	6	NP	11	0	0	0	4	0	0	0
Hawken 1997	48	41	38	23	0	0	0	25	0	1	1
Gordin 1997	9	9	9	6	0	0	0	3	0	0	0
Mwinga 1998 ^(*)	42	24	12	27	0	1	0	15	0	0	0
Johnson 2001 ^(**)	115	81	65	64	0	1	1	51	0	5	0
Rangaka 2014	95	34	25	58	3	0	0	37	1	2	0
Danel 2015	83	41	40	58	3	2	4	27	1	3	1
TOTAL	407	236	195	247	6	4	5[†]	162	2	11	2^{††}

Notes pour le tableau 3

N ou n : nombre de cas ; TB : tuberculose

MonoR INH : Monorésistantes à l'INH

MultiR : résistantes à au moins INH et RMP

AutreR : autre profil de résistance

(*) seuls les bras placebo et INH sont pris en compte

(**) seuls les bras placebo et INH sont pris en compte, IDR+ et anergiques mélangés

† Monorésistance à la pyrazinamide (n=1), monorésistance à la streptomycine (n=2), résistance à l'isoniazide et la streptomycine (n=1), résistance à l'isoniazide et l'éthambutol (n=1)

†† Monorésistance à la streptomycine (n=2)

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Poids de la tuberculose dans les pays où se sont déroulés des essais d'efficacité de la chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

Figure 1A. Incidence de la tuberculose maladie pour 100 000 habitants à l'époque de réalisation des essais de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

Notes pour la Figure 1A

Source : Les données proviennent du Répertoire de données de l'Observatoire mondial de la santé de l'OMS [36]

La taille des points rouges est proportionnelle au chiffre d'incidence de la tuberculose (pour 100 000 habitants) au cours de l'année médiane de la période du ou des essais de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire qui s'est ou se sont déroulés dans les pays concernés.

Figure 1B. Evolution de l'incidence de tuberculose maladie pour 100 000 habitants entre 2000 et 2014 dans les pays où ont eu lieu les essais d'efficacité de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

Source : Les données proviennent du rapport de lutte contre la tuberculose dans le monde de l'OMS via le site internet de la Banque mondiale [36]

Figure 2. Efficacité de l'IPT pour réduire la tuberculose

Légende pour la figure 2

Cette figure détaille les risques relatifs (hazard ratios) de tuberculose entre les groupes ayant reçu l'IPT et ceux avec placebo ou absence de prophylaxie dans les essais d'efficacité de l'IPT.

Dans le tableau en haut de la figure, les colonnes où la case est grisée indique l'analyse principale des essais. Les cases blanches indiquent des analyses secondaires par sous-groupe (de résultat d'IDR ou de test d'activation lymphocytaires). La ligne « puissance » indique le coefficient de puissance (suivi cumulé en patient-années x incidence de tuberculose dans le groupe sans intervention). La ligne « suivi » indique le suivi cumulé dans les deux groupes en patient-années.

Les résultats des essais sont classés de gauche à droite par puissance décroissante.

Dans la figure, les losanges indiquent le hazard ratio de tuberculose dans le groupe « avec IPT » en comparaison au groupe « sans IPT ». Quand les losanges sont jaunes, les participants à l'essai avaient accès à un traitement antirétroviral. Quand les losanges sont noirs, aucun participant à l'essai n'ont reçu de traitement antirétroviral. Les barres verticales indiquent l'intervalle de confiance du Hazard Ratio.

Tous patients : analyse effectuée chez des personnes non incluses sur la base du résultat de l'IDR ;

IDR POS : analyse effectuée chez des personnes ayant une IDR positive à l'inclusion ;

IDR NEG : analyse effectuée chez des personnes ayant une IDR négative à l'inclusion, ou une anergie cutanée.

QTF POS : analyse effectuée chez des personnes ayant un test quantiferon positif à l'inclusion ;

QTF NEG : analyse effectuée chez des personnes ayant un test quantiferon négatif à l'inclusion.

Les flèches indiquent la publication qui décrit le suivi prolongé d'un essai (la publication princeps est à l'origine de la flèche et celle des résultats prolongés au bout de la flèche).

Figure 1A. Incidence de la tuberculose à l'époque de réalisation des essais de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

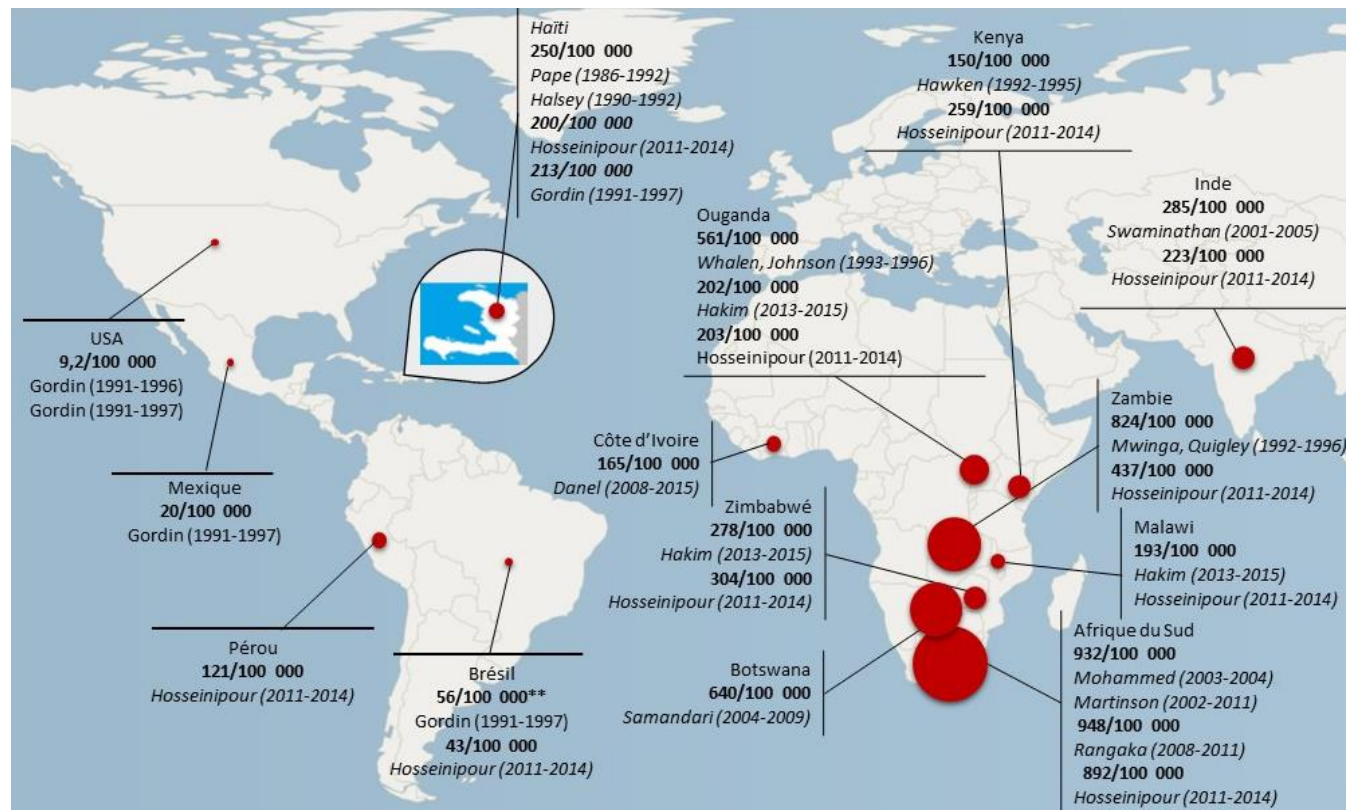


Figure 1B. Evolution de l'incidence de tuberculose entre 2000 et 2015 dans les pays où ont eu lieu les essais d'efficacité de chimioprophylaxie antituberculeuse primaire

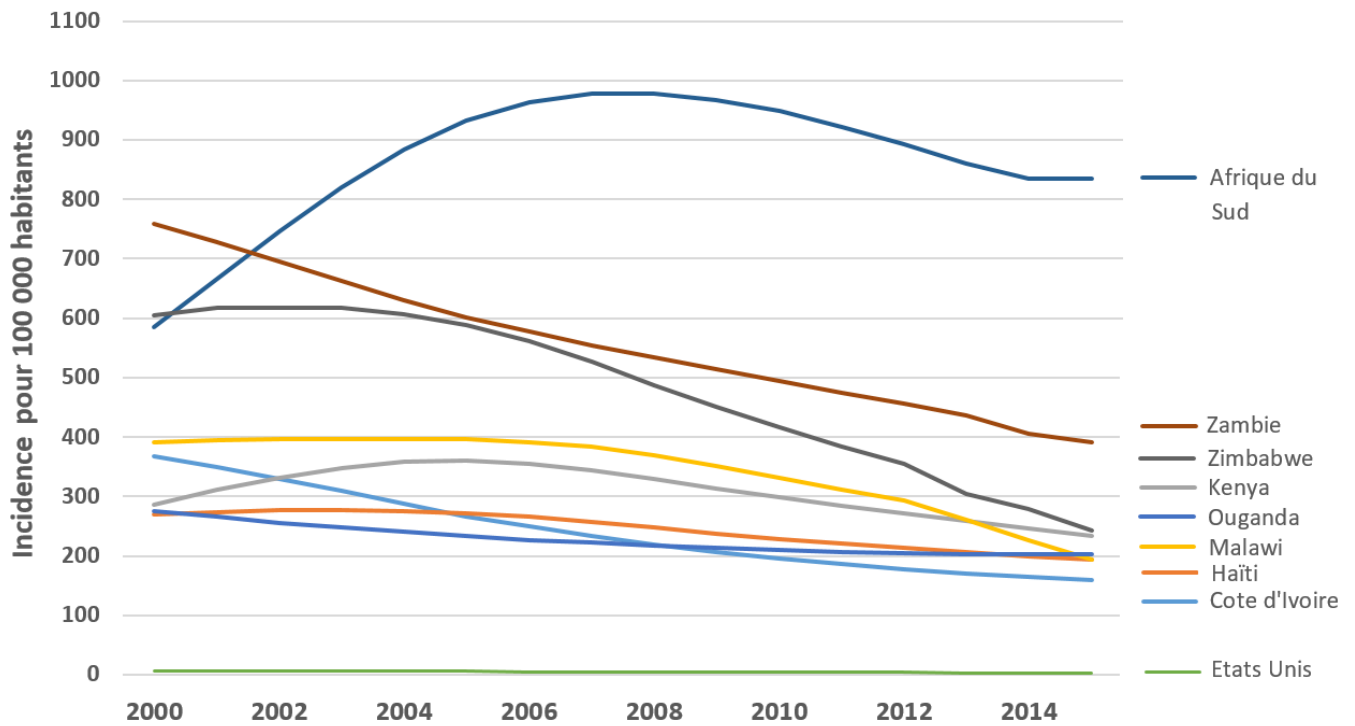
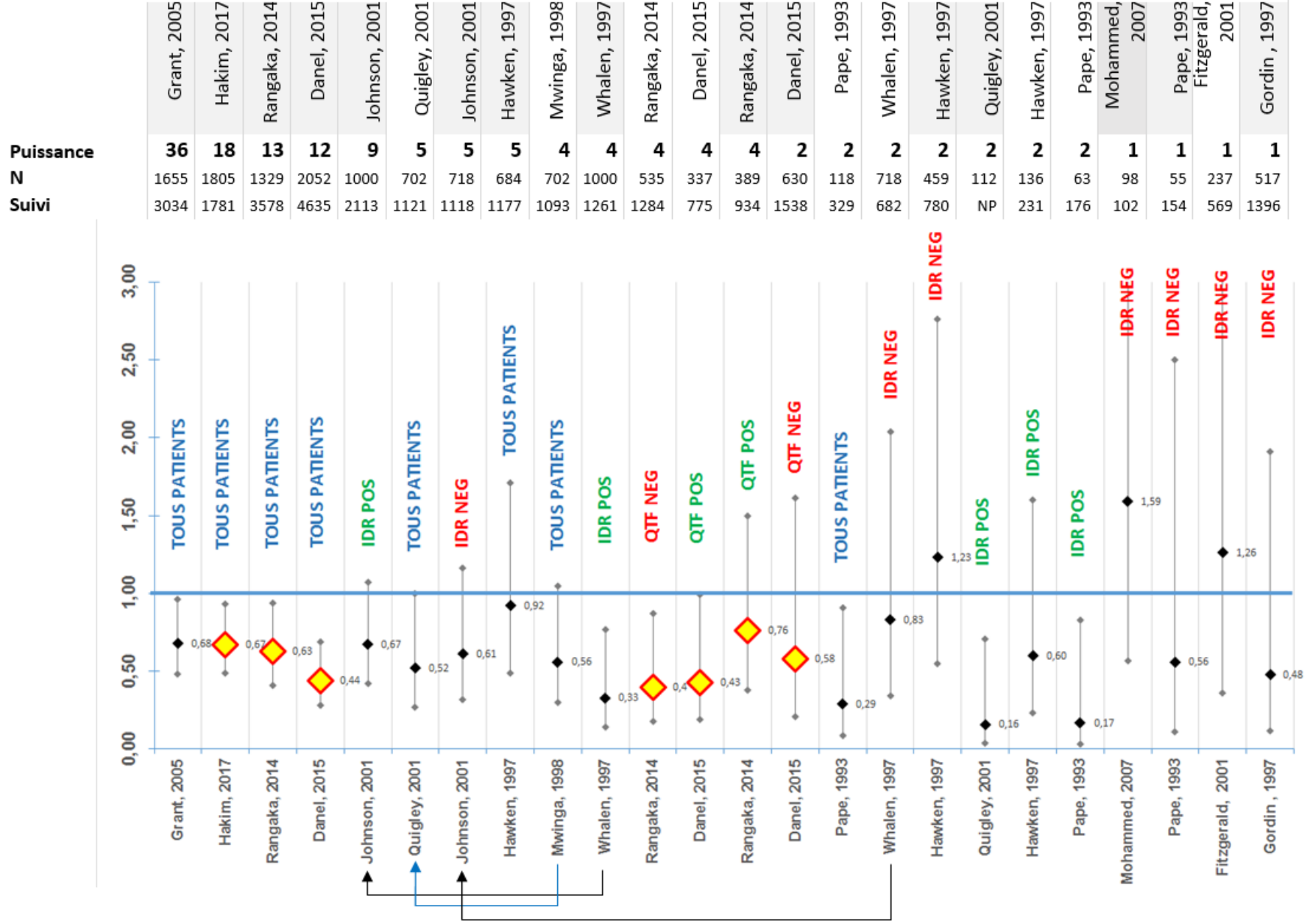


Figure 2. Efficacité de l'IPT pour réduire la tuberculose



Annexes

Annexe 1. Efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité dans les groupes avec IDR positive ou test Quantiferon positif

Annexe 2. Efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité dans les groupes avec IDR négative ou test Quantiferon négatif

Annexe 1. Efficacité de l'IPT pour réduire la mortalité dans les groupes avec IDR positive ou test Quantiferon positif

Référence	Pays	Bras	% sous ARV	N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
IDR+								
Pape, 1993	Haïti	VitB6	0	25	7	NP	-	-
		12H	0	38	3	NP	0,28	0,08-1,00
Whalen, 1997	Ouganda	Placebo	0	464	64	10,2	-	-
		6H	0	536	57	8,3	0,90	0,6-1,2
		3RH	0	556	58	8,9	0,80	0,5-1,2
		3RHZ	0	462	58	9,8	0,96	0,7-1,4
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	0	69	NP	NP	-	-
		6H	0	67	NP	NP	0,33	0,09-1,23
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	0	60	4	3,5	-	-
		6H	0	52	7	7,5	2,67 ⁽²⁾	0,89-7,98
		3RHZ	0	49	9	11,5		
QTF+								
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	100	202	14	2,8	-	-
		12H	100	190	12	2,6	0,86	0,37-2,00
Badje, 2017	C. d'Ivoire	6H	89	173	8	0,9	-	-
		Rien	89	164	5	0,5	0,61	0,20-1,86

Annexe 1 (suite). Efficacité de l’IPT pour réduire la mortalité dans les groupes avec IDR négative ou test Quantiferon négatif

Référence	Pays	Bras	% sous ARV	N de participants	n de décès	Mortalité	Hazard Ratio	(IC 95%)
IDR-								
Pape, 1993	Haïti	VitB6	0	35	NP	NP	-	-
		12H	0	20	NP	NP	0,57	0,11-2,94
Gordin, 1997	USA	Placebo	0	260	126	17,8	-	-
		6H	0	257	129	17,7	0,96	0,75-1,23
Whalen, 1997	Ouganda	Placebo	0	323	76	22,3	-	-
		6H	0	395	86	23,5	1,05	0,77-1,42
Hawken, 1997	Kenya	Placebo	0	224	NP	NP	-	-
		6H	0	235	NP	NP	1,39	0,90-2,12
Mwinga, 1998	Zambie	Placebo	0	166	28	9,9	1,21 ⁽²⁾	0,78-1,88
		6H	0	178	33	10,9		
		3RHZ	0	173	36	12,5		
Fitzgerald, 2001	Haïti	Placebo	0	111	15	5,7	-	-
		12H	0	126	19	6,0	1,05	0,55-2,03
QTF-								
Rangaka, 2014	A. Sud	Placebo	100	283	27	4,1	-	-
		12H	100	269	11	1,7	0,43	0,21-0,86
Badje, 2017	C. d’Ivoire	Rien	89	312	25	1,4	0,63	0,33-1,18
		6H	89	318	16	0,9		

Notes pour l'annexes 1

Les flèches indiquent la publication qui décrit le suivi prolongé d'un essai (la publication princeps est à l'origine de la flèche et celle des résultats prolongés au bout de la flèche).

IPT : Isoniazid Prophylactic Therapy; IDR : Intradermoréaction ; QTF : test QuantiFERON-TB®; IC : Intervalle de confiance

H : isoniazide; R : rifampicine ; Z : pyrazinamide.

A. Sud : Afrique du Sud ; C. d'Ivoire : Côte d'Ivoire

NP : non précisé

ARV : traitement antirétroviral ;

La mortalité est exprimée en incidence pour cent patient-années

CD4 : lymphocytes CD4+; les chiffres sont en nombre absolu par millimètres cubes à l'inclusion dans l'essai.

N : nombre de participants. n : nombre d'événements

Annexe 2 : Efficacité d'une IPT prolongée d'au moins 36 mois par rapport à une IPT de 6-12 mois, population générale

Référence	Pays	Bras	% sous ARV	N de participants	n de TB	Incidence de TB	Hazard Ratio	(IC 95%)
<i>Efficacité sur la tuberculose</i>								
Samandari, 2011	Botswana	6H	47	989	34	1,3	-	-
		36H	48	1006	20	0,7	0,57	0,33-0,99
Samandari, 2015	Botswana	6H	67	989	58	NP	-	-
		36H	68	1006	40	NP	0,68	0,45-1,01
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	22	344	22	2,4	-	-
		36H	27	339	13	1,6	0,63	0,31-1,27
<i>Efficacité sur la mortalité</i>								
Samandari, 2011	Botswana	6H	47	989	38	1,4	-	-
		36H	48	1006	39	1,4	1,00	0,64-1,56
Samandari, 2015	Botswana	6H	67	989	51	NP	-	-
		36H	68	1006	55	NP	1,06	0,72-1,55
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	22	344	25	2,8	-	-
		36H	27	339	20	2,2	0,82	0,44-1,54

Annexe 2 (suite) : Efficacité d'une IPT prolongée d'au moins 36 mois par rapport à 6-12 mois : population avec IDR positive, négative ou anergique

Référence	Pays	Bras	IDR positive					IDR négative ou anergie				
			N de participants	n de TB	Incidence de TB	HR	(IC 95%)	N de participants	n de TB	Incidence de TB	HR	(IC 95%)
<i>Efficacité sur la tuberculose</i>												
Samandari, 2011	Botswana	6H	216	13	2,2	-	-	729	20	1,0	-	-
		36H	252	4	0,6	0,26	0,09-0,80	722	15	0,8	0,75	0,38-1,46
Samandari, 2015	Botswana	6H	216	25	NP	-	-	729	31	NP	-	-
		36H	252	10	NP	0,33	0,16-0,68	722	29	NP	0,94	0,56-1,55
Martinson, 2011	A. Sud	6H	327	22	1,9	-	-	-	-	-	-	-
		H-prolongé*	164	8	1,4	0,74	0,29-1,73	-	-	-	-	-
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	141	NP	3,2	-	-	203	NP	1,9	-	-
		36H	132	NP	1,8	0,60	0,23-1,59	207	NP	1,2	0,68	0,25-1,82
<i>Efficacité sur la mortalité</i>												
Samandari, 2011	Botswana	6H	216	13	2,22	-	-	729	25	1,3	-	-
		36H	252	5	0,71	0,32	0,11-0,90	722	32	1,6	1,28	0,76-2,15
Samandari, 2015	Botswana	6H	216	18	NP	-	-	729	33	NP	-	-
		36H	252	9	NP	0,41	0,18-0,91	722	43	NP	1,32	0,84-2,07
Martinson, 2011	A. Sud	6H	327	25	2,1	-	-	-	-	-	-	-
		H-prolongé*	164	8	1,4	0,66	0,26-1,50	-	-	-	-	-
Swaminathan, 2012	Inde	6EH	141	NP	2,9	-	-	203	NP	1,9	-	-
		36H	132	NP	2,5	0,66	0,25-1,79	207	NP	2,3	1,10	0,50-2,41

Notes pour l'annexes 2

Les flèches indiquent la publication qui décrit le suivi prolongé d'un essai (la publication princeps est à l'origine de la flèche et celle des résultats prolongés au bout de la flèche).

H: isoniazide; R: rifampicine; RPT : rifapentine ; E : ethambutol ; Z : pyrazinamide. pyrazinamide

IDR : Intradermoreaction

IC : Intervalle de confiance

NP : non précisé

* Dans ce groupe, les patients ont reçu 300 mg/ d'INH pendant toute la durée de l'essai (≤ 6 ans)

5 L'expérience d'un médecin malade

5.1 Cas clinique

Un homme, médecin, de 41 ans, marié et père de deux enfants, a été hospitalisé au service des maladies infectieuses du CHU de Bordeaux du 27/06/2017 au 01/07/2017 puis du 16 au 24/07/17.

Son histoire clinique avait débuté 6 semaines auparavant, dans la première semaine du mois de mai, par une distension abdominale d'installation rapidement progressive, puis des douleurs abdominales diffuses prédominant au niveau de zone péri ombilicale. Les douleurs abdominales se sont amendées en une quinzaine de jours de façon spontanée, pendant qu'une asthénie et une anorexie s'installaient et s'aggravaient progressivement.

Un traitement contre des troubles digestifs fonctionnels a été institué et est resté sans succès. Devant la persistance des signes, l'homme a consulté un médecin généraliste le 21/06/2017, qui a prescrit une échographie abdominale et un bilan sanguin de débrouillage. L'échographie réalisée le 23/06/2017 a montré un épanchement péritonéal liquidien abondant sans anomalie visible du foie ou de la rate, et sans adénopathie. La VS était à 34 mm à la première heure, la CRP à 102 mg/l, l'hémoglobine à 11,8 g/100 ml, avec un VMG à 85,5 μ^3 . Les transaminases et la fonction rénale étaient normales. Au vu des résultats de l'échographie, l'homme a bénéficié d'un scanner abdomino-pelvien le même jour dans un autre établissement de soins bordelais. Ce scanner a montré une ascite abondante avec aspect inflammatoire du péritoine se traduisant par une infiltration inflammatoire marquée de la graisse péritonéale antérieure et un épaississement segmentaire parfois micronodulaire du péritoine pariétal. Le foie, la rate, le tube digestif, la vésicule biliaire, les surrénales et le rachis étaient d'aspect normaux. Il n'y avait pas d'épanchement dans le Douglas. Les aires ganglionnaires étaient libres, en dehors d'une petite formation ganglionnaire sous diaphragmatique droite de 15 mm x 9 mm. Le radiologue et le médecin des urgences de cet établissement de soins ont conclu à une possible carcinose péritonéale, sans orientation étiologique primitive et programmé une hospitalisation dans le service de gastro-entérologie de cet hôpital pour le lundi 26/06/2017.

En concertation avec son équipe, également composée de médecins, l'homme a alors émis l'hypothèse que le diagnostic le plus probable était cependant la tuberculose, et décidé de réorienter l'hospitalisation dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Bordeaux.

A l'arrivée dans ce service, le 27/06/2017, l'interrogatoire retrouvait l'absence d'antécédents médicaux personnels, et des antécédents familiaux de cancer du pancréas chez le père et d'HTA et de diabète chez la mère. En plus de l'asthénie et de l'anorexie, l'homme signalait des sueurs nocturnes, et une fièvre vespérale depuis quelques jours. A l'examen clinique on notait une fièvre à 38°C, un amaigrissement de 6 kg (poids= 79 kg pour un poids habituel de 85 kg), et une ascite. Les aires ganglionnaires superficielles étaient libres. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Au cours de ce premier séjour à l'hôpital qui a duré cinq jours, du 27/06/2017 au 01/07/2017, des explorations paracliniques ont été réalisées avec un accent mis sur la recherche d'éléments en faveur d'une tuberculose ou d'un diagnostic différentiel de nature infectieuse. La CRP était à 130 mg/l, l'hémoglobine à 11,2 g/100 ml, avec un VMG à 85 μ^3 , la sérologie VIH était négative de même que la recherche de plasmodium. La radiographie de thorax était normale.

Une ponction du liquide d'ascite a été réalisée mettant en évidence un liquide citrin contenant 1100 éléments/mm³ avec 89% de lymphocytes, des protides à 59 g/l, et des LDH à 208. L'examen direct en immunofluorescence après coloration à l'auramine et la recherche de mycobactéries par PCR avec la technique GenoQuick MTB était négative. Les mycobactéries ont été également recherchées dans des prélèvements d'urine, de sang, et trois tubages gastriques réalisés les 28/06, le 29/06 et le 30/06. Tous étaient négatifs en examen direct et en PCR.

Une biopsie échoguidée du péritoine a été effectuée le 30/06. Les prélèvements ont été envoyés au service d'anatomopathologie et au laboratoire de bactériologie. L'examen direct à la recherche de mycobactéries, et la PCR par GenoQuick MTB étaient négatifs. L'examen histologique des prélèvements biopsiques, peu contributif, a retrouvé un tissu fibroadipeux et musculaire strié non remanié. Par contre, l'examen du liquide d'ascite a révélé la présence de rares cellules géantes multinucléées associée à quelques éosinophiles.

En attendant le résultat des cultures, l'homme est sorti de l'hôpital le 01/07/2017, avec une convocation pour une coelioscopie pour le 17/07/2017 si les cultures restaient négatives dans l'intervalle. Un scanner thoracique a été réalisé en ambulatoire le 08/07/2017, il était strictement normal, sans lésion pleuropulmonaire, sans adénopathies ni lésions rachidiennes;

L'homme est revenu le 16/07/2017 pour cette deuxième hospitalisation programmée. A sa deuxième admission, le poids était à 71 kg (soit une perte de 8 kg en deux semaines), la température à 38°C en plateau avec des pics à 40°C, la CRP à 212 mg/l, l'hémoglobine à 9,5 g/100ml. Le reste du bilan était inchangé. La coelioscopie réalisée le lendemain 17/07/2017 a retrouvé un péritoine pariétal épaissi, hyperémié et recouvert de granulations blanchâtres centimétriques confluentes ayant un aspect de miliaire. Les granulations étaient souples sous la pince, compatibles avec des lésions infectieuses. Des prélèvements ont été réalisés pour des examens bactériologiques, mycologiques et anatomopathologiques. L'examen histologique des biopsies péritonéales, réalisé le 24/07/2017 a conclu à une réaction inflammatoire granulomateuse épithélio-giganto cellulaire avec nécrose et une absence de prolifération cellulaire suspecte de malignité. Les autres examens mycologiques et bactériologiques étaient négatifs. L'examen direct en immunofluorescence et la PCR à la recherche de mycobactérie réalisés sur les biopsies péritonéales et le liquide d'ascite étaient négatifs.

Devant l'évolution du tableau clinique, un traitement antituberculeux par ERHZ a été débuté le 20/07/2017 sans attendre le résultat des cultures. Celles-ci se sont finalement positivées le 02/08/2017, isolant un *Mycobacterium tuberculosis* multisensible.

L'évolution sous traitement a été rapidement favorable, avec apyrexie obtenue en trois jours, reprise de poids et de l'appétit, et régression des anomalies biologiques. Le

21/08/2017, après un mois de traitement, le poids était à 76 kg, l'hémoglobine à 11,5 g/100 ml, et la CRP à 12 mg/l.

5.2 Discussion

L'homme de 41 ans dont il s'agit ici, c'est moi-même. Cet épisode de tuberculose est survenu alors que j'étais en train de rédiger mon mémoire de doctorat. En accord avec mon directeur de thèse, j'ai décidé d'en faire le récit dans ce mémoire, pour deux raisons.

D'abord, j'ai eu l'occasion de diagnostiquer et traiter des malades atteints de tuberculose, et ait donc une bonne expérience clinique de cette maladie. Cet épisode me donne l'occasion de mettre en perspective la vision que j'en avais en tant que médecin et le vécu que j'en ai eu en tant que malade.

Ensuite, mon travail de thèse porte sur la tuberculose. Mon expérience clinique se double donc d'une réflexion scientifique, qui me permet de faire certaines réflexions sur le « cas clinique » qui m'a concerné.

Le déni peut retarder le diagnostic

Les premiers signes ont été distension abdominale, anorexie et asthénie. L'asthénie était particulièrement marquée le soir, avec des difficultés à travailler au-delà de 22 heures, et le besoin impérieux de me mettre au lit. La distension abdominale s'accompagnait de douleurs abdominales, particulièrement le matin quand je me retournais dans mon lit, et d'une sensation de liquide qui basculait dans l'abdomen.

Malgré cela, à aucun moment, je n'ai évoqué l'ascite, et encore moins la tuberculose.

J'ai assimilée la distension abdominale à une dyspepsie avec distension gazeuse, et l'ai traitée comme telle. J'ai aussi pensé à un embonpoint avec une prédominance abdominale, pour lequel j'ai repris des exercices pour renforcer mes muscles abdominaux que j'avais abandonné quelques mois avant. J'ai interprété l'anorexie au début comme une satiété précoce, puis une difficulté d'alimentation liée au ballonnement abdominal. J'ai également mis l'asthénie sur le compte de ce syndrome dyspeptique, sans me rendre compte que s'installait une véritable fatigue générale.

Pendant presque deux mois, je n'ai pas consulté de médecin malgré l'insistance de mon épouse. Ma tentative d'apporter moi-même une solution à ces signes et le déni du fait qu'il pouvait y avoir une maladie sérieuse ont retardé cette consultation. Je pense avoir entraîné le médecin dans mon déni, et l'avoir possiblement égaré dans mes explications, l'orientant plus vers le diagnostic de troubles fonctionnels.[199]

En médecine, on insiste à juste titre sur la vertu d'un diagnostic précoce, gage d'une plus grande efficacité du traitement. Toutefois le recours aux soins est souvent retardé entraînant une rallonge du délai du diagnostic souvent à l'origine d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, ceci d'autant plus qu'il existe parfois une interaction vicieuse entre le retard dans le recours aux soins et le retard au diagnostic dans les structures de prise en charge.[200–202] Ceci est vrai dans la tuberculose et particulièrement dans ses formes extra pulmonaires où les signes peuvent être peu spécifiques. J'ai compris à travers cet épisode que la décision de consulter un médecin n'était pas un acte toujours spontané ni systématique, et pouvait être le résultat d'un

long processus où s'entremêlent des considérations cliniques, psychologiques et même sociales.[202] Tous ces aspects devraient être considérés par les soignants pour optimiser la rapidité de la prise en charge des patients qui pourrait être rendue difficile par les difficultés diagnostiques.

La crainte du pire (prudence dans les annonces !)

La prise de conscience de la présence d'une vraie maladie a été déclenchée par l'échographie abdominale, deux mois après le début des signes. La révélation d'une ascite par cet examen a été déterminante pour la suite. Cette suite s'est faite en deux périodes très distinctes. Une période courte mais terrible au cours de laquelle a été fortement évoqué le diagnostic de cancer. Puis une période longue et éprouvante, au cours de laquelle le diagnostic de tuberculose était privilégié, mais la certitude diagnostique tardait à se faire.

Dès les résultats de l'échographie, j'ai évoqué, étant médecin, toutes les causes d'épanchement liquidien péritonéal. L'étiologie tumorale me paraissait la plus redoutable, la crainte de ce diagnostic amplifiant sa probabilité dans mon esprit. Cette crainte a été confirmée dans les heures suivantes par l'interprétation du scanner abdominal par le radiologue et par le médecin urgentiste du centre de soins où j'ai consulté après l'échographie. J'ai reçu la nouvelle d'un possible diagnostic cancéreux de façon brutale, mais avec calme et circonspection, essayant même de rassurer le médecin qui me proposait de faire l'annonce à mon épouse et de me garder à l'hôpital si je ne souhaitais pas rentrer à la maison. Les rôles se trouvaient ainsi inversés, parce que j'étais celui qui avait besoin d'être rassuré. Cette attitude du collègue urgentiste était probablement liée au fait qu'il connaissait mon statut de médecin. Comme c'était la veille du week-end, il m'a alors donné rendez-vous pour une hospitalisation en gastro-entérologie le lundi suivant. Je suis retourné à mon domicile avec en tête la probabilité d'un diagnostic de cancer, conforté par des collègues radiologue et urgentiste, sur la base d'un examen qui me paraissait à priori performant et objectif : une situation très inconfortable.

Ceci pose des questions sur d'une part la façon d'annoncer des diagnostics de maladie grave, et d'autre part sur le fait de le faire sans certitude et à un stade préliminaire des explorations. Quand on est malade, on souhaite être informé rapidement des hypothèses diagnostiques, mais on doit ensuite gérer la période d'incertitude qui sépare l'évocation du diagnostic de sa confirmation finale. Quand le ou les diagnostics évoqués sont potentiellement de mauvais pronostic, cette gestion est problématique. Le fait que ça l'ait été pour moi, médecin averti des incertitudes qu'on doit avoir en tête à ce stade, indique à quel point ceci doit être d'autant plus difficile à gérer pour des personnes d'un autre milieu.

L'annonce, si elle est mal conduite, peut avoir des conséquences plus graves que la maladie elle-même. A contrario, elle peut atténuer ses conséquences et permettre au patient de mieux supporter la situation. Le choc est d'autant plus violent que l'annonce est faite sans préparation, comme dans mon cas.[203] J'ai imaginé que l'entretien que j'ai eu avec ce médecin des urgences l'ait été avec une personne psychologiquement fragile. Cela aurait pu avoir des conséquences tragiques telles qu'un suicide. Ce médecin a pu considérer que mon statut de médecin me permettrait d'accepter plus facilement

un tel diagnostic, mais le statut professionnel ne confère pas d'immunité contre un choc psychologique. Un agent de santé doit être considéré comme n'importe quel patient quand il s'agit d'annoncer un diagnostic grave. Je retiens de cette situation que l'annonce d'un diagnostic grave n'est pas quelque chose à improviser, le soignant devant s'efforcer de créer des conditions optimales pour en atténuer le choc. [199,203,204]

La valeur pronostique et le contexte de prévalence

Un tableau associant ascite, fièvre, anorexie et asthénie avec épaissement inflammatoire du péritoine chez un homme de 41 ans était peu spécifique. Mais comme tout tableau peu spécifique, il avait une certaine valeur prédictive. La valeur prédictive d'un tableau dépend de la fréquence des maladies dans la population.

Dans un contexte français, ce tableau avait une valeur prédictive positive élevée de pathologie tumorale, ce qui explique le discours des collègues urgentiste et radiologue.

Dans un contexte ivoirien, ce tableau avait une forte valeur prédictive de tuberculose. Fort de ce constat, une discussion pendant le week-end avec les membres de mon équipe m'a conduit à modifier la stratégie, programmer une hospitalisation dans le service de maladies infectieuses, et réorienter très vite les explorations vers la recherche de tuberculose.

La longue attente du diagnostic final

Entre cette réorientation *a priori* rassurante pour moi et la certitude diagnostique finale, il s'est écoulé une longue période éprouvante pour deux raisons : d'une part parce que la maladie s'aggravait et d'autre part parce que tant que le diagnostic n'était pas établi la possibilité de ce que l'étiologie soit tumorale restait présente à mon esprit.

Dans une tuberculose péritonéale, l'isolement de la mycobactérie est plus difficile à obtenir que dans de nombreuses autres localisations tuberculeuse. Dans mon cas, la démarche a reposé sur deux principes :

- L'équipe soignante souhaitait isoler le germe avant le début du traitement, non seulement pour affirmer le diagnostic, mais surtout pour disposer d'un antibiogramme. En cas de bactérie résistante, cas de figure de plus en plus fréquemment rencontré, il est en effet préférable de disposer de cet antibiogramme de départ pour bien débuter avec un traitement adapté, un traitement standard mené à l'aveugle pouvant au contraire compliquer le profil de résistances et donc aggraver le pronostic. [205]
- La démarche qui a mené à l'isolement du germe a été rigoureuse, caractérisée par un emploi progressif des explorations invasives, chaque étape étant décidée à l'issue de la conclusion de l'étape précédente.

En pratique, toutes les explorations ont été réalisées, avec les prélèvements qu'il fallait. Et ensuite, devant l'aggravation du tableau clinique, le traitement a été débuté sans attendre le résultat des cultures. Le diagnostic final est donc arrivé après le début du traitement.

Cette démarche diagnostique allant jusqu'au bout des explorations possibles est typique d'un contexte de soins privilégié, ayant à sa disposition des explorations sophistiquées.

Elle a effectivement permis d'isoler le germe, ce qui n'aurait pas été le cas si on n'avait pas été jusqu'à la laparoscopie.

Cette démarche a cependant occasionné une attente difficile à supporter. Je ne recevais que des traitements symptomatiques et les signes persistaient et même s'aggravaient. La fièvre était de plus en plus forte, l'anorexie toujours présente aggravait la perte de poids et entretenait l'asthénie.

Plusieurs éléments ont contribué à atténuer la pénibilité de cette période et à en assurer le succès.

D'abord la communication avec l'équipe soignante. Facilitée par ma proximité avec celle-ci et par mon statut de médecin qui m'a permis de comprendre facilement les enjeux. En effet, les priorités du soignant divergent souvent de celles du malade. Pendant que le malade attend d'être soigné et guérir le plus rapidement possible, le soignant cherche à établir un diagnostic qui va guider son geste thérapeutique. [206]

Ensuite, le fait d'être hospitalisé. Comme évoqué plus haut, le retard au diagnostic peut quelques fois éloigner le malade des structures de soins et l'encourager à recourir à d'autres soins parfois non conventionnels, mais l'hospitalisation peut minimiser ce risque.[207]

Enfin, la disponibilité d'une prise en charge des soins par la sécurité sociale et la mutuelle de santé. Dans des contextes à ressources limitées où les frais des soins sont entièrement à la charge du patient, une telle attente pour établir le diagnostic peut s'avérer financièrement insupportable favorisant donc les perdus de vue.[208,209]

Bien que le traitement ait été institué sans preuve certaine de la tuberculose, mais toutefois sur la base d'un faisceau d'arguments solides, ces différentes explorations ont permis à posteriori d'établir le diagnostic de certitude, ce qui finalement était rassurant pour moi et pour l'équipe soignante. Un diagnostic de certitude peut être une garantie d'une bonne observance du traitement.[210]

Le traitement d'épreuve antituberculeux

Dans un pays ayant des ressources plus faibles, la pratique (devenue courante dans ce type de tableau) aurait été de mettre en route un « traitement d'épreuve » une fois pratiqués les prélèvements réalisables dans le contexte.[104,210] Du fait des ressources faibles, les explorations auraient été moins nombreuses, probablement limitées ici à plusieurs ponctions d'ascite avec mises en culture. Le traitement aurait donc été débuté plus tôt dans la démarche diagnostique. Il aurait contribué à affirmer le diagnostic, devant la constatation d'une évolution favorable, et aurait raccourci la période d'attente. Mais il n'aurait pas permis d'isoler le germe.

Traitement d'épreuve ou traitement basé sur un diagnostic de certitude ? Cela est à considérer dans son contexte en analysant les bénéfices et les risques. Dans tous les cas, la mise en œuvre de l'une ou l'autre des stratégies doit se faire en étroite collaboration avec le patient.

6 Discussion

L'IPT à l'ère des ARV

L'essai Temprano est le premier essai qui démontre avec un niveau de preuve élevé que l'IPT réduit la mortalité (et pas seulement le risque de tuberculose) dans la population générale des adultes infectés par le VIH.

En première approche, on pourrait penser que ceci est dû au fait qu'un nombre plus important de participants et une durée de suivi plus importante confèrent à Temprano une plus forte puissance pour conclure sur la mortalité que les essais précédents. La tuberculose étant la première cause de décès liée au VIH dans les pays du sud, il était en effet logique de penser qu'une prophylaxie qui diminue le risque de tuberculose devait diminuer la mortalité, et qu'il manquait juste la puissance suffisante pour le démontrer.

Cependant, une revue attentive de la littérature suggère qu'un autre facteur est très important à prendre en compte : le rôle du traitement ARV comme possible amplificateur de l'effet de l'IPT.[211]

- Avant l'ère des ARV, les essais démontraient que l'IPT protégeait contre la tuberculose, mais on ne voyait aucune indication tendancielle de ce qu'elle pouvait diminuer la mortalité. Les essais étaient réalisés chez des personnes ayant une immunodépression plutôt avancée, le nombre de décès y était supérieur au nombre de tuberculoses, et l'absence de réduction de la mortalité n'y était donc pas une question de puissance. Les incidences de décès étaient similaires dans les groupes avec et sans INH, et les Hazard ratio généralement supérieurs à 1,00.
- Sous traitement ARV, les chiffres changent. Dans le premier essai réalisé sous ARV, celui de Rangaka, l'incidence de décès était de 1,2/100 personne-années dans le groupe sans INH et de 0,9/100 personne-années dans le groupe INH, et le hazard ratio de 0,72. La différence n'était pas statistiquement significative, mais la réduction de mortalité par l'IPT devenait significative dans un des sous-groupes, celui des personnes ayant une IDR négative. Les incidences étaient faibles, et on peut donc faire l'hypothèse d'un manque de puissance. L'essai Temprano est venu conforter cette hypothèse, puisqu'avec des incidences similaires à celles de l'essai de Rangaka et un suivi cumulé deux fois supérieur, Temprano retrouve un effet protecteur statistiquement significatif de l'IPT contre la mortalité.

Ceci amène à une première conclusion : « c'est sous traitement antirétroviral que l'IPT protège le mieux contre la mortalité ».

Cette conclusion en apparence paradoxale est en fait logique.

- Chez une personne immunodéprimée qui ne prend pas d'ARV, l'immunodépression s'aggrave progressivement, provoquant un risque croissant de contracter une maladie opportuniste grave et d'en mourir. Si on prévient une de ces maladies, on est exposé de façon croissante aux autres. Une chimioprophylaxie donnée diminue donc le risque de la maladie qui a été ciblée mais ne diminue pas le risque de décès. Ce phénomène était bien connu dans les prophylaxies des infections opportunistes étudiées dans les pays du nord avant l'ère des ARV.[212]

- A contrario, chez une personne sous traitement ARV, l'immunité s'améliore et le risque de développer les maladies opportunistes les plus graves diminue considérablement. Le risque de développer une tuberculose diminue lui aussi, mais moins que celui d'autres maladies opportunistes du stade SIDA. La tuberculose étant une maladie à la fois opportuniste et communautaire.[92] Le fait de prévenir la tuberculose diminue donc le risque de mortalité, et cette protection devient apparente par le fait que les autres causes de mortalité ont disparu par l'effet du traitement ARV.

Un autre facteur témoigne du changement entre l'appréciation qu'on pouvait avoir de l'IPT avant l'ère des ARV et l'appréciation qu'on peut en avoir maintenant à l'ère des ARV : c'est l'efficacité de l'IPT en fonction des résultats des tests immunologiques de la tuberculose.

Avant l'ère des ARV, les essais suggéraient que l'efficacité de l'IPT pour prévenir la tuberculose dépendait du résultat des tests cutanés. Les résultats chez les personnes avec IDR positive étaient nets, ceux chez les personnes avec IDR négative l'étaient moins.

Cependant :

- Avant l'ère des ARV, dans les essais d'IPT qui avaient un nombre important de participants et avaient été menés rigoureusement, ceux de Gordin, Whalen et Mwinga, l'incidence de tuberculose chez les personnes qui avaient une IDR négative paraissait quand même systématiquement plus faible sous INH que sous placebo. Certes les différences n'étaient pas significatives, mais comme par ailleurs les incidences de tuberculose étaient globalement (et logiquement) plus faibles chez les personnes qui avaient une IDR négative que chez les personnes qui avaient une IDR positive, on peut faire l'hypothèse d'un manque de puissance pour détecter une différence de risque de tuberculose chez les personnes avec IDR négative.
- Sous ARV, les essais de Rangaka et Temprano apportent un éclairage nouveau, en stratifiant sur les tests d'activation lymphocytaires à priori plus performants pour le diagnostic de tuberculose latente que les tests cutanés :
 - Ils montrent, sur la durée, des résultats à peu près équilibrés entre le groupe des personnes ayant un test positif et celui des personnes ayant un test négatif. Dans Temprano, le hazard ratio de tuberculose entre « IPT » vs. « pas d'IPT » est de 0,43 chez les personnes ayant un test Quantiferon positif et 0,58 chez celles ayant un test Quantiferon négatif. La différence est significative dans le premier cas et pas dans le second. Dans l'essai de Rangaka, le hazard ratio de tuberculose entre IPT vs. pas d'IPT est de 0,76 chez les personnes ayant un test positif et 0,40 chez celles ayant un test négatif. La différence est significative dans le second cas et pas dans le premier. Dans les deux essais, on garde l'impression que la non significativité dans un des deux groupes est due à un manque de puissance.
 - Dans l'essai Temprano, les courbes de Kaplan Meir suggèrent que :

- Dans le groupe avec test Quantiferon positif, autant le risque de tuberculose que l'efficacité de l'INH sont maximales dans les trois premières années, et plus faibles ensuite ;
- Dans le groupe avec test Quantiferon négatif, le risque de tuberculose et l'efficacité de l'INH sont faibles dans les trois premières années, et le risque de tuberculose augmente ensuite plus dans le groupe sans INH que dans celui avec INH.

Cet aspect des courbes de probabilité est conforme à ce qui était attendu en ce qui concerne la probabilité de tuberculose plus forte à court terme quand le test Quantiferon est positif. Il pose en même temps la question suivante : pourquoi le fait d'avoir pris un traitement INH pendant 6 mois protégerait-il de la tuberculose à long terme dans le groupe qui avait un test négatif et moins de risque de tuberculose à court terme ? Nous n'avons pas de réponse à cette question, mais des remarques qui alimentent la discussion.

Le groupe des personnes ayant un test négatif n'est pas homogène. Dans ce groupe, il y a un mélange de personnes « réellement » non porteuses d'une tuberculose latente et de personnes porteuses d'une tuberculose latente mais devenues moins réactives aux tests immunologiques de la tuberculose en raison d'une baisse de leur immunité.[213] Dans Temprano, les personnes qui avaient un test négatif ont logiquement moins de risque de tuberculose à court terme, mais une probabilité sensiblement plus élevée de tuberculose à plus long terme que celles qui avaient un test positif. Comme si le fait d'avoir eu un test positif augmentait le risque de tuberculose à court terme mais protégeait à plus long terme, et le fait d'avoir eu un test négatif produisait l'effet inverse. Dans les deux phénomènes, il est possible que le traitement ARV joue un rôle.

IPT dans la lutte contre la tuberculose

En diminuant le risque de tuberculose, on diminue le nombre de cas et donc le risque de transmission à d'autres personnes. Le nombre de personnes infectées par la tuberculose est estimée à 1,7 milliards dans le monde.[100] Cinq à 15% de ces personnes, qui pour la plupart, ne se savent pas infectées, pourraient développer une tuberculose active entre deux et cinq ans suivant la primo-infection.[214] Cette population constitue donc un réservoir qui doit être ciblé si on veut intensifier la lutte contre la tuberculose dans le monde.[101]

L'IPT, une des interventions spécifiques centrées sur le patient, fait partie maintenant des priorités de l'OMS en matière de lutte contre la tuberculose, au même titre que l'intensification du diagnostic et du traitement. Ceci n'a pas toujours été le cas.

De 1995 à 2006, la priorité de l'OMS était d'intensifier l'observance au traitement à travers la stratégie « Traitement de courte durée directement observé » (« DOTS »¹³). La pierre angulaire en était la supervision de la prise des médicaments, et l'IPT en était absente.[215] En 2006, l'OMS a lancée la campagne « Halte à la Tuberculose » (« Stop TB »), dont le but était de freiner l'augmentation de l'incidence et inverser la tendance vers 2015[216]. Cette nouvelle campagne intégrait notamment la « stratégie des 3 I » (« IPT », « Intensified case TB finding », « Infection control for tuberculosis ») dans le

¹³ Directly Observed Treatment Short-course

cadre spécifique des activités collaboratives VIH/TB. [217,218] En 2014, l'OMS a lancé la campagne « Mettre fin à la Tuberculose » (« End TB »), plus large et ambitieuse, qui vise maintenant à l'élimination de la Tuberculose. Ses objectifs sont de réduire de 80% l'incidence de tuberculose, de 90% la mortalité liée à la tuberculose et de 100% les dépenses des ménages dites « catastrophiques » liées à la tuberculose d'ici à 2030. Dans cette stratégie, il est explicitement dit que le traitement de l'infection latente est essentiel pour atteindre l'élimination de la tuberculose.[16,101] L'IPT n'est donc plus seulement une intervention recommandée pour les personnes vivant avec le VIH : Elle devient une composante globale de la lutte contre tuberculose, et un élément participant à son éradication.[21,219] A ce titre, l'IPT n'est plus une intervention ciblant uniquement les contextes à ressources limitées et de forte endémie tuberculeuse : elle devient également stratégiquement importante dans des contextes de basse prévalence de tuberculose. Ainsi, l'OMS recommande fortement l'IPT non seulement pour les personnes infectées par le VIH et les enfants au contact des personnes ayant une tuberculose pulmonaire, mais aussi pour les personnes ayant des facteurs de risque spécifique comme silicose, hémodialyse, ou transplantation d'organe.[220] Dans une perspective d'éradication, ces cibles sont d'autant plus importantes que dans les pays à faible risque annuel d'infection la réactivation de l'infection latente constitue la principale source de nouveaux cas de tuberculose maladie. En 2015, aux Etats Unis, on estimait que 85% des cas de tuberculose provenaient d'une réactivation.[221]

L'IPT et le risque de résistances

Si on exclut convenablement les personnes porteuses d'une tuberculose maladie avant de prescrire l'IPT, la chimioprophylaxie par INH présente en théorie peu de risque de sélectionner des bacilles résistants puisque la charge bacillaire ou nombre de bacilles intramacrophagiques présents chez une personne porteuse d'une tuberculose latente est faible (10^5), inférieure au risque spontanée d'apparition d'une mutation de résistance à l'INH (10^6).[157] En pratique, il n'est pas étonnant que le pourcentage de bacilles résistants à l'INH soit ensuite plus élevé chez les personnes qui développeront une tuberculose active dans le futur malgré la prise d'INH. Il est possible qu'une partie des monorésistances à l'INH qui sont objectivées chez des personnes ayant préalablement reçu l'IPT qui développent ensuite une maladie tuberculeuse soient des résistances primaires à l'INH, qui pré-existaient à l'IPT. Le même phénomène se voit avec la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole : une personne qui reçoit du cotrimoxazole a moins de risque d'infection bactérienne sévère, mais si elle en développe une elle a plus de risque que cela soit avec un bacille résistant au cotrimoxazole.[198]

Le souci lié à l'emploi de toute molécule antituberculeuse est de ne pas favoriser le risque d'émergence de multirésistance. Si les résultats compilés des essais d'efficacité de l'IPT ne peuvent pas nous montrer de différence significative à ce sujet en raison d'effectifs limités, ils suggèrent cependant un élément de discussion logique : le vrai risque de multirésistance provient de personnes qui développent une tuberculose maladie et ont une mauvaise observance au traitement curatif. En diminuant le nombre d'épisodes de tuberculose maladie, l'IPT pourrait donc contribuer à diminuer le risque d'émergence de multirésistance, au lieu de l'augmenter comme on le craint souvent.

Perspectives

A travers cette thèse, nous avons apporté des arguments supplémentaires pour convaincre ceux qui hésitent encore à adopter l'IPT. Si un grand pas est fait en apportant des preuves scientifiques de son efficacité, une autre étape sera celle de sa mise en œuvre effective.

Dans les pays qui n'ont pas encore adopté l'IPT, une première étape essentielle dans ce processus est l'engagement des autorités sanitaires, pour une politique nationale d'IPT. En Côte d'Ivoire, le processus est amorcé. Notre équipe fait partie d'un groupe de travail qui rassemble depuis plusieurs mois le PNLT, le PEPFAR et les principales institutions de soins et de recherches. Les résultats de l'essai Temprano et de son suivi prolongé y ont été longuement présentés. Des recommandations nationales devraient être mises en place avant la fin de l'année.

Dans cette phase, il nous est apparu que les pays francophones avaient peut-être un déficit d'information par rapport aux pays anglophones. C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité publier notre revue de la littérature en français. Nous avons également souhaité profiter d'une conférence bilingue anglais-français, l'ICASA, pour susciter l'intérêt des pays francophones et permettre aux pays qui ont une expérience d'en faire profiter les autres. Nous avons donc fait partie du comité d'organisation d'un symposium intitulé « IPT : il est temps de l'utiliser (la science a parlé) », qui aura lieu en décembre 2017 à Abidjan dans le cadre de la X^{ème} ICASA. Ce symposium sera co-présidé par l'OMS et l'ANRS. J'y présenterai une revue des connaissances sur les bénéfices et risques de l'IPT. Le cas du Mozambique, qui a une expérience extensive de l'IPT, sera présentée par la directrice du programme VIH de ce pays, et une table ronde réunira ensuite des représentants de programme VIH et tuberculose du Mali, de Côte d'Ivoire et du Nigeria, ainsi qu'un représentant associatif.

Après cette activité de plaidoyer et d'information des décideurs, il y aura des questions de recherche à explorer, en rapport avec la mise en œuvre de l'IPT à large échelle, en Côte d'Ivoire et ailleurs en Afrique. Ces questions porteront sur les champs suivants :

- évaluation des obstacles à la mise en œuvre de l'IPT et des solutions pour les surmonter,[26,222]
- évaluation de la couverture en IPT,
- évolution de la résistance aux antituberculeux,
- surveillance des effets indésirables de l'IPT (notamment hépatiques et neurologiques).

7 Conclusion

L'essai Temprano complète et élargit le spectre des connaissances sur l'IPT. Après l'essai de Rangaka, il démontre que les ARV modifient certains paramètres de l'IPT qu'on pensait solidement établis depuis 1993.

Avant l'ère des ARV on considérait que l'efficacité de l'IPT était forte chez les personnes avec IDR positive mais très faible voire inexistante chez les personnes avec IDR négative, qu'il y avait une perte d'efficacité de l'IPT au cours du temps et que l'IPT n'avait pas d'effet sur la mortalité.

Avec les ARV, on voit que l'IPT est efficace quel que soit le résultat des tests tuberculiniques, que cette efficacité est prolongée, et qu'elle se traduit non seulement par une réduction de la TB mais aussi de la mortalité.

Tout se passe donc comme si les effets bénéfiques de l'IPT et du traitement ARV précoce se potentialisaient mutuellement, avec comme conséquence le maintien au cours du temps. Ou en d'autres termes, l'IPT diminue le risque de tuberculose, le traitement ARV diminue le risque de tuberculose et d'autres maladies opportunistes potentiellement mortelles : grâce au second effet, le premier effet peut devenir un bénéfice en terme de réduction de la mortalité et se maintenir dans le temps.

Loin d'être obsolète, l'IPT reste une intervention d'une très grande actualité à l'ère des ARV. Elle réduit la mortalité, est peu coûteuse et facile à utiliser. En diminuant le nombre de cas de tuberculose, elle participe à la réduction de la transmission et donc à une lutte globale pour l'éradication de cette maladie.

Ces résultats devraient convaincre les programmes nationaux et les médecins jusque-là réticents à appliquer les recommandations de l'OMS concernant l'IPT.

8 Références

1. Scheel O. Les Causes de la Régression de la Tuberculose. *Acta Med Scand.* 1931;77(1-3):276-316.
2. World Health Organization, Programme WGT, Cluster WHOCD. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42889/2/9241562641.pdf>. (consulté le 30/10/2017)
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>. (consulté le 30/10/2017).
4. Murray JF. A Century of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(11):1181-6.
5. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68(12):2240-6.
6. Chretien J. Tuberculose et VIH. *Bull Acad Natle Méd.* 1994;178(6):1045-68.
7. Phillips L. Infectious disease: TB's revenge. *Nat News.* 2013;493(7430):14.
8. Deffur A, Mulder NJ, Wilkinson RJ. Co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus: an overview and motivation for systems approaches. *Pathog Dis.* 2013;69(2):101-13.
9. Girardi E, Ippolito G. A New Era in the Control of Tuberculosis. *Infect Dis Rep.* 2016;8(2): 6644
10. Grange JM, Zumla A. The global emergency of tuberculosis: what is the cause? *J R Soc Promot Health.* 2002;122(2):78-81.
11. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis—a World Health Organization Perspective. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec
12. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/> (consulté le 30/10/2017)
13. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet.* 2010;375(9728):1814-29.
14. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination. *Infect Dis Rep.* 2016;8(2): 6570
15. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2127-35.
16. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1327-30.

17. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf.
(consulté le 30/10/2017)
18. Organisation Mondiale de la Santé, Union Internationale contre la Tuberculose. Le traitement préventif de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH : Déclaration conjointe du programme de la tuberculose et du programme mondial de lutte contre le SIDA de l'OMS, et de l'Union internationale contre la Tuberculose. *Wkly Epidemiol Rec.* 1993;68(49):361-4.
19. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV : Policy statement. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999;74(46):385-98.
20. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
WHO/HTM/TB/2015.01.http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/ (consulté le 30/10/2017).
21. World Health Organization. WHO End TB Strategy.
http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/. (consulté le 30/10/2017).
22. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 1998;317(7159):625-9.
23. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000171.
24. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS.* 1999;13(4):501-7.
25. Gupta S, Granich R, Date A, Lepere P, Hersh B, Gouws E, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1149-58.
26. Getahun H, Granich R, Sculier D, Gunneberg C, Blanc L, Nunn P, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS.* 2010;24 Suppl 5:S57-65.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis Pneumonia
<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/pneumocystis-pneumonia/index.html>.
(consulté le 30/10/2017)
28. Anonymous. Epidemiologic Aspects of the Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. *N Engl J Med.* 1982;306(4):248-52.
29. Fahey JL, Prince H, Weaver M, Groopman J, Visscher B, Schwartz K, et al. Quantitative changes in T helper or T suppressor/cytotoxic lymphocyte subsets

- that distinguish acquired immune deficiency syndrome from other immune subset disorders. *Am J Med.* 1984;76(1):95-100.
30. Ammann AJ, Abrams D, Conant M, Chudwin D, Cowan M, Volberding P, et al. Acquired immune dysfunction in homosexual men: Immunologic profiles. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;27(3):315-25.
 31. Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, Chai LL, Fahey JL. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;27(3):300-14.
 32. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired Immune Deficiency Syndrome in the United States: The First 1,000 Cases. *J Infect Dis.* 1983;148(2):339-45.
 33. Quagliarello V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: current status. *Yale J Biol Med.* 1982;55(5-6):443-52.
 34. Peterman TA, Drotman DP, Curran JW. Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Epidemiol Rev.* 1985;7(1):1-21.
 35. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;220(4599):868-71.
 36. Kanki PJ, Alroy J, Essex M. Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild-caught African green monkeys. *Science.* 1985;230(4728):951-4.
 37. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, Allan JS, Romet-Lemonne JL, Marlink R, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science.* 1986;232(4747):238-43.
 38. Hahn BH, Shaw GM, De KM, Cock, Sharp PM. AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. *Science.* 2000;287(5453):607-14.
 39. Heeney JL, Dagleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the Evolution of Resistance to AIDS. *Science.* 2006;313(5786):462-6.
 40. Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A dela, Ahdieh H, et al. Immune Deficiency Syndrome in Children. *JAMA.* 1983;249(17):2345-9.
 41. Leroy V, Newell M-L, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bulterys M, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet.* 1998;352(9128):597-600.
 42. Graaf M van der, Diepersloot RJA. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): A review. *Infection.* 1986;14(5):203-11.
 43. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, Kaplan JE, Zyla LD, Chamberland M, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med.* 1984;310(2):69-75.
 44. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet.* 2014;384(9939):258-71.

45. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*. 1999;353(9155):786-92.
46. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9155):781-5.
47. Organisation Mondiale de la Santé. Utilisation des antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez le nourrisson. <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral/fr/> (consulté le 30/10/2017)
48. Joint *United Nations* Programme on HIV/AIDS (*UNAIDS*). Global AIDS Update 2016. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016> (consulté le 30/10/2017)
49. Joint *United Nations* Programme on HIV/AIDS (*UNAIDS*). DATA 2017. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book (consulté le 30/10/2017)
50. Joint *United Nations* Programme on HIV/AIDS (*UNAIDS*). UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. <http://www.unaids.org/globalreport/index.html> (consulté le 30/10/2017)
51. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 2017;8: 580
52. H W Sheppard, Ascher and MS. The Natural History and Pathogenesis of HIV Infection. *Annu Rev Microbiol*. 1992;46(1):533-64.
53. Okoye AA, Picker LJ. CD4+ T cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*. 2013;254(1):54-64.
54. Février M, Dorgham K, Rebollo A. CD4+ T Cell Depletion in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Role of Apoptosis. *Viruses*. 2011;3(5):586-612.
55. Gold JWM. Clinical Spectrum of Infections in Patients with HTLV-III-associated Diseases. *Cancer Res*. 1985;45(9 Supplement):4652s-4654s.
56. Macher AM. The pathology of AIDS. *Public Health Rep*. 1988;103(3):246-54.
57. Longo DL, Steis RG, Lane HC, Lotze MT, Rosenberg SA, Preble O, et al. Malignancies in the Aids Patient: Natural History, Treatment Strategies, and Preliminary Results. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;437(1):421-30.
58. Pierangeli A, Antonelli G, Gentile G. Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):975-83.
59. Hunt PW. HIV and Inflammation: Mechanisms and Consequences. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(2):139-47.

60. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol.* 2008;214(2):231-41.
61. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Can Med Assoc J.* 2004;170(2):229-38.
62. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356(9239):1423-30.
63. Max B, Sherer R. Management of the Adverse Effects of Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. *Clin Infect Dis.* 2000;30(Supplement_2):S96-116.
64. Gong V. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Emerg Med.* 1984;2(4):336-46.
65. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
66. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1747-55.
67. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(13):845-51.
68. Gilks CF, Ojoo SA, Ojoo JC, Brindle RJ, Paul J, Batchelor BIF, et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV-1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet.* 1996;347(9003):718-23.
69. Anglaret X, Eholie SP. Severe bacterial infections: overlooked opportunistic diseases. *Lancet HIV.* 2017;4(3):e94-5.
70. Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S. Clinical and basic advances in the antiretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1989;87(2):191-200.
71. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-9.
72. Cooper DA. Life and death in the cART era. *Lancet.* 2008;372(9635):266-7.
73. Bor J, Herbst AJ, Newell M-L, Bärnighausen T. Increases in Adult Life Expectancy in Rural South Africa: Valuing the Scale-Up of HIV Treatment. *Science.* 2013;339(6122):961-5.
74. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

- immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60.
75. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010;376(9734):49-62.
 76. Rachlis AR, Zarowny DP, Working GCHTNA. Guidelines for antiretroviral therapy for HIV infection. *Can Med Assoc J*. 1998;158(4):496-505.
 77. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356(9239):1423-30.
 78. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*. 2000;355(9221):2147-52.
 79. Eholie SP, Vella S, Anglaret X. Antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings--from « when to start » to « when not to start ». *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S101-104.
 80. Christine Danel, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
 81. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
 82. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/> (consulté le 30/10/2017)
 83. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
 84. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Supplement_1):S5-14.
 85. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205–1213.
 86. Vella S. End of AIDS on the horizon, but innovation needed to end HIV. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e74-5.
 87. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (*ONUSIDA*). En finir avec le sida - Progresser vers les cibles 90-90-90: Synthèse http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017
 88. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. *Science*. 1986;234(4779):955-63.

89. Msellati P, Juillet-Amari A, Prudhomme J, Akribi HA-D, Coulibaly-Traore D, Souville M, et al. Socio-economic and health characteristics of HIV-infected patients seeking care in relation to access to the Drug Access Initiative and to antiretroviral treatment in Côte d'Ivoire. *AIDS*. 2003;17 Suppl 3:S63-68.
90. Haas AD, Keiser O, Balestre E, Brown S, Bissagnene E, Chimbetete C, et al. Monitoring and switching of first-line antiretroviral therapy in adult treatment cohorts in sub-Saharan Africa: collaborative analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(7):e271-278.
91. Madec Y, Leroy S, Rey-Cuille M-A, Huber F, Calmy A. Persistent difficulties in switching to second-line ART in sub-saharan Africa--a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e82724.
92. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):714-23.
93. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211-26.
94. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E9-12.
95. Dye C, Harries AD, Maher D, Hosseini SM, Nkhoma W, Salaniponi FM. Tuberculosis. In: Jamison DT, Feachem RG, Makgoba MW, Bos ER, Baingana FK, Hofman KJ, et al., éditeurs. *Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa*. 2nd éd. Washington (DC): World Bank; 2006.
96. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015. (SpringerBriefs in Public Health; vol. 2).
97. Pope DS, Chaisson RE, Comstock GW. Tuberculosis. In: *Bacterial Infections of Humans*. Springer, Boston, MA; 2009. p. 849-77.
98. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis*. 2004;84(1):29-44.
99. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol*. 1998;6(3):107-12.
100. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Med*. 2016;13(10):e1002152.
101. Matteelli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis. *Presse Médicale*. 2017;46(2, Part 2):e13-21.
102. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1999;340(5):367-73.

103. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
104. Harries AD, Hargreaves NJ, Kumwenda J, Kwanjana JH, Salaniponi FM. Trials of anti-tuberculosis treatment in areas of high human immunodeficiency virus prevalence in sub-Saharan Africa [Unresolved Issues]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(11):998-1001.
105. Katagira W, Walter ND, den Boon S, Kalema N, Ayakaka I, Vittinghoff E, et al. Empiric TB treatment of severely ill patients with HIV and presumed pulmonary TB improves survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2016;72(3):297-303.
106. Organisation Mondiale de la Santé. Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69492/1/WHO_HTM_TB_2007.379_fr_e.pdf (consulté le 30/10/2017)
107. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76-82.
108. Caulfield AJ, Wengenack NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *J Clin Tuberc Mycobact Dis.* 2016;4(Supplement C):33-43.
109. Truffot-Pernot C, Véziris N, Sougakoff W. Diagnostic moderne de la tuberculose. *Presse Médicale.* 2006;35(11, Part 2):1739-46.
110. McNerney R, Cunningham J, Hepple P, Zumla A. New tuberculosis diagnostics and rollout. *Int J Infect Dis.* 2015;32(Supplement C):81-6.
111. Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens J-P. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir.* 2011;28(6):823-33.
112. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377(9776):1495-505.
113. Horo K, N'Guessan R, Koffi M-O, Kouamé-N'Takpé N, Koné A, Samaké K, et al. [Use of the Xpert[®] MTB/RIF test in routine screening of new cases of pulmonary tuberculosis in an endemic area]. *Rev Mal Respir.* 2017;34(7):749-57.
114. N'guessan K, Horo K, Coulibaly I, Adegbele J, Kouame-Adjei N, Seck-Angu H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis complex in sputum Samples using PURE TB-LAMP assay. *Int J Mycobacteriology.* 2016;5 Suppl 1:S164-5.
115. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio.* 2017;8(4). e00812-17

116. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MT.
<http://www.who.int/tb/publications/2017/XpertUltra/en/> (consulté le 30/10/2017)
117. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker L-G, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009;23(14):1875-80.
118. Datta S, Shah L, Gilman RH, Evans CA. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(8):e760-71.
119. Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose.
<http://www.who.int/topics/tuberculosis/fr/> (consulté le 30/10/2017)
120. Al-Humadi HW, Al-Saigh RJ, Al-Humadi AW. Addressing the Challenges of Tuberculosis: A Brief Historical Account. *Front Pharmacol*. 2017;8:689
121. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update).
http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/ (consulté le 30/10/2017)
122. Dobbs TE, Webb RM. Chemotherapy of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2). doi: 10.1128/microbiolspec
123. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (consulté le 30/10/2017)
124. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(11):301-5.
125. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers: Revised Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5543a4.htm> (consulté le 30/10/2017)
126. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(4):291-360.
127. Dosso M, Bonard D, Msellati P, Bamba A, Douhourou C, Vincent V, et al. Primary resistance to antituberculosis drugs: a national survey conducted in Côte d'Ivoire in 1995-1996. Ivoirian Study Group on Tuberculosis Resistance. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(9):805-9.

128. Ahui BJ-M, Horo K, Bakayoko AS, Kouassi AB, Anon JC, Brou-Gode VC, et al. [Evaluation of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Ivory Coast from 2008 to 2010]. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(6):315-9.
129. Horo K, Aka-Danguy E, Kouassi Boko A, N'gom AS, Gode CV, Ahui Brou JM, et al. [Multi-drug resistance of tuberculosis: 81 patients monitored in an Ivory Coast pneumology unit]. *Rev Pneumol Clin*. 2011;67(2):82-8.
130. McNerney R. The emergence and spread of incurable tuberculosis in South Africa. *Int J Mycobacteriology*. 2016;5(Supplement 1):S68.
131. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/prioritization-of-pathogens/en/ (consulté le 30/10/2017)
132. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [State of the art series. Drug-resistant tuberculosis. Edited by C-Y. Chiang. Number 1 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1320-30.
133. Leroy V, Msellati P, Lepage P, Batungwanayo J, Hitimana DG, Taelman H, et al. Four years of natural history of HIV-1 infection in african women: a prospective cohort study in Kigali (Rwanda), 1988-1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1995;9(4):415-21.
134. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLOS Pathog*. 2012;8(2):e1002464.
135. Organisation Mondiale de la Santé. TB/VIH Manuel clinique. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241546344/fr/ (consulté le 30/10/2017)
136. Tiberi S, Carvalho ACC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, Mello FC de Q, et al. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Medicale*. 1983. 2017;46(2 Pt 2):e23-39.
137. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec
138. Horo K, Koffi MO, Dje Bi H, Bemba LP, Adanon KDN, Brou-Gode VC, et al. [Clinical, paraclinic and evolutive profile of HIV infected subject compared with that of non-HIV infected subject in pneumology hospitalization at Abidjan]. *Rev Pneumol Clin*. 2016;72(2):109-14.
139. Kouassi B, N'Gom A, Horo K, Godé C, Ahui B, Emvoudou NML, et al. [Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV]. *Rev Mal Respir*. 2013;30(7):549-54.
140. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet Lond Engl*. 1993;342(8866):268-72.

141. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* 1997;337(12):801-8.
142. Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WRJ, et al. An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med.* 1992;326(4):231-5.
143. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS.* 2013;27(16):2577-86.
144. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(6):361-73.
145. Narendran G, Swaminathan S. TB–HIV co-infection: a catastrophic comradeship. *Oral Dis.* 2016;22:46-52.
146. da Silva TP, Giacoia-Gripp CBW, Schmaltz CA, Sant’Anna FM, Saad MH, Matos JA de, et al. Risk factors for increased immune reconstitution in response to Mycobacterium tuberculosis antigens in tuberculosis HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):606.
147. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1471-81.
148. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet.* 2006;367(9514):926-37.
149. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N’Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS.* 1993;7(12):1569-79.
150. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng’ang’a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2000;24(1):23-9.
151. Corbett EL, Churchyard GJ, Charalambos S, Samb B, Moloi V, Clayton TC, et al. Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(9):1251-8.
152. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Van Marck E, et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinico-pathological findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda. *PloS One.* 2012;7(3):e33685.

153. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ, Osih R, Feldman C, Murdoch DM, et al. Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. *PLoS One*. 2012;7(10):e47542.
154. GHO | By country [Internet]. WHO.
155. Houk VN, Kent DC, Sorensen K, Baker JH. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Environ Health*. 1968;16(1):46-50.
156. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363.
157. Grosset JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 2:S347-352.
158. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
159. Lecoœur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1189-93.
160. Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of « latent tuberculosis infection » in patients living with HIV infection. *Clin Dev Immunol*. 2011; doi:10.1155/2011/980594.
161. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(9):578-90.
162. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2016 revision. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (consulté le 30/10/2017)
163. Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Toure S, Dakoury-dogbo N, Combe P, et al. Pattern of bacterial diseases in a cohort of Hiv-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'ivoire. *AIDS*. 17(4):575-84.
164. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;351(9105):786-92.
165. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*. 1998;12(18):2447-57.
166. Ouattara E, Danel C, Moh R, Gabillard D, Peytavin G, Konan R, et al. Early upper digestive tract side effects of zidovudine with tenofovir plus emtricitabine in West African adults with high CD4 counts. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18059.

167. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):744-51.
168. Akolo C, Bada F, Okpokoro E, Nwanne O, Iziduh S, Usoroh E, et al. Debunking the myths perpetuating low implementation of isoniazid preventive therapy amongst human immunodeficiency virus-infected persons. *World J Virol.* 2015;4(2):105-12.
169. Organisation Mondiale de la Santé. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf (consulté le 30/10/2017)
170. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL, et al. A Controlled Trial of Isoniazid in Persons with Anergy and Human Immunodeficiency Virus Infection Who Are at High Risk for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 1997;337(5):315-20.
171. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS.* 1997;11(7):875-82.
172. Mohammed A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Randomised controlled trial of isoniazid preventive therapy in South African adults with advanced HIV disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(10):1114-20.
173. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682-90.
174. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA.* 2000;283(11):1445-50.
175. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, Mellon LR, Noel E, Johnson WD, et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999. 28(3):305-7.
176. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of Routine Isoniazid Preventive Therapy on Tuberculosis Incidence Among HIV-Infected Men in South Africa: A Novel Randomized Incremental Recruitment Study. *JAMA.* 2005;293(22):2719-25.
177. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9777):1588-98.

178. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20.
179. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *PloS One.* 2012;7(12):e47400.
180. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, Sun X, Moses A, Riviere C, et al. Empiric Tuberculosis Therapy versus Isoniazid in Advanced HIV-infected Adult Outpatients Initiating Antiretroviral Therapy: a Multi-Country Randomized Controlled Trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1198-209.
181. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017;377(3):233-45.
182. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Mayanja H, Kityo CM, Nsubuga P, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in Hiv-infected adults. *AIDS.* 15(16):2137-47.
183. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Mosimaneotsile B, et al. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in Hiv-infected adults in Botswana: a posttrial observational analysis. *AIDS.* 2015;29(3):351-9.
184. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5(11):e1080-9.
185. Lardizabal AA, Reichman LB. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.
186. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Zaire — A Controlled Trial of Treatment for Either 6 or 12 Months. *N Engl J Med.* 1995;332(12):779-85.
187. Haller L, Sossouhounto R, Coulibaly IM, Dosso M, Kone M, Adom H, et al. Isoniazid plus sulphadoxine-pyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. *Chemotherapy.* 1999;45(6):452-65.
188. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9240):1470-4.
189. Bruins WS, Leth F van. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis.* 2017;49(3):161-9.
190. World Bank. Incidence of tuberculosis (per 100,000 people). <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD> (consulté le 30/10/2017)

191. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Jdh P, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of Hiv-infected Zambian adults. *AIDS*. 15(2):215-22.
192. Ayele HT, Mourik MSM van, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PloS One*. 2015;10(11):e0142290.
193. Messou E, Anglaret X, Bonard D, Kouabena H, N'Dri-Yoman T, Dosso M, et al. The effect of cotrimoxazole coadministered with antituberculous drugs on serum transaminases in HIV-infected adults from the Ivory Coast. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):611-2.
194. Perriot J, Chambonnet é., Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Rev Mal Respir*. 2011;28(4):542-55.
195. Salpeter SR. Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med*. 1993;159(5):560-4.
196. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010;24(8):655-67.
197. Masuka JT, Chipangura P, Nyambayo PP, Stergachis A, Khoza S. A Comparison of Adverse Drug Reaction Profiles in Patients on Antiretroviral and Antitubercular Treatment in Zimbabwe. *Clin Drug Investig*. 2017; doi: 10.1007/s40261-017-0579-z
198. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, Perdreau-Remington F, Lam PK, Gerberding JL. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS era. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1809-18.
199. Brocq H. Éthique et annonce de diagnostic. *J Psychol*. 2010;(259):65-9.
200. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, Gasana M, Van Bastelaere S, Clerinx J, et al. Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(4):392-6.
201. Skordis-Worrall J, Hanson K, Mills A. Confusion, caring and tuberculosis diagnostic delay in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(2):171-80.
202. Safer MA, Tharps QJ, Jackson TC, Levkenthal H. Determinants of Three Stages of Delay in Seeking Care at a Medical Clinic. *Med Care*. 1979;17(1):11.
203. Romano H. L'annonce d'un diagnostic grave. *Rev Médecine Interne*. 2010;31(9):626-30.
204. Haute Autorité de Santé. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique. (consulté le 30/10/2017)

205. Fourie B, Weyer K. Trials of anti-tuberculosis treatment as a diagnostic tool in smear-negative tuberculosis are of questionable benefit. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(11):997.
206. Boissel J-P, Gallois P. Fixer les objectifs thérapeutiques pour optimiser la démarche de prescription. *Médecine.* 2009;5(2):72-6.
207. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1088-95.
208. Ngangro NN, Ngarhounoum D, Ngangro MN, Rangar N, Siriwardana MG, des Fontaines VH, et al. Pulmonary tuberculosis diagnostic delays in Chad: a multicenter, hospital-based survey in Ndjamena and Moundou. *BMC Public Health.* 2012;12:513.
209. Rojpbulstit M, Kanjanakiritamrong J, Chongsuvivatwong V. Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):422-8.
210. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. <http://www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en/> (consulté le 30/10/2017)
211. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007;21(11):1441-8.
212. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR, Losina E, Weinstein MC, Craven DE, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. *JAMA.* 1998;279(2):130-6.
213. García-García ML, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho C, Mayar-Maya ME, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, et al. Underestimation of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin and anergy panel. *Int J Epidemiol.* 2000;29(2):369-75.
214. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.
215. World Health Organization, What is DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course). http://www.searo.who.int/tb/topics/what_dots/en/ (consulté le 30/10/2017).
216. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie Halte à la tuberculose. http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/fr/ (accédé le 30/10/2017)
217. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, Pacheco AG, Cavalcante SC, King BS, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de

- Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(10):852-8.
218. Charles MK, Lindegren ML, Wester CW, Blevins M, Sterling TR, Dung NT, et al. Implementation of Tuberculosis Intensive Case Finding, Isoniazid Preventive Therapy, and Infection Control (« Three I's ») and HIV-Tuberculosis Service Integration in Lower Income Countries. *PloS One.* 2016;11(4):e0153243.
 219. Organisation Mondiale de la Santé. La stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose: cibles et indicateurs. <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/fr/> (consulté le 30/10/2017).
 220. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.
 221. LoBue PA, Mermin JH. Latent tuberculosis infection: the final frontier of tuberculosis elimination in the USA. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):e327-33.
 222. Lester R, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Chandler C, Churchyard GJ, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS.* 2010;24 Suppl 5:S45-48.

9 Annexes

Liste des annexes :

9.1	Article présentant les résultats principaux de l'essai Temprano	164
9.2	Article présentant des résultats secondaires de l'essai Temprano	180
9.3	Article didactique sur les bénéfices du traitement ARV précoce	188
9.4	Commentaire sur l'article Badje <i>et al</i> , Lancet Glob Health 2017	198
9.5	Annexe de l'article Badje <i>et al</i> , Lancet Glob Health 2017	201

9.1 Article présentant les résultats principaux de l'essai Temprano

Danel C, Moh R, Gabillard D, **Badje A**, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpé JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundzé S, Hawerlander D, Ani A, Dembélé F, Koné F, Guéhi C, Kanga C, Koule S, Séri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassin-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semdé C, Kouame A, Massumbuko JM, Chêne G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Eholié SP, Anglaret X. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:808-22.

Summary

BACKGROUND:

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

METHODS:

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

RESULTS:

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

CONCLUSION:

In this African country, immediate ART and 6 months of IPT independently led to lower rates of severe illness than did deferred ART and no IPT, both overall and among patients with CD4+ counts of at least 500 cells per cubic millimeter.

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

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

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSIONS

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

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

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

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

DOI: 10.1056/NEJMoal507198

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

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

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

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

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

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

METHODS

STUDY DESIGN AND OVERSIGHT

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

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

PARTICIPANTS

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

RANDOMIZATION TO TRIAL GROUPS AND STRATEGIES

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

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

BASELINE TESTS

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

TRIAL DRUGS

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

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

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

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

EVOLUTION OF TRIAL PROCEDURES

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

END POINTS

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

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

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

STATISTICAL ANALYSIS

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

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

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

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

RESULTS

BASELINE AND FOLLOW-UP CHARACTERISTICS

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

TRIAL INTERVENTIONS

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

EVOLUTION OF CD4+ COUNTS

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

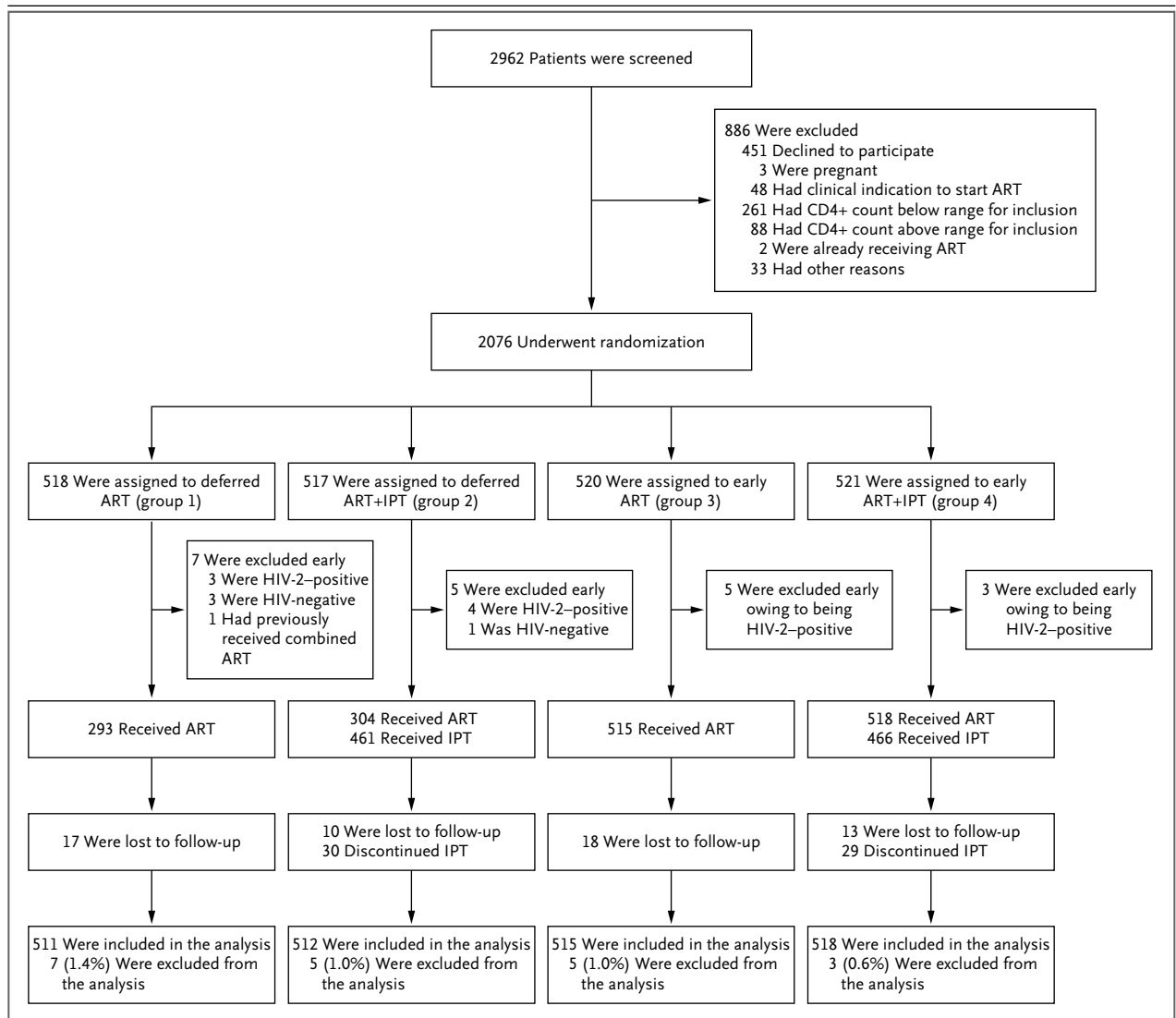


Figure 1. Randomization, Study Treatments, and Follow-up.

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

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

PRIMARY END POINT AND ITS COMPONENTS

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

Table 1. Baseline and Follow-up Characteristics.*

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

Table 1. (Continued.)

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

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

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

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

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

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

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

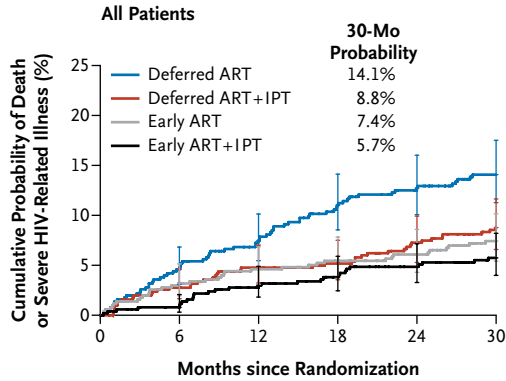
limeter, between 350 and 499 cells per cubic millimeter, and less than 350 cells per cubic millimeter were 2.8 events per 100 person-years (95% CI, 2.1 to 3.5), 4.1 events per 100 person-years (95% CI, 3.0 to 5.1), and 6.8 events per 100 person-years (95% CI, 5.0 to 8.6), respectively (Fig. S6 in Section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

The mean (\pm SD) CD4+ count at the onset of a first primary end-point event was 414 ± 162 cells per cubic millimeter among patients assigned to the deferred-ART strategy and 547 ± 239 cells per cubic millimeter among patients assigned to the early-ART strategy. The 30-month probability of a primary end-point event was 11.4% among patients assigned to the deferred-ART strategy, 6.6% among patients assigned to the early-ART strategy, 10.7% among patients assigned to the no-IPT strategy, and 7.2% among patients assigned to the IPT strategy (Fig. S7 in Section 7 in the Supplementary Appendix). Probabilities according to treatment group are shown in Figure 2. The hazard ratio for a primary end-point event was 0.56 (95% CI, 0.41 to 0.76) with early ART as compared with deferred ART (Fig. 3) and 0.65 (95% CI, 0.48 to 0.88) with IPT as compared with no IPT (Fig. 4). There was no significant interaction among the strategies ($P=0.45$). These findings were robust to adjustment for baseline

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

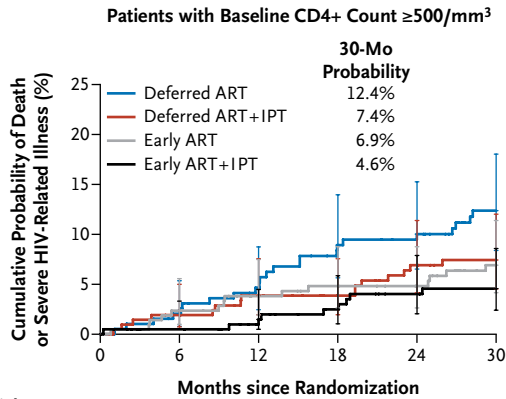
The primary end-point component that occurred most frequently was tuberculosis (42%), followed by invasive bacterial diseases (27%), death from any cause (23%), AIDS-defining or non-AIDS-defining cancers (4%), and other AIDS-defining diseases (3%) (Table 2). Drug-sensitivity testing was performed in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

A Primary Outcome



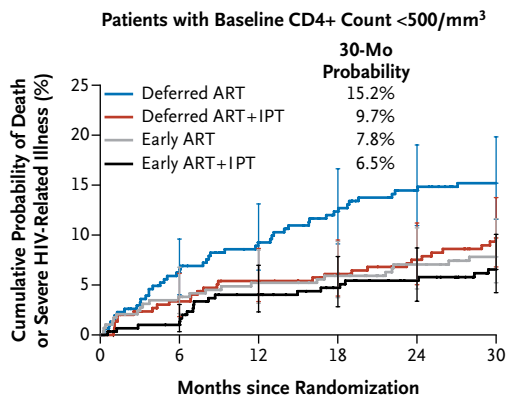
No. at Risk

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



No. at Risk

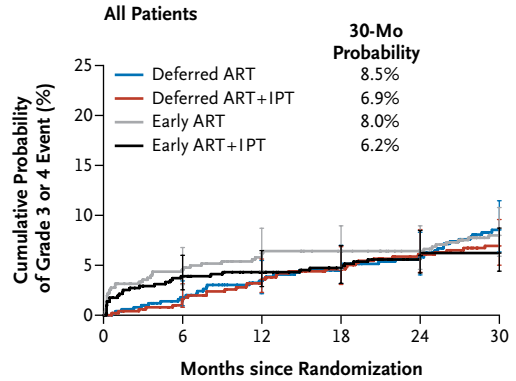
Deferred ART	201	190	181	168	162	145
Deferred ART+IPT	212	204	197	191	182	174
Early ART	222	205	193	189	185	171
Early ART+IPT	214	205	197	190	184	171



No. at Risk

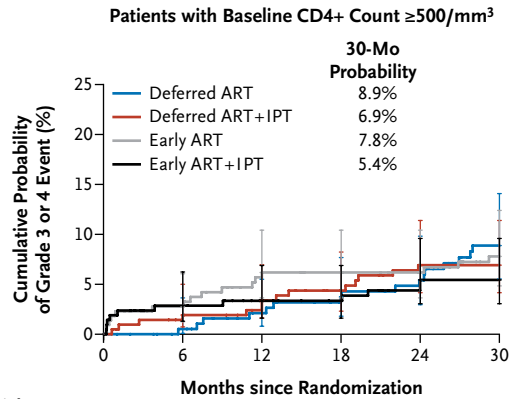
Deferred ART	310	283	267	250	238	221
Deferred ART+IPT	300	285	276	268	258	245
Early ART	293	276	270	263	247	232
Early ART+IPT	304	296	281	269	261	247

B Main Secondary Outcome



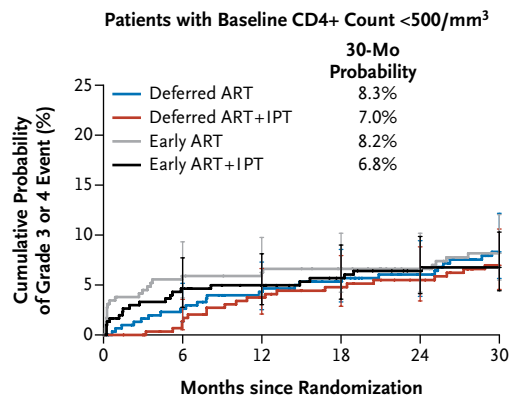
No. at Risk

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



No. at Risk

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



No. at Risk

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

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

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

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

GRADE 3 OR 4 ADVERSE EVENTS

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

PARTICIPANTS WITH A BASELINE CD4+ COUNT OF AT LEAST 500 CELLS PER CUBIC MILLIMETER

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

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

DISCUSSION

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

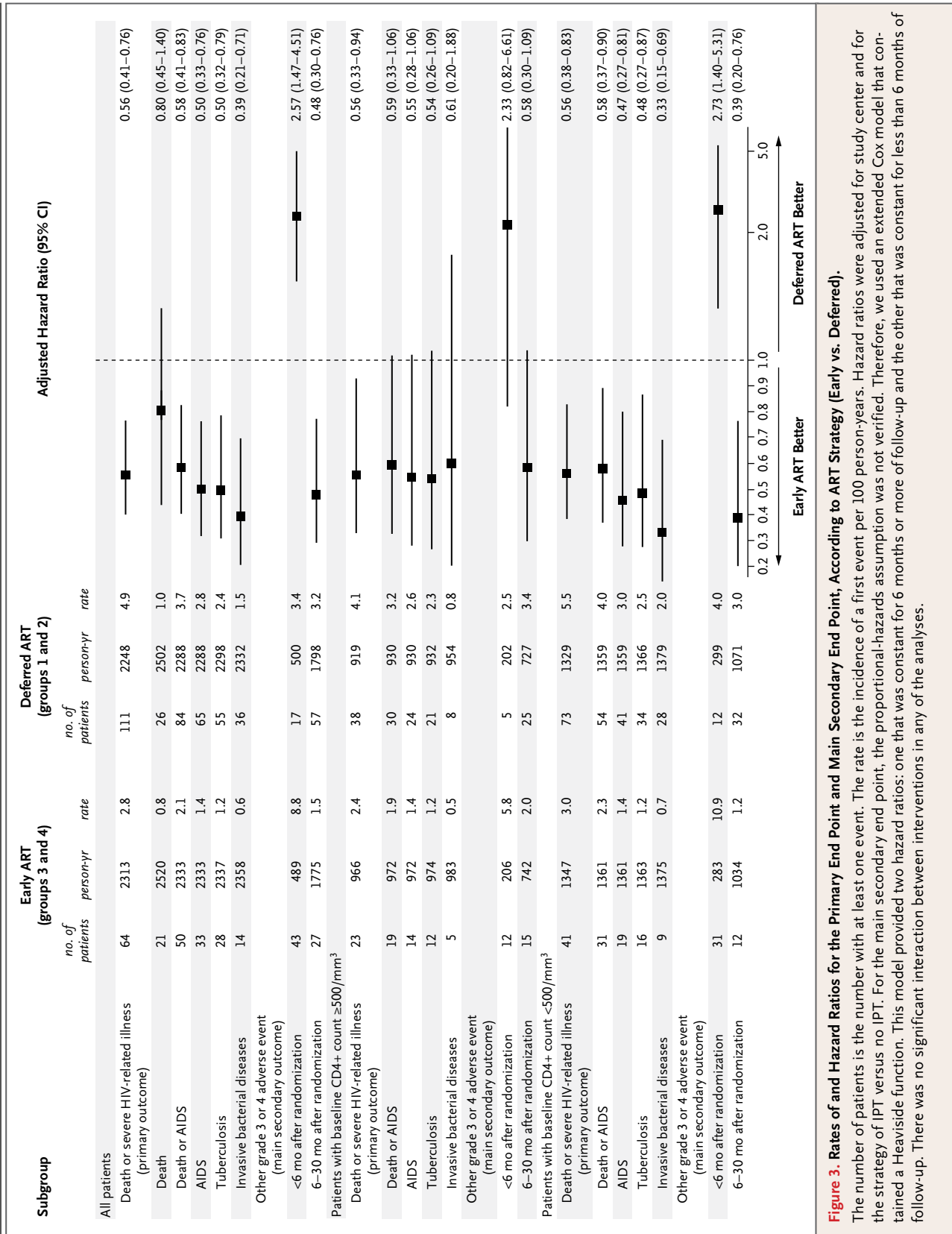


Figure 3. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to ART Strategy (Early vs. Deferred).

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

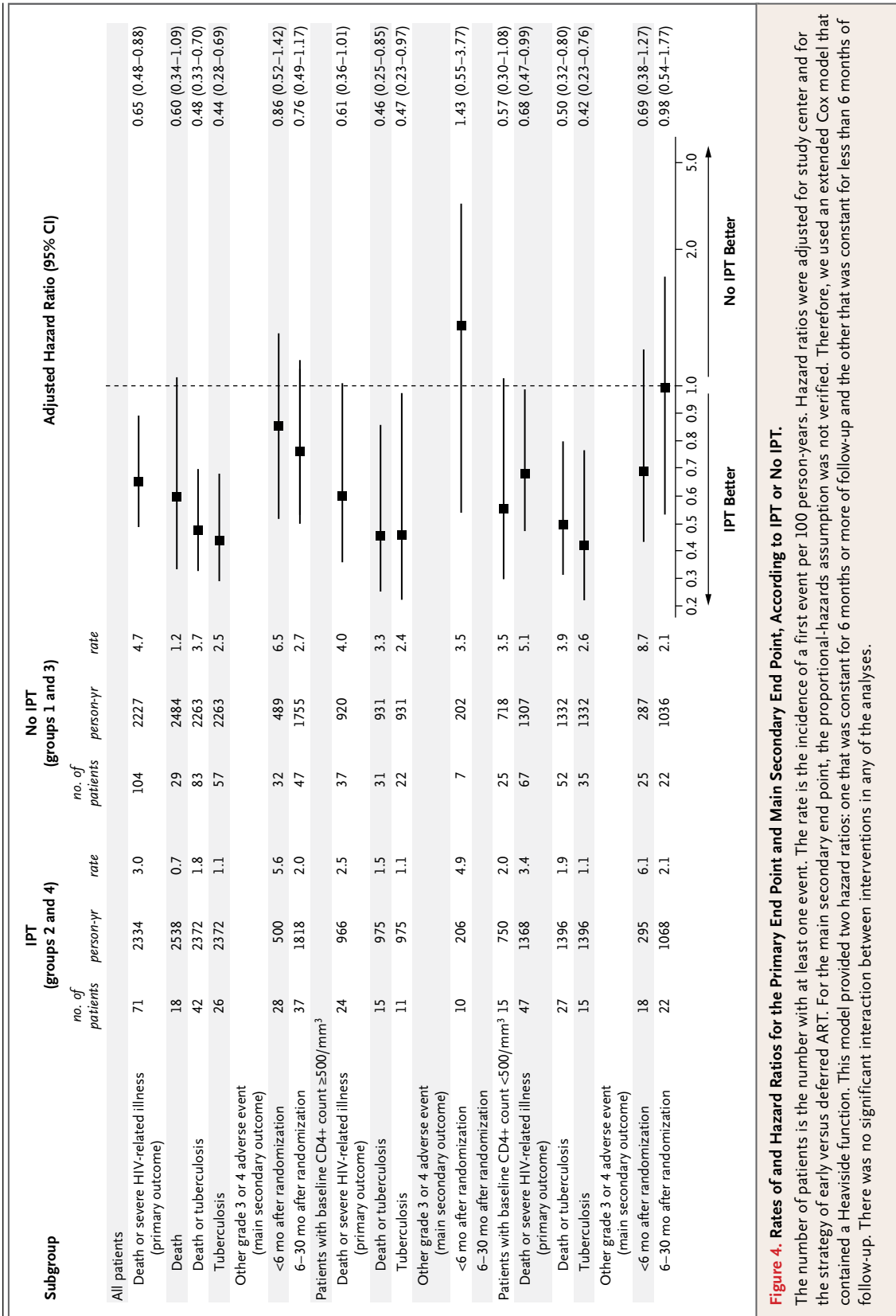


Figure 4. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to IPT or No IPT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

initiation than those previously recommended for the initiation of ART.

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

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

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

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

APPENDIX

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

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

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

REFERENCES

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

- CE, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis* 2011;203:1637-46.
7. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
 8. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
 9. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012;54:714-23.
 10. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993;7:1569-79.
 11. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:23-9.
 12. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ, et al. Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. *PLoS One* 2012;7(10):e47542.
 13. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinico-pathological findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda. *PLoS One* 2012;7(3):e33685.
 14. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WD, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS* 2007;21:2043-50.
 15. Corbett EL, Churchyard GJ, Charalambos S, et al. Morbidity and mortality in South African gold miners: impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1251-8.
 16. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:55-63.
 17. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001270.
 18. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.
 19. Kufa T, Mngomezulu V, Charalambous S, et al. Undiagnosed tuberculosis among HIV clinic attendees: association with antiretroviral therapy and implications for intensified case finding, isoniazid preventive therapy, and infection control. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(2):e22-e28.
 20. Lester R, Hamilton R, Charalambous S, et al. Barriers to implementation of isoniazid preventive therapy in HIV clinics: a qualitative study. *AIDS* 2010;24:Suppl 5: S45-S48.
 21. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000391.
 22. Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained setting. Geneva: World Health Organization (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf).
 23. Ouattara E, Danel C, Moh R, et al. Early upper digestive tract side effects of zidovudine with tenofovir plus emtricitabine in West African adults with high CD4 counts. *J Int AIDS Soc* 2013;16:18059.
 24. Messou E, Chaix ML, Gabillard D, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:356-64.
 25. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.
 26. Gupta S, Granich R, Date A, et al. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1149-58.
 27. Getahun H, Granich R, Sculier D, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS* 2010;24:Suppl 5:S57-S65.
 28. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
 29. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
 30. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
 31. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire — a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-84.
 32. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588-98.
 33. Charalambous S, Grant AD, Innes C, et al. Association of isoniazid preventive therapy with lower early mortality in individuals on antiretroviral therapy in a workplace programme. *AIDS* 2010;24:Suppl 5:S5-S13.
 34. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:682-90.
 35. Briggs MA, Emerson C, Modi S, Taylor NK, Date A. Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:Suppl 3:S297-S305.
 36. Yirdaw KD, Jerene D, Gashu Z, et al. Beneficial effect of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis in people living with HIV in Ethiopia. *PLoS One* 2014;9(8):e104557.
 37. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009;23:631-6.
 38. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:852-8.
 39. Kufa T, Mabuto T, Muchiri E, et al. Incidence of HIV-associated tuberculosis among individuals taking combination antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(11):e111209.
 40. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
 41. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2009;23:1717-25.
 42. Williams BG, Hargrove JW, Humphrey JH. The benefits of early treatment for HIV. *AIDS* 2010;24:1790-1.

9.2 Article présentant des résultats secondaires de l'essai Temprano

Danel C, Kabran M, Inwoley A, **Badje A**, Herrmann JL, Moh R, Lecarrou J, Gabillard D, Ntakpe JB, Deschamps N, Ouattara E, Perronne C, Eholie S, Anglaret X. *Quantiferon-TB Gold: performance for ruling out active tuberculosis in HIV-infected adults with high CD4 count in Côte d'Ivoire, West Africa. PLoS One. 2014;9(10):e107245.*

Summary

OBJECTIVE:

To assess the performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test for active tuberculosis (TB) in HIV adults, and its variation over time in patients on antiretroviral therapy (ART) and/or isoniazide preventive therapy (IPT).

METHODS:

Transversal study and cohort nested in the Temprano ANRS 12136 randomized controlled trial assessing benefits of initiating ART earlier than currently recommended by World Health Organization, with or without a 6-month IPT. Performance of QFT-GIT for detecting active TB at baseline in the first 50% participants, and 12-month incidence of conversion/reversion in the first 25% participants were assessed. QFT-GIT threshold for positivity was 0.35 IU/ml.

RESULTS:

Among the 975 first participants (median baseline CD4 count 383/mm³, positive QFT-GIT test 35%), 2.7% had active TB at baseline. QFT-GIT sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for active TB were 88.0%, 66.6%, 6.5% and 99.5%. For the 444 patients with a second test at 12 months, rates for conversion and reversion were 9.3% and 14%. Reversion was more frequent in patients without ART and younger patients. IPT and early ART were not associated with reversion/conversion.

CONCLUSION:

A negative QFT-GIT could rule out active TB in HIV-infected adults not severely immunosuppressed, thus avoiding repeated TB testing and accelerating diagnosis and care for other diseases.



Quantiferon-TB Gold: Performance for Ruling out Active Tuberculosis in HIV-Infected Adults with High CD4 Count in Côte d'Ivoire, West Africa

Christine Danel^{1,2,3*}, Mathieu Kabran⁴, André Inwoley^{2,4}, Anani Badje^{1,2,3}, Jean Louis Herrmann^{5,7}, Raoul Moh^{1,2,3,8}, Jérôme Lecarrou^{1,2,3}, Delphine Gabillard^{1,2,3}, Jean Baptiste Ntakpe^{1,2,3}, Nina Deschamps², Eric Ouattara^{1,2,3}, Christian Perronne⁶, Serge Eholie^{1,2,3,8}, Xavier Anglaret^{1,2,3}

1 INSERM, Centre INSERM U897, Bordeaux, France, 2 PAC-CI Program, CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, 3 ISPED, Bordeaux University, Bordeaux, France, 4 CeDRéS, CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, 5 Service de Bactériologie, Hôpital Raymond Poincaré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches, France, 6 Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Raymond Poincaré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches, France, 7 EA3647, Université de Versailles St Quentin en Yvelines, Montigny le Bretonneux, France, 8 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Abstract

Objective: To assess the performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test for active tuberculosis (TB) in HIV adults, and its variation over time in patients on antiretroviral therapy (ART) and/or isoniazide preventive therapy (IPT).

Methods: Transversal study and cohort nested in the Temprano ANRS 12136 randomized controlled trial assessing benefits of initiating ART earlier than currently recommended by World Health Organization, with or without a 6-month IPT. Performance of QFT-GIT for detecting active TB at baseline in the first 50% participants, and 12-month incidence of conversion/reversion in the first 25% participants were assessed. QFT-GIT threshold for positivity was 0.35 IU/ml.

Results: Among the 975 first participants (median baseline CD4 count 383/mm³, positive QFT-GIT test 35%), 2.7% had active TB at baseline. QFT-GIT sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for active TB were 88.0%, 66.6%, 6.5% and 99.5%. For the 444 patients with a second test at 12 months, rates for conversion and reversion were 9.3% and 14%. Reversion was more frequent in patients without ART and younger patients. IPT and early ART were not associated with reversion/conversion.

Conclusion: A negative QFT-GIT could rule out active TB in HIV-infected adults not severely immunosuppressed, thus avoiding repeated TB testing and accelerating diagnosis and care for other diseases.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT00495651.

Citation: Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, et al. (2014) Quantiferon-TB Gold: Performance for Ruling out Active Tuberculosis in HIV-Infected Adults with High CD4 Count in Côte d'Ivoire, West Africa. PLoS ONE 9(10): e107245. doi:10.1371/journal.pone.0107245

Editor: Delia Goletti, National Institute for Infectious Diseases (L. Spallanzani), Italy

Received: March 14, 2014; **Accepted:** August 6, 2014; **Published:** October 16, 2014

Copyright: © 2014 Danel et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Funding provided by Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, Paris, France) (Grant ANRS 12136 and ANRS 12224). Trial conducted with the support of Gilead Sciences and in part by Merck. The opinions expressed in this paper are those of authors and do not necessarily represent those of Merck. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors received support from Gilead Sciences and Merck in the form of ART to conduct the study. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* Email: Christine.danel@pacci.ci

Introduction

Tuberculosis (TB) disease and HIV infection are two epidemics with strong interactions in sub-Saharan Africa [1]. Two interventions can reduce the incidence of TB disease in HIV infected patients: antiretroviral treatment (ART) [2], and isoniazid preventive therapy (IPT) [3,4,5,6,7]. The latter has been shown to be more effective in patients with proven asymptomatic TB infection [5,7].

The purified protein derivative (PPD) skin test used to detect TB infection has several limitations. First, it utilizes a relatively non specific and complex mixture of antigens, thus it can be positive in

patients who have been vaccinated with the BCG vaccine or exposed to non-tuberculous mycobacteria [8]. Second, it can be negative in HIV-infected patients with low CD4 count, even if they are infected with TB [9]. Finally, results may vary depending on the experience of readers [10,11], and the additional visit for reading the test after two days may be a challenge [12].

During the last decade, *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRAs) have been developed as an alternative to the PPD test. IGRAs are diagnostic tests using a peptide cocktail that simulates antigens associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection. The *In vitro* production of gamma interferon is then detected by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (QuantiFERON-TB Gold

in-tube [QTF-GIT]) [13] or by the Enzyme-Linked Immunospot (T-SPOT TB) [14] IGRAs are more sensitive and more specific than the PPD test for the diagnosis of TB infection [15–18], and especially useful in BCG-vaccinated populations. They do not require an additional visit for reading and are more reproducible than the PPD test, but they are more costly (54 Euros *vs.* 2.16 Euros) [19].

At present, the role of IGRAs compared to PPD test, in clinical practice, remains unclear. In industrialized countries, situations in which an IGRA may be preferred to a PPD test include testing persons from groups that have low rates of returning to have the PPD read, and persons who have received BCG as a vaccine or for cancer therapy [20]. In middle and low income countries, WHO recently concluded that there was insufficient data and low quality evidence on the performance of IGRAs to recommend their use [21]. There is a strong consensus that additional research is needed on the value and limitations of IGRAs in situations related to tuberculosis control and clinical practice [20,21].

In 2008 we launched the Temprano trial, a randomized controlled trial of early ART, concomitantly or not with a 6-month IPT, in HIV-infected adults with high CD4 counts in Abidjan, Côte d'Ivoire. An ancillary study of Temprano was done in the first 50% participants, with three objectives: (i) to assess the performance of QTF-GIT for the diagnosis of active TB at inclusion in the trial; (ii) to estimate the 12-month cumulative incidence of conversion and reversion of QTF-GIT in patients with negative or positive QTF-GIT at baseline; (iii) to estimate the 30-month incidence of active TB in patients with negative and positive QTF-GIT at baseline, overall and by trial intervention, i.e. early ART and/or IPT.

We report here the results of objectives (i) and (ii) of the Temprano QTF-GIT ancillary study.

Methods

Patients

Temprano is a multicentric randomized open-label trial to assess the benefits and risks of two interventions in patients with high CD4 count: early ART initiation, and 6-month IPT. The trial began in March 2008 in 9 clinical centres in Abidjan, Côte d'Ivoire. The trial protocol was approved by the institutional review board of the French Research Agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS, Paris) and by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee. It has been registered on clinicaltrials.gov under the identifier NCT00495651. The protocol of the trial is also available at <http://mereva.net/temprano>.

Here we report the results of an ancillary study of Temprano, in which a group of participants in the trial had a QTF-GIT test at baseline and at Month-12.

Temprano trial design

The trial inclusion criteria are: HIV-1 or HIV 1+2 dual seropositivity; age ≥ 18 years; signed informed consent; absence of ongoing active TB; no ongoing pregnancy; a CD4 count $\leq 800/\text{mm}^3$ and no CD4 count-based or clinical stage-based indication to start ART immediately, according to the most recent WHO guidelines. The latter criterion evolves in line with WHO guidelines updates. Once enrolled, patients are randomized into four arms: immediate ART, deferred ART, immediate ART plus 6-month IPT, and deferred ART plus 6-month IPT. Immediate ART consists of starting ART at inclusion (Day-0), irrespective of patients' CD4 count and clinical stage. Deferred ART consists of starting ART at any time during follow-up, as soon as WHO clinical and immunological criteria for starting ART are met [22].

IPT consists of a six-month course of isoniazid (300 mg once a day), starting at the Month-1 visit and stopping at Month-7 visit. The trial sample size was calculated at 2076 participants, based on the assumption of cumulative proportion of severe morbidity at Month 30 at 10% and a 40% reduction of the incidence of severe morbidity in the early ART.

Each participant is followed 30 months. The trial main outcome is the occurrence of a new episode of severe morbidity, including AIDS-defining diseases, non-AIDS defining severe bacterial diseases, non-AIDS defining cancers, and any event leading to death. In the present sub study, the assumption for the sample size calculation was a proportion of active Tuberculosis at 30 months follow up at 4% in patients with positive QTF TB test at inclusion and 1% in negative ones. Based on the software N Query with the α risk at 5% and the $1-\beta$ at 80%. 860 patients are needed to show a difference between the 2 groups. With the assumption of 1,7% lost to follow up, we needed 922 patients.

Temprano trial procedures

On Day-0, blood samples are collected for blood cell count, CD4 cell count (Trucount technique, FACSCalibur), serum transaminases, serum creatinine, serum glucose, and plasma HIV-1 RNA (real-time PCR, detectability 300 copies/mL). Patients had a chest radiograph at inclusion. Patients randomized to immediate ART start treatment on Day-1. The first-line regimen is preferably a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg and emtricitabine 250 mg (Truvada, 1 tablet once a day) plus efavirenz 600 mg (Stocrin, 1 tablet once a day). Patients with contra-indication to efavirenz were given preferably Truvada plus lopinavir/ritonavir 400/100 mg (Kaletra, 2 *heat-stable* tablets twice a day). At the end of the Day-0 visit, patients are asked to show up for trial scheduled visits at Day-8, Month-1, Month-2, Month-3, and every 3 months thereafter. Standardised questionnaires are used to record baseline and monthly characteristics. Transport, consultations, investigations, hospitalizations and drugs are free-of-charge.

Patients have access to their study clinic at any time. Patients with signs or symptoms consistent with TB (fever, cough, weight loss, hemoptysis, lymphadenopathy) are investigated with symptom-guided specimen examination for the presence of mycobacteria, and other appropriate tests. Samples are processed for acid fast bacilli smear (AFB) after auramine staining and then cultured on both BacT/Alert 3D liquid culture system (bioMérieux, Durham, NC, USA) and Loweinsten-Jensen (LJ) medium. Positive BacT/Alert vials are analyzed by Ziehl-Neelsen staining to confirm the presence of AFB. For all positive cultures, the differentiation between *M. tuberculosis* complex strains and mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) is done by means of morphological characteristics and the radiometric NAP (p-nitro-alpha-acetyl-amino-beta-hydroxypropylphenone) inhibition test (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA). Drug susceptibility testing (DST) is performed by using a broth based assay, the Bactec S.I.R.E Drug kit (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD).

Each episode of morbidity is reviewed by an independent event documentation committee, using standardized criteria [23]. If a given episode of morbidity, including TB, is documented after Day-0, the event documentation committee evaluates whether the episode could be proved to have started before Day-0 or not. TB infection is defined as a positive QTF test without clinical signs of evolutive infection (fever, cough, hemoptysis, weight loss, lymphadenopathy). Latent TB has the same definition as TB infection. Probable Active TB is defined as clinical signs suggesting active TB, and evidence of acid-fast bacilli (or typical appearance in

immunofluorescence) in sputum sample and other extra-pulmonary liquids and tissues; or typical granulomatous appearance of the histological sample. It is classified as Definitive TB if *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* or *M. africanum* is identified in sputum samples or other extra-pulmonary fluids or tissue cultures, or presence of typical caseous appearance of the histological sample. Patients are considered to have: (i) a prevalent episode of active TB if the first objective sign of TB recorded in the trial case report form or in the patient's clinical centre file was proved to exist prior to or at Day-0; (ii) an incident episode of active TB if no objective sign of TB could be clearly proved to exist prior to or at Day-0. Whenever a doubt exists, the episode is conservatively labelled "incident".

Additional procedures

For the present study, QFT-GIT tests were done at Day-0 (n = 976) and at Month-12 (n = 430) in the first 50% and 25% participants in the trial. Venous blood was drawn into three 1 ml tubes, one containing heparin alone (negative control), another containing mitogen (positive control), and a third tube coated with TB antigens, early secreted antigen target 6 (ESAT-6), culture filtrate protein 10 (CFP-10), and TB7.7 (Rv2654) peptides.

After mixing, all tubes were incubated at 37°C for 16–24 hours within two hours of collection. Plasma was then separated by centrifugation and stored at –20°C before performing ELISA.

The test consists of a negative control ('Nil' well, whole blood without antigens or mitogen), a positive control ('Mitogen' well, whole blood stimulated with the mitogen phytohaemagglutinin) and a sample well ('TB Antigen' well, whole blood stimulated with ESAT-6, CFP-10 and TB7.7). QFT-GIT values are based on the amount of IFN- γ released in response to the antigens. The IFN- γ level of the Nil well is considered the background value and is subtracted from the mitogen and antigen-stimulated well values.

Based on the manufacturer's guidelines, the test is considered: positive if Nil \leq 8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil \geq 0.35 IU/ml and \geq 25% of Nil value; negative if Nil \leq 8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil $<$ 0.35 IU/ml and Mitogen minus Nil \geq 0.50 IU/ml, or if Nil \leq 8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil \geq 0.35 IU/ml and $<$ 25% of Nil value, and Mitogen minus Nil \geq 0.5 IU/ml; and indeterminate in any other cases. For the present study, we chose TB Antigen minus Nil \geq 0.35 IU/mL as the threshold for positivity, we consider the result as indeterminate if Mitogen minus Nil \leq 0.45 UI/ml. Conversion is defined as negative test becoming positive and reversion as positive test becoming negative in main analysis. We then varied this threshold in sensitivity analysis.

Analysis

Fisher exact or Chi-square tests were used to compare patients' baseline characteristics by QFT-GIT result. We estimated the specificity (Sp), sensibility (Se), negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) of the QFT-GIT test at baseline for the diagnosis of prevalent active TB, *ie.* the presence of an episode of active TB being proved to pre-exist at Day-0. The method used to estimate the confidence intervals was the standard Wald asymptotic confidence limits for the risks based on the normal approximation to the binomial distribution.

The 12-month cumulative incidence of conversion and reversion were estimated with 95% confidence intervals. Logistic regression models were used to analyze the association of patients' baseline and follow-up characteristics with conversion and reversion. Variables with a p-value $<$ 0.25 in univariable analysis were included in multivariable analysis. Analyses were performed with SAS software, version 9.2 (SAS institute Inc. Cary, North Caroline, USA).

Results

Baseline (Day-0) and follow-up characteristics

The first 1000 patients were included in the Temprano Trial between March 18, 2008 and August 21st, 2009. Of these 1000 patients, 975 had a QFT-GIT test at Day-0 (figure 1S). Seventy seven percent were women, their median age was 35 years, their median CD4 count 383/mm³, and their median plasma HIV-1 viral load 4.7 log₁₀ copies/ml (table S1).

Twenty five patients (2.7%) were diagnosed with a prevalent episode of active TB at Day-0, including 16 with pulmonary TB, 6 with extrapulmonary TB (pleuritis, n = 3; peripheral lymph nodes, n = 3) and 3 with both pulmonary and extra-pulmonary TB (pleuritis, n = 1, femoral osteitis plus abdominal lymph nodes, n = 1, peripheral lymph node n = 1)(Table S3).

Of the 975 participants, 339 (35%) had a positive QFT-GIT test, 602 (62%) had a negative test, and 34 (3%) had indeterminate results. Patients with positive tests had lower viral load and higher CD4 counts than those with negative or indeterminate tests (table S1). The percentage of patients with positive tests increased with increasing CD4 counts, from 14% in patients with $<$ 200 CD4 to 43% in those with 400–500 CD4/mm³ (p = 0.01)(figure 2S).

QFT-GIT test positivity was significantly more frequent in patients with ongoing active TB at Day-0. Among the 25 patients with ongoing active TB, 22 (88%) had a positive QFT-GIT test. Among the 950 patients with no active TB at inclusion, 317 (33%) had a QFT-GIT positive test.

Performance of The QuantiFERON TB test at baseline (Day-0)

Using the manufacturer's definition, the performance of the QFT-GIT test for the diagnosis of active TB disease at Day-0 were: sensitivity 88.0% [95%CI 75.3–100]; specificity 66.6% [95%CI 63.6–69.6]; positive predictive value 6.5% [95%CI 3.9–9.1]; and negative predictive value 99.5% [95%CI 99.0–100].

When stratified for baseline CD4 count, we found respectively: sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 87.5% [95%CI 64.63–100]; 72.2% [95%CI 66.7–76.8]; 6.48% [95%CI 1.84–11.1] and 99.6% [95%CI 98.9–100] when CD4 count was below 350/mm³; and 88.2% [95%CI 72.9–100]; 63.2% [95%CI: 59.3–67.1]; 6.49% [95%CI 3.32–9.67] and 99.5% [95%CI 98.7–100] when CD4 count was above 350/mm³.

In sensitivity analysis, when the threshold for positivity was increased from 0.35 UI/ml to 10 UI/ml, sensitivity decreased to 44.0%, specificity increased to 90.5%, positive predictive value increased to 10.9% and negative predictive value decreased to 98.4% (table S2).

Among patients with a positive QFT-GIT test, the median value was 3.2 UI/ml (Interquartile range [IQR] 0.9–10.7) in those with no ongoing active TB and 10.0 UI/ml (IQR 4.9–13.4) in those with ongoing active TB (p = 0.001). When stratifying by baseline CD4 count, the median QFT-GIT test value was higher in patients with ongoing active TB than in those with no TB. This difference reached significance in patients with 350–500 CD4/mm³ (Figure 3S).

Conversion and reversion between baseline (Day-0) and Month-12

Of the 975 patients with a QFT-GIT test at baseline, the first 430 had a repeated QFT-GIT test at Month-12. The characteristics at Day-0 of the 430 patients who had a 12-Month test did not differ significantly from that of the 545 patients who did not (data not shown).

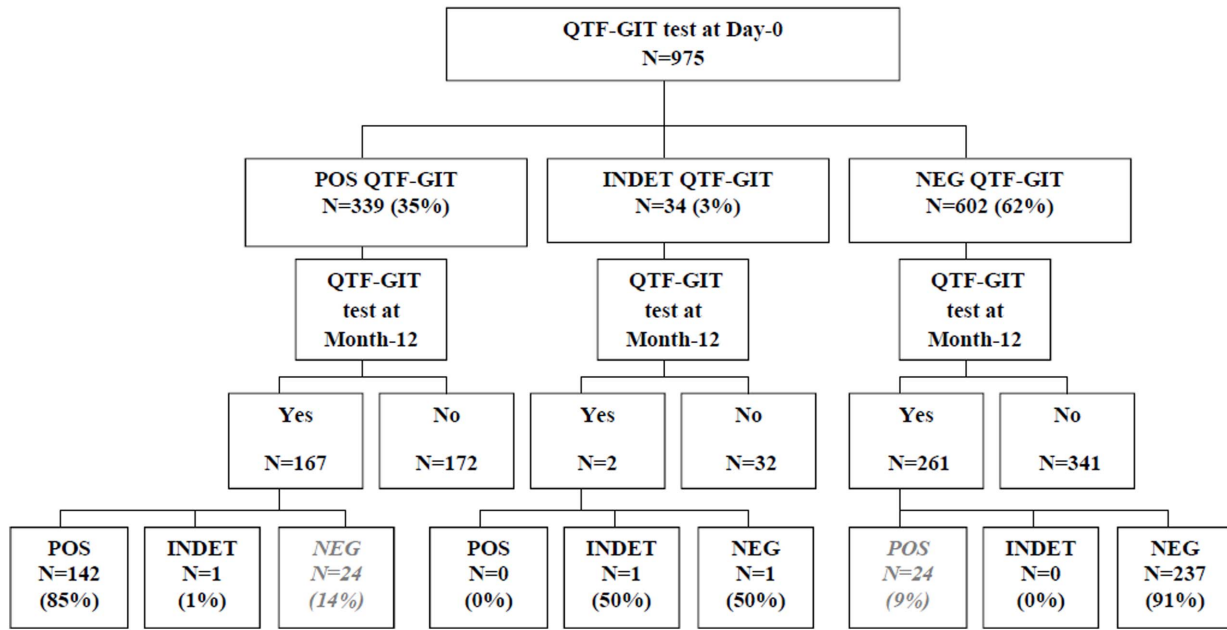


Figure 1. Flow chart. POS: Positive QuantIFERON TB Gold in-tube test; NEG: Positive QuantIFERON TB Gold in-tube test; INDET: Indeterminate QuantIFERON TB Gold in-tube test. doi:10.1371/journal.pone.0107245.g001

The median (IQR) CD4 cells count calculated at baseline in the ART patients group (patients who start ART during the 12 first months) and the No ART patient group (patients who do not start ART during the same period) was 383/mm³ (325; 465) and 406/mm³ (352; 522) groups respectively (p = 0,01). In addition, the

percentage of patients included in the study, with CD4 cells count less than 500/mm³ at baseline was 66% and 34% in the ART patients group and in the no ART patients groups respectively (p = 0,04).

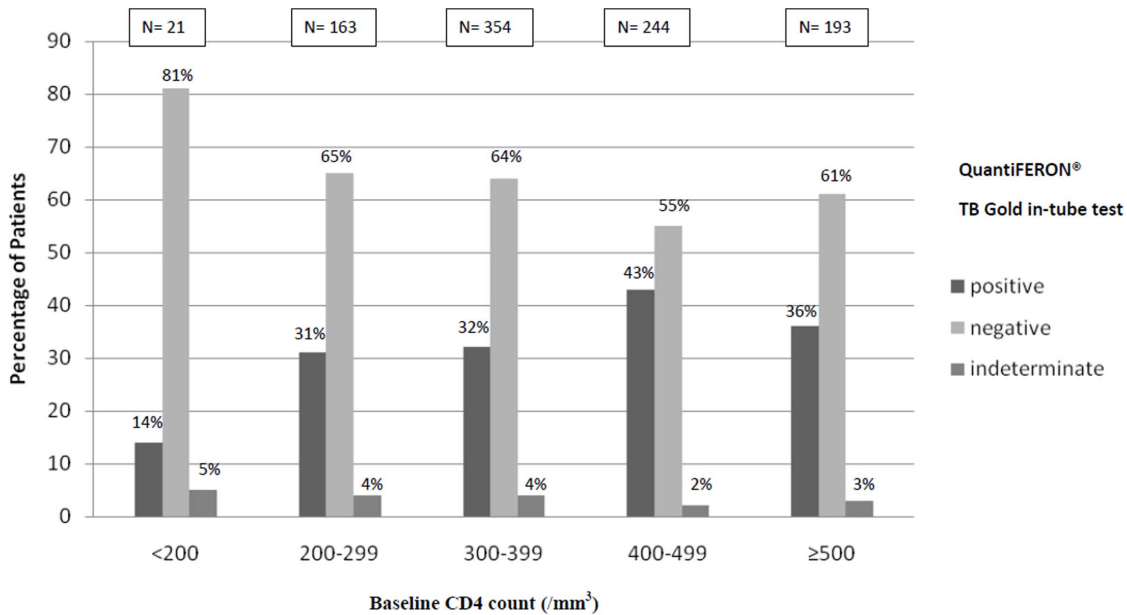


Figure 2. QuantIFERON TB Gold in-tube test results at Day-0, by CD4 count category. ^a positive: Nil ≤8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil ≥ 0.35 IU/ml and ≥25% of Nil value; ^b negative: Nil ≤8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil <0.35 IU/ml and Mitogen minus Nil ≥0.45; or Nil ≤8.0 IU/ml, TB Antigen minus Nil ≥0.35 IU/ml and <25% of Nil value, and Mitogen minus Nil ≥0.45; ^c indeterminate: Nil tube >8.0 IU/ml, or Nil tube ≤8.0 IU/ml and TB Antigen minus Nil <0.35 IU/ml and Mitogen minus Nil <0.45; or Nil tube ≥8.0 IU/ml and TB Antigen minus Nil ≥0.35 IU/ml and <25% of Nil value, and Mitogen minus Nil <0.45. doi:10.1371/journal.pone.0107245.g002

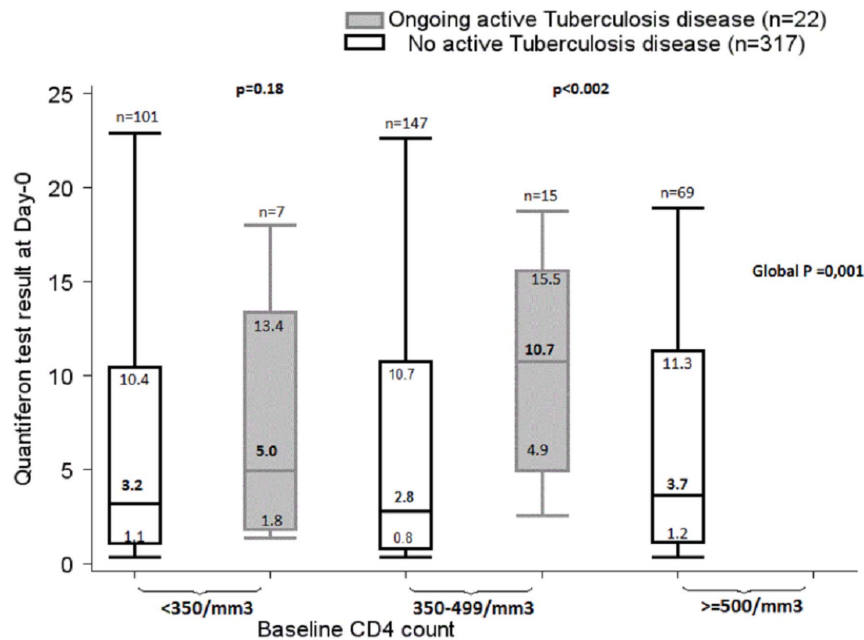


Figure 3. Distribution of QuantiFERON TB Gold in-tube test results at Day-0, by CD4 count category in patients with positive tests and with or without active tuberculosis. Box plots show median value, interquartile range, and range. *p*: Kruskal-Wallis test. doi:10.1371/journal.pone.0107245.g003

Between baseline and Month-12, 169 (39%) of the 430 patients with repeated QTF-GIT test received a 6-month IPT and 276 (64%) started ART (all with tenofovir- emtricitabine, in association with: efavirenz in 74%, lopinavir/ritonavir in 24%, and zidovudine in 2%) at any time between baseline and month-12. 104 receive IPT and ART. Overall, the median difference between the Day-0 CD4 count and the Month-12 CD4 count was +69/mm³ (IQR -43;+231). Nine (2%) patients had a prevalent episode of TB at Day-0, and 11 (3%) developed an incident episode of active TB between Day-0 and Month-12 (pulmonary 5; extrapulmonary TB 4, Mixed 2).

Of the 167 patients with a positive QTF-GIT test at Day-0, 24 (14%) had a reversion at Month-12. For these 24 patients, the median baseline QTF-GIT value was 1.1 UI/ml (IQR; 0.6;3.0) 10 received IPT among them.

Of the 261 patients with a negative QTF-GIT test at Day-0, 24 (9%) had a conversion at Month-12. In these 24 patients with conversion, the median Month-12 QTF-G value was 1.0 UI/ml (IQR 0.6;10.5).

The percentage of conversion or reversion of the QuantiFERON TB Gold in-tube test between Day-0 and Month-12, varies according to different thresholds chosen (Table S4).

Of the 9 (2%) patients with an ongoing prevalent episode of active TB at Day-0, 8 had a positive QTF-GIT test at Day-0 (median value 8.5 UI/ml; IQR: 5.0;15.0); of these 8 patients, 7 had still a positive test at month-12 (median value 2.6 UI/ml; IQR: 1.0–11.2) and one had a negative test at Month-12. For the latter, the baseline test value was 1.36 UI/ml.

Among the 11 (3%) who developed a new incident episode of active TB between Day-0 and Month-12, 6 had a positive QTF-GIT test at Day-0 (median value 14.4 UI/ml; IQR: 11.4–18.7), all of them being still positive at Month-12 (median value 5.2 UI/ml; IQR: 2.3–23.6); and 5 had a negative QTF-GIT test at Day-0, of whom one had a positive test at Month-12 (13.1 UI/ml) and four had negative tests at Month-12.

In univariable analysis, no factors (among: IPT, ART, age, hemoglobin, viral load, WHO clinical stage, gender, HBs Ag, BMI, CD4 evolution, baseline CD4) were associated with conversion (Table S5). Age, ART and a CD4 decrease (≥ 1 cell/mm³) between baseline and Month-12 were associated with reversion. In multivariable analysis, reversion was significantly more frequent in patients who did not receive ART as compared to patients who started ART between Day-0 and Month-12 (OR = 4.8; IC 95%CI 1.8–12.6; *p* = 0.002), and in younger patients (<40 *versus*. ≥ 40 years old: OR 6.7, 95% CI 1.5–30.3; *p* = 0.01) (Table S6).

The median difference in CD4 count between baseline and Month-12 was +86/mm³ (IQR -38; +239) for the 143 patients with no reversion and -40/mm³ (IQR -130, +104) for the 24 patients with reversion.

Discussion

We have highlighted several features in this population of HIV infected adults with high CD4 counts in Abidjan.

First, even if the sensitivity of QTF-GIT was better than that of TB smear [25], and similar to that of Xpert tests [28,29], its specificity was far lower than that of both tests. As a result, in our population where 2.7% of people had active TB, its positive predictive value was always $\leq 10\%$, even when using high thresholds for positivity. This confirms that the test is of no relevant clinical use to confirm the diagnosis of TB. These data are similar to that previously reported by others [24–27].

Second, in our population, QTF-GIT had a negative predictive value of 99.5% for the diagnosis of active TB, even for patients with CD4 count below 350/mm³. This excellent negative predictive value suggests that QTF-GIT could be a valuable tool to rule out the diagnosis of active TB in HIV-infected but not severely immunosuppressed patients in sub-Saharan Africa. In a recent meta-analysis of Xpert tests compared to smear microscopy in HIV positive patients [28], the mean negative predictive value

of Xpert tests for active TB was 90.5%, a figure much lower and of much less interest for clinical use than that we found in our study.

In Saharan Africa, TB is frequently suspected, less frequently confirmed, and even less frequently ruled out. A reliable test to rule out TB would be especially useful in HIV-infected patients, in whom suspicion of TB entails repeated and time-consuming investigations. Ruling out TB with a highly predictive test could pave the way for clinicians to focus on differential diagnoses and for the patients to receive timely appropriate treatment for diseases other than TB. It could also reduce unwarranted empiric TB treatment that involves added risks to the patient, such as: drug interactions between ART and anti-TB treatment; necessity to switch ART regimens in patients who receive antiretroviral drugs that are contraindicated in combination with rifampicin; drug toxicity; and poor adherence due to the burden of pills, which in turn increases the risk of selecting resistance to HIV drugs [26].

The main limitations for widespread use of this test in developing countries are its cost, and the technical facilities required [19,21].

In our study the proportion of indeterminate or negative QFT-GIT tests was higher in people with CD4 counts below 200/mm³ [27], and the rate of reversion at 12 months was higher in those who had not started ART. These two findings suggest that immunodepression may lead to false-negative tests, thus making the interpretation of a negative test more difficult in patients with very low CD4 counts [24,30,31].

Third, we found high rates of QFT-GIT reversion or conversion at 12 months.

Our rate of reversion (14%) was of the same magnitude as that previously reported by others [32–34]. Reversion may be due to healing of TB infection linked to better immunity. In our study, the higher CD4 cells count at baseline in the No ART patient group might explain the higher reversion rate in patients not having started ART, and the association of younger age with reversion [35]. IPT was not significantly associated with QFT-GIT reversion, which is consistent with other recent reports [32,35–37]. This could be due to: (i) persistent TB infection with latent bacilli; (ii) TB reinfection, in this immune deficient population living in a high TB prevalence setting; (iii) the interval between the end of IPT and the second QFT-GIT test being too short (5 months) to achieve reversion; and (iv) lack of power.

Our rate of conversion (9.2%) may be explained by three mechanisms: (i) new TB infections; Previously reported QFT-GIT conversion rates in HIV-negative health workers living in countries with high TB prevalence were of similar magnitude [38,39,40]; (ii) false negative tests becoming truly positive after immune restoration [41] However, in our study the absence of association between conversion and ART or CD4 gain is not in favor of this hypothesis; (iii) intra-individual variability of the test. [42,43]. (iv) In our study, IPT was not associated with conversion, possibly due to lack of power.

The usefulness of QFT-GIT does not only rely on its negative predictive value for current TB infection. It may also be of value in predicting the risk of developing active TB in the future, thus allowing the identification of patients who may benefit the most from IPT. To our knowledge, no longitudinal studies have ever

analyzed this long-term predictive aspect in HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. This analysis will be done after the end of the Temprano trial, which is scheduled for December 2014.

In conclusion, our study suggests that QFT-GIT could have a role along with the other TB tests, TB smear and Xpert, to help clinicians manage patients with signs or symptoms of TB in sub-Saharan Africa. This is particularly helpful in HIV-infected patients in whom extra-pulmonary and smear negative forms are frequent. Even though the test does not help rule in active TB, [29], it has a very high negative predictive value and therefore could help rule out active TB in HIV infected people who are not severely immunosuppressed. This would be especially worthwhile if further studies confirm that the QFT-GIT negative predictive value for TB is higher than that of Xpert tests.

Supporting Information

Table S1 Patients baseline characteristics, according to QuantiFERON-TB Gold in-tube test results at Day-0.
(DOCX)

Table S2 Performance of QuantiFERON TB Gold in-tube test for the diagnosis of ongoing active Tuberculosis disease at Day-0.
(DOCX)

Table S3 Active Tuberculosis and QuantiFERON TB Gold in-tube results: details on the 25 active TB cases diagnosed at Day-0.
(DOCX)

Table S4 Conversion and reversion of the QuantiFERON TB Gold in-tube test between Day-0 and Month-12, according to different thresholds.
(DOCX)

Table S5 Factors associated with conversion, defined as QTF <0,35UI/ml at baseline and QTFTB test >0,35UI/ml at Month-12, univariable analysis.
(DOCX)

Table S6 Factors associated with reversion, defined as QTF >0,35UI/ml at baseline and QTFTB test <0,35UI/ml at Month-12, univariable and multivariable analysis.
(DOCX)

Acknowledgments

These results were presented in part at the 18th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, Ma, USA, 27 January–2 February 2011, Abstract n°877; and at the 16th International Conference on AIDS and Sexually Transmitted Infections in Africa (ICASA), Addis Ababa, Ethiopia, 3–8 december 2011, Abstract MOAB0203.

Author Contributions

Wrote the paper: CD XA JLH EO ND. Conceived and designed the experiments: CD XA SE. Performed the experiments: AB JBN RM JL. Analyzed the data: DG. Contributed reagents/materials/analysis tools: AI MK JLH CP.

References

1. World Health Organization (2013) Global tuberculosis report: Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed 2014 January 21.
2. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, et al. (2007) Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*; 21: 2483–91.
3. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, et al. (2000) Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*; 356: 1470–4.
4. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, et al. (1997) Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS*; 11: 875–82.

5. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, et al. (1999) Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*; 13: 501–7.
6. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, et al. (2000) Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *Jama*; 283: 1445–50.
7. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, et al. (1998) Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet*; 351: 786–92.
8. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM, et al. (2002) A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*; 57: 804–9.
9. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, et al. (2006) Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis*; 43: 634–9.
10. Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile JM, et al. (1997) Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med*; 126: 210–4.
11. Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, Koch G, Becker C (1985) Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure. *Am Rev Respir Dis*; 132: 175–7.
12. Chaisson RE, Keruly JC, McAvinue S, Gallant JE, Moore RD (1996) Effects of an incentive and education program on return rates for PPD test reading in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 11: 455–9.
13. Cellestis Inc, (2013) QuantiFERON™TB Gold, Package insert. Valencia, CA, U.S.A. Available: www.cellestis.com/IRM/content/PI/us.pdf. Accessed 2014 January 21.
14. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*; 356: 1099–104.
15. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, et al. (2010) Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*; 37: 100–11.
16. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, et al. (2010) Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*; 37: 88–99.
17. Menzies D, Pai M, Comstock G (2007) Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*; 146: 340–54.
18. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, et al. (2005) Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *Jama*; 293: 2756–61.
19. Référentiel des actes hors nomenclatures Bio V5.0 (Dec 2012) Montpellier.; Available: http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R300/rubrique.jsp. Accessed 2014 January 21.
20. Center Diseases Control (2010) Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR*; 59: RR5.
21. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502672_eng.pdf. Accessed 2014 January 21.
22. World Health Organization (2013) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: revision. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>. Accessed 2014 January 21.
23. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children (2000) This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med*; 161: 1376–95.
24. Chen J, Zhang R, Wang J, Liu L, Zheng Y, et al. (2011) Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*; 6: e26827.
25. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, et al. (2011) Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med*; 8: e1001067.
26. World Health Organization (2011) Global tuberculosis control, WHO report. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf. Accessed 2014 January 21
27. Lalvani A, Richeldi L, Kunst H (2005) Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*; 5: 322–4; author reply 325–7.
28. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, et al. (2013) Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD009593.
29. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, et al. (2010) Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*; 363: 1005–15.
30. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, Pfistershammer K, Tittes J, et al. (2009) Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*; 48: 954–62.
31. Shanaube K, Hargreaves J, Fielding K, Schaap A, Lawrence KA, et al. (2011) Risk factors associated with positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin tests results in Zambia and South Africa. *PLoS One*; 6: e18206.
32. Dyrhol-Riise AM, Gran G, Wentzel-Larsen T, Blomberg B, Haanshuus CG, et al. (2010) Diagnosis and follow-up of treatment of latent tuberculosis; the utility of the QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in outpatients from a tuberculosis low-endemic country. *BMC Infect Dis*; 10: 57.
33. Lee SW, Lee CT, Yim JJ (2010) Serial interferon-gamma release assays during treatment of active tuberculosis in young adults. *BMC Infect Dis*; 10: 300.
34. Lee SW, Lee SH, Yim JJ (2012) Serial interferon-gamma release assays after chemoprophylaxis in a tuberculosis outbreak cohort. *Infection*; 40: 431–5.
35. Bartalesi F, Goletti D, Spinicci M, Cavallo A, Attala L, et al. (2013) Serial QuantiFERON TB-gold in-tube testing during LTBI therapy in candidates for TNFi treatment. *J Infect*; 66: 346–56.
36. Johnson JL, Geldenhuys H, Thiel BA, Toefy A, Suliman S, et al. (2013) Effect of Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection on QuantiFERON-TB Gold In-tube Responses in Tuberculin Skin Test Positive Adults in a High Tuberculosis Incidence Area: A Controlled Study. *Chest*; 17. doi: 10.1378/chest.13-1232 (in press).
37. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, Lugos MD, Hammond AS, et al. (2013) Interferon-gamma ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 187: 439–45.
38. Corbett EL, Muzangwa J, Chaka K, Dauya E, Cheung YB, et al. (2007) Nursing and community rates of Mycobacterium tuberculosis infection among students in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis*; 44: 317–23.
39. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, et al. (2006) Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med*; 174: 349–55.
40. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, et al. (2011) Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis*; 17: 488–94.
41. Elliott JH, Vohith K, Saramony S, Savuth C, Dara C, et al. (2009) Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J Infect Dis*; 200: 1736–45.
42. Perry S, Sanchez L, Yang S, Agarwal Z, Hurst P, et al. (2008) J. Reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *Clin Vaccine Immunol*; 15: 425–32.
43. Felber A, Graninger W (2013) Weakly positive tests and chronologic variation of the QuantiFERON assay: a retrospective appraisal of usefulness. *Tuberculosis*; 93: 647–53.

9.3 Article didactique sur les bénéfices du traitement ARV précoce

Eholié SP, **Badje A**, Kouame GM, N'takpe JB, Moh R, Danel C, Anglaret X. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. *AIDS Res Ther.* 2016;13:27.

Summary:

After a period where it was recommended to start antiretroviral therapy (ART) early, the CD4 threshold for treating asymptomatic adults dropped to 200/mm³ at the beginning of the 2000s. This was mostly due to a great prudence with regards to drug toxicity. The ART-start CD4 threshold in most international guidelines was then raised to 350/mm³ in 2006-2009 and to 500/mm³ in 2009-2013. Between 2012 and 2015, international guidelines went the last step further and recommended treating all HIV-infected adults regardless of their CD4 count. This ultimate step was justified by the results of three randomized controlled trials, HPTN 052, Temprano ANRS 12136 and START. These three trials assessed the benefits and risks of starting ART immediately upon inclusion ("early ART") versus deferring ART until the current starting criteria were met ("deferred ART"). Taken together, they recruited 8427 HIV-infected adults in 37 countries. The primary outcome was severe morbidity, a composite outcome that included all-cause deaths, AIDS diseases, and non-AIDS cancers in the three trials. The trial results were mutually consistent and reinforcing. The overall risk of severe morbidity was significantly 44-57 % lower in patients randomized to early ART as compared to deferred ART. Early ART also decreased the risk of AIDS, tuberculosis, invasive bacterial diseases and Kaposi's sarcoma considered separately. The incidence of severe morbidity was 3.2 and 3.5 times as high in HPTN052 and Temprano as in START, respectively. This difference is mostly due to the geographical context of morbidity. The evidence is now strong that initiating ART at high CD4 counts entails individual benefits worldwide, and that this is all the more true in low resource contexts where tuberculosis and other bacterial diseases are highly prevalent. These benefits in addition to population benefits consisting of preventing HIV transmission demonstrated in HPTN052, justify the recommendation that HIV-infected persons should initiate ART regardless of CD4 count. This recommendation faces many challenges, including the fact that switching from "treat at 500 CD4/mm³" to "treat everyone" not only requires more tests and more drugs, but also more people to support patients and help them remain in care.

REVIEW

Open Access



Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question

Serge P. Eholié^{1,2,3*}, Anani Badje^{2,3}, Gérard M. Kouame³, Jean-Baptiste N'takpe³, Raoul Moh^{1,2,3}, Christine Danel^{2,3} and Xavier Anglaret^{2,3}

Abstract

After a period where it was recommended to start antiretroviral therapy (ART) early, the CD4 threshold for treating asymptomatic adults dropped to 200/mm³ at the beginning of the 2000s. This was mostly due to a great prudence with regards to drug toxicity. The ART-start CD4 threshold in most international guidelines was then raised to 350/mm³ in 2006–2009 and to 500/mm³ in 2009–2013. Between 2012 and 2015, international guidelines went the last step further and recommended treating all HIV-infected adults regardless of their CD4 count. This ultimate step was justified by the results of three randomized controlled trials, HPTN 052, Temprano ANRS 12136 and START. These three trials assessed the benefits and risks of starting ART immediately upon inclusion (“early ART”) versus deferring ART until the current starting criteria were met (“deferred ART”). Taken together, they recruited 8427 HIV-infected adults in 37 countries. The primary outcome was severe morbidity, a composite outcome that included all-cause deaths, AIDS diseases, and non-AIDS cancers in the three trials. The trial results were mutually consistent and reinforcing. The overall risk of severe morbidity was significantly 44–57 % lower in patients randomized to early ART as compared to deferred ART. Early ART also decreased the risk of AIDS, tuberculosis, invasive bacterial diseases and Kaposi’s sarcoma considered separately. The incidence of severe morbidity was 3.2 and 3.5 times as high in HPTN052 and Temprano as in START, respectively. This difference is mostly due to the geographical context of morbidity. The evidence is now strong that initiating ART at high CD4 counts entails individual benefits worldwide, and that this is all the more true in low resource contexts where tuberculosis and other bacterial diseases are highly prevalent. These benefits in addition to population benefits consisting of preventing HIV transmission demonstrated in HPTN052, justify the recommendation that HIV-infected persons should initiate ART regardless of CD4 count. This recommendation faces many challenges, including the fact that switching from “treat at 500 CD4/mm³” to “treat everyone” not only requires more tests and more drugs, but also more people to support patients and help them remain in care.

Keywords: Early antiretroviral treatment, Randomized controlled trial

Background

The optimal threshold for initiating ART: a 20-year quest 1981–1996: The no-treatment era

During the first 15 years of the HIV pandemic, no treatment could sustainably control the replication of the virus and decrease mortality in HIV-infected people. The

main direct and indirect consequence of the virus activity was infected and uninfected CD4 + T cells (CD4) death, causing progressively worsening immunosuppression, which exposed patients to the growing risk of opportunistic infection and death. The degree of immunosuppression and the subsequent risk of death over time were estimated with the CD4 count and with a clinical stage, as determined based on the opportunistic diseases that occurred in the patient. These two elements, CD4 count and clinical stage, enabled the setting of thresholds for some therapeutic decisions such as the initiation of

*Correspondence: sergeholie@yahoo.fr

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

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

prophylaxis for the major opportunistic infections. This notion of “threshold” is crucial: it influenced the administration of anti-HIV treatments for almost 30 years.

1996: The sudden arrival of a highly potent treatment

In the mi-1990s, the arrival of combined antiretroviral therapy (ART) revolutionizes the disease prognosis [1, 2]. This era is characterised by a combination of three factors: the evidence that combination therapy has a much more potent and durable effect than monotherapy, the introduction of protease inhibitors, and the capacity to measure plasma viral load using the new molecular amplification techniques. By controlling viral replication, combination ART prevents cell death, increases CD4 count and restore immunity. This results in a dramatic decline in the risk of opportunistic infection and death [3]. In the first years of combination ART, “hit hard, hit early” becomes the mantra, with the hope that exerting maximal antiviral pressure on the virus during the initial phase of infection will prevent virus mutations and favour treatment success [4].

Combination ART controls the virus, however, it does not eradicate it. HIV reservoirs are shown to persist, even if plasma viremia is successfully suppressed for prolonged periods of time [5, 6]. From a fatal untreatable disease, HIV infection thus becomes a chronic disease requiring lifelong treatment. Like any chronic therapy, ART involves adherence issues and carries risks of cumulative

toxicity; and like any anti-infective therapy, it carries risks of emergence of resistance, especially if it is not taken properly. To spare the patient unnecessary risks of toxicity and resistance, ART should therefore not be initiated “too early”—i.e. at an immuno-clinical stage where the treatment risks would outweigh the disease risks. This is where the quest for the “optimal immuno-clinical threshold for initiating ART” begins.

1996–2014: Looking for the golden CD4 threshold

“When to start ART?” is essentially a risk/benefit question, but knowledge on benefits and risks changes over time. During the first 10 years of ART, the ART-start threshold fluctuates. After a short period in the late 1990s where it is recommended to start treatment from 500 CD4/mm³ without randomized trial evidence, threshold for treating asymptomatic adults drops to 200/mm³ at the beginning of the 2000s (Fig. 1) [7]. This shift is mostly due to a great prudence with regards to drug toxicity, especially cardiovascular or cerebrovascular, metabolic and renal. This is the time when, in order to spare toxicity, researchers carry out randomized trials of structured treatment interruption (STI), in which ART-treated patients whose CD4 count rises above 350/mm³ are proposed to temporarily interrupt their treatment [8, 9]. The underlying assumptions are that ART is the main determinant of all the non-HIV adverse effects and illness being observed in the early era of combination ART,

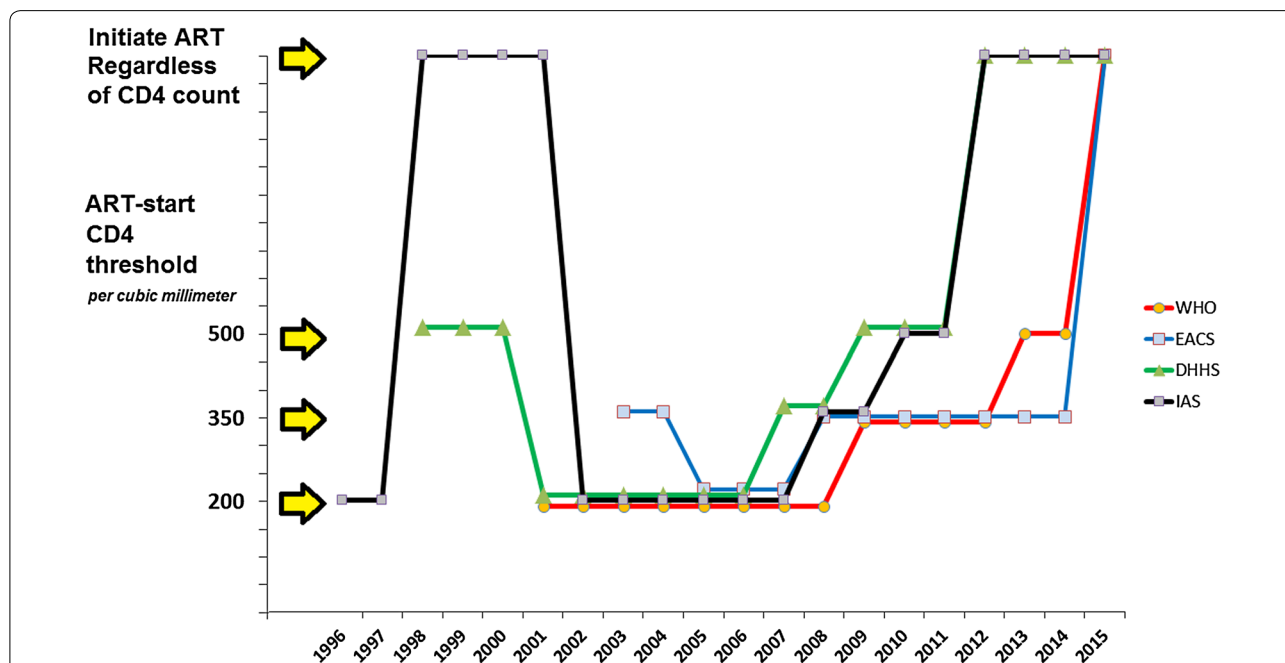


Fig. 1 Temporal evolution of CD4 criteria to initiate ART in asymptomatic HIV+ adults (IAS, DHHS, EACS and WHO Guidelines)⁽¹⁾. (1) Adapted from Marco Antonio Vitoria, WHO, Geneva. cART combined antiretroviral therapy. DHHS U.S. Department of Health and Human Services. EACS European AIDS Clinical Society. IAS International AIDS Society. WHO World Health Organisation

and that ART's primary goal is to maintain CD4 above 200/mm³. Therefore, any drug exposure beyond this target potentially entails unnecessary side effects.

In 2006, the results of the STI trials annihilate this approach. Contrary to the pre-trial hypotheses, the Trivacan and SMART trials show that patients who temporarily interrupt ART at the threshold of 350 CD4/mm³ have higher risk of severe morbidity compared to those who do not interrupt ART at the same threshold [8, 9]. In other words, below 350/mm³, HIV disease itself is more toxic than antiretroviral drugs. Furthermore, STI trial results not only suggest that people should worry more about starting ART earlier than about interrupting it. They shed important light on HIV morbidity, make us focus back on the virus, and illustrate the importance of the context.

In STI trials conducted in high resource countries, a significant part of the extra morbidity related to treatment interruptions is made up of non-infectious diseases—non-AIDS cancers, cardiovascular and renal diseases, and interruptions leads to a rise in inflammation markers [10, 11]. After more than 20 years of focusing on AIDS-defining opportunistic diseases (mostly infectious) at low CD4 counts, the focus thus becomes on non-AIDS HIV-related diseases (mostly non-infectious) at high CD4 counts. Part of these diseases being likely due to viral replication, rather than to immune suppression, the question is not whether the ART-start threshold will continue to rise anymore, but how high it will get.

In STI trials conducted in low resource countries, however, most of the extra morbidity related to treatment interruptions is made up of tuberculosis and invasive bacterial diseases [8, 12]. These infectious diseases are more frequent in poor settings than in rich settings. They are community diseases, but also act as opportunistic diseases, meaning that they are more frequent in HIV-infected individuals than in HIV-non infected ones. Thus, it is not that surprising that the overall risk of severe morbidity in HIV-infected patients at any CD4 count is higher in low resource settings as compared to high resource ones. Therefore, at the end of the 2000s, if the case for raising the ART-start threshold is already strong worldwide because of HIV non-AIDS non-infectious diseases, it is even stronger in regions where tuberculosis and bacterial diseases are more prevalent.

From there onwards the trend toward earlier initiation of ART is unstoppable. Two multicohort studies from industrialized countries suggest that 350/mm³ should be the minimum threshold for initiation of antiretroviral therapy [13, 14]. A randomized trial carried out in Haiti demonstrates that starting ART immediately in patients enrolled with less than 350 CD4/mm³ decreases the rates of death and incident tuberculosis compared to starting

ART at 200 CD4/mm³ [15]. Between 2006 and 2009 the ART-start threshold is raised to 350/mm³ worldwide. Between 2009 and 2013, most guidelines further set the threshold to 500/mm³, the shift being quicker—with some exceptions—in high resource countries than in low resource ones. Raising the CD4 threshold to 500/mm³ is based on high-quality evidence from HPTN052 that ART reduces HIV transmission, but low-quality evidence from cohort studies that ART reduces mortality or progression to AIDS [16].

Finally, between 2012 and 2015, all international guidelines take the last step and recommend treating all HIV-infected adults regardless of their CD4 count [17–20]. This ultimate step is either corroborated or directly inspired by the results of three randomized controlled trials, HPTN 052, Temprano ANRS 12136 and START [21–24].

HPTN 052, Temprano ANRS 12136 and START: the three early ART trials

HPTN 052, Temprano and START were three open label randomized controlled trials. They took place between 2007 and 2015. Taken together, they recruited a total 8427 HIV-infected adults in 37 countries, including 48 % in Africa, 37 % in Europe, US, Australia or Israel, 17 % in Latin America, and 10 % in Asia (Table 1; Fig. 2).

The three trials had the same primary objective, that is to assess the benefits and risks of starting ART immediately upon inclusion (“early ART”) versus deferring ART initiation until the current institutional starting criteria were met (“deferred ART”). The primary outcome was severe morbidity, a composite outcome that included all-cause deaths, AIDS diseases, and non-AIDS cancers in the three trials. In addition to these three components, the primary outcome also included: severe bacterial diseases in Temprano and HPTN052; serious cardiovascular diseases in START and HPTN052; diabetes mellitus in HPTN052; and renal or liver failure in START. HPTN052 had a co-primary endpoint, HIV transmission to the partner, and was primarily powered to interrogate HIV transmission.

Asymptomatic patients were eligible for the trial if they had CD4 counts between 350 and 550/mm³ in HPTN052, between 250 and 800/mm³ in Temprano, and higher than 500/mm³ in START. As a consequence, the median CD4 count at baseline was 436/mm³ in HPTN052, 463/mm³ in Temprano and 651/mm³ in START, and the highest CD4 count at baseline was 550/mm³ in HPTN052, 1456/mm³ in Temprano and 2296/mm³ in START. In Temprano, 41 % of participants had more than 500 CD4/mm³ at baseline.

During the trial, asymptomatic patients randomized into the deferred ART strategy started ART at 250/mm³

Table 1 Main characteristics of the three early ART randomized controlled trials (HPTN052, Temprano ANRS 12136, START)

	HPTN052	Temprano	START
First enrolment–last visit	June 2007–May 2011	March 2008–Jan 2015	April 2009–May 2015
Protocol	Open label RCT	Open label RCT	Open label RCT
Study design	350 < CD4 < 550	250/350 < CD4 < 800 ^b	>500
CD4 inclusion criterion	250	200–350–500 ^b	350
ART initiation CD4 threshold ^a	Death, WHO stage 4, non-AIDS cancers, tuberculosis, severe bacterial infections, serious cardiovascular, diabetes mellitus	Death, AIDS, non AIDS cancers severe bacterial infections	Death, AIDS ^c , non AIDS cancer, serious cardiovascular ^d , renal failure, liver failure
Composite primary outcome			
Number of participants			
Enrolled/analyzed	1763/1761	2076/2056	4588/4585
Early ART	886	1033	2326
Deferred ART	875	1023	2359
Geographical origin			
Africa	54 %	100 %	21 %
Europe, USA, Australia, Israel	–	–	46 %
Asia	30 %	–	7 %
Latin America	16 %	–	25 %
Baseline characteristics			
% of women	49 %	79 %	27 %
Age, median (IQR)	33 (27–39)	35 (29–42)	36 (29–44)
CD4 count, median (IQR; Max)	436 (364–522; 550)	463 (366–572; 1456 ^e)	651 (584–765; 2296)
Positive serum HBs Ag	5 %	9 %	NA
Follow-up characteristics			
Received IPT during trial follow-up, %	3 %	45 %	NA
Follow-up, year, median (IQR)	2.1 (1.5–2.9)	2.5 (2.5–2.5)	2.8 (2.1–3.9)

RCT randomized controlled trial; IPT isoniazid prophylaxis for tuberculosis

^a ART-start CD4 threshold for asymptomatic patients randomized to the deferred ART strategy

^b For ethical reasons, the Temprano investigators considered that the WHO revised guidelines had to be followed as soon as they were released

Therefore, they adopted the WHO 2010 guidelines in December 2009 as soon as the WHO rapid advice was released, and further adopted the WHO 2013 guidelines in August 2013. The 2010 and 2013 guidelines revisions impacted the trial procedures at two levels: the eligibility criterion 'no WHO criteria for starting ART', and the criteria for starting ART in participants assigned to the Deferred-ART strategy:

Asymptomatic patients were considered having 'no WHO criteria for starting ART' and therefore eligible for the trial: between the trial start and November 2009; if they had more than 250 CD4/mm³; Between December 2009 and July 2012; if they had more than 350 CD4/mm³. As enrolment was completed in July 2012, the WHO 2013 guidelines revision did not impact the eligibility criteria

Asymptomatic participants assigned to the Deferred-ART strategy started ART: between the trial start and November 2009; whenever they met the WHO 2006 criteria for starting ART (CD4 count <200/mm³); Between December 2009 and July 2013; whenever they met the WHO 2010 criteria for starting ART (CD4 count <350/mm³); Between August 1st 2013; whenever they met the WHO 2013 criteria for starting ART (CD4 count <500/mm³; or stable partnership with an HIV-negative individual)

^c Excluding HSV and oesophageal candidiasis

^d Myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization

^e Temprano, patients were eligible for the trial if the pre-inclusion CD4 count (measured within 1 month prior to randomization) was below 800/mm³. The "baseline" CD4 count distribution shown here is the distribution of values measured at inclusion (ie after informed consent), not the pre-inclusion value that determined eligibility. This explains why some patients had CD4 counts higher than 800/mm³ at baseline



Fig. 2 Geographical location of HPTN052, Temprano and START. *Source* Adapted from a Wikipedia map from <http://www.vectorworldmap.com/>; public domain. *Asterisks* recruitment for the START trial in Europe: Germany 7 %, United Kingdom 7 %, Spain 5 %, Belgium 2 %, France 2 %, Greece 2 %, Denmark 1 %, Italy 1 %, Poland 1 %, Portugal 1 %, Switzerland 1 %, others (Czech republic, Estonia, Finland, Luxemburg, Norway, Sweden, Ireland, all <1 %)

in HPTN052 and 350/mm³ in START. In Temprano, the ART-start threshold was adjusted upward over time according to WHO guidelines updates, from 200/mm³

in 2008–2009 to 350/mm³ in 2009–2013 and 500/mm³ in 2013–2015. The median follow-up in the trials varied from 2.1 to 2.8 years.

The three trials had notable differences in terms of prevention and documentation of tuberculosis. Firstly, Temprano was a factorial 2×2 trial assessing in parallel two questions: early ART, and early INH preventive therapy (IPT). Therefore, participants were randomized not only to early or deferred ART, but also to start or not a 6-month course of IPT after 1 month of follow-up, provided they had no signs or symptoms evocative of tuberculosis. As a consequence, 45 % of participants in Temprano received IPT, versus only 3 % in HPTN052 and an unknown number in START. Secondly, in Temprano and HPTN052 all cases of confirmed and probable tuberculosis were documented and included in the primary outcome, while in START only confirmed cases with positive cultures were retained. The main results of the three trials were mutually consistent and reinforcing in terms of relative risks, while showing geographical context-specific absolute risks (Table 2).

In terms of absolute risks, the incidence of severe morbidity in the deferred ART strategy was 3.2 and 3.5 as high in HPTN052 and Temprano compared to START, respectively. This difference is likely explained by the context (more patients in low resource settings in HPTN052 and Temprano), the population (higher baseline CD4 count in SMART), and the differences in the documentation of tuberculosis discussed above.

In terms of relative risks, the overall risk of severe morbidity was 44–57 % lower in patients randomized to the early ART strategy as compared to those randomized to the deferred ART strategy in Temprano and START, respectively. In Temprano, the reduction in severe morbidity was of similar magnitude and remained significant when restricting the analysis to patients who had more than 500 CD4/mm³ at baseline. In HPTN052, the overall difference did not reach significance.

When considering separately each component of the composite primary outcome or important secondary outcomes, early ART significantly decreased the risk of: AIDS in the three trials; tuberculosis considered separately in the three trials; invasive bacterial diseases in Temprano and SMART; and Kaposi's sarcoma in SMART. These are secondary analysis whose power may be limited by the number of events in each group. As shown in Table 2, the number of AIDS or non-AIDS HIV-related events was lower with early ART than in deferred ART in almost every subgroup, even if this difference did not always reach significance. Of note, in Temprano, the trial who assessed in parallel the efficacy of early ART and IPT, IPT also reduced the risk tuberculosis by 66 % overall, 68 % in patients who had less than 500 CD4/mm³ at baseline and 63 % in those who had more than 500 CD4/mm³ at baseline. The efficacy of ART and IPT in reducing tuberculosis was independent [22].

Finally, in the three trials, ART appeared to be equally well tolerated in both strategies (data not shown).

Discussion

These three trials were conducted in different geographical contexts and in populations at various immunosuppression stages. This diversity strengthens their common conclusion: all over the world, HIV-infected persons should be recommended to initiate ART regardless of CD4 count. ART initiation should not be triggered by any clinical or immunological threshold anymore, and the objective of ART clearly becomes to suppress viral replication and prevent—rather than cure—inflammation and immune deficiency.

Broadening treatment eligibility directly leads to increase the number of individuals treated. Switching from treating at 500 CD4/mm³ to treating all HIV-infected persons irrespective of CD4 count meets many barriers and challenges, especially in low resource settings. Of the 35 million people living with HIV, about 19 million do not even know that they are HIV-positive [25]. The majority of those who know their status still present to care late with low CD4 counts [26]. We need a robust testing agenda, including innovative approaches such as community-based testing and self-testing to encourage early testing [27]. Furthermore, testing and initiating treatment early is not worth spending energy on it if patients stop treatment afterwards. Therefore, initiating ART irrespective of CD4 count in settings with high HIV burden requires increased capacity not only in terms of tests and drugs, but also in terms of infrastructures and trained staff empowered to support patients [28]. In resource-constrained settings, a phased approach to implementation may be needed [29, 30].

Finally, the randomized trials have shown that the benefits/risk ratio of starting ART irrespective of CD4 count is favorable. However, if ART at any CD4 count is proven to have strong benefits globally, the question remains open of whether these benefits may outweigh the risks in subgroups of patients, such as HIV controllers [31]. Therefore, now that we have given a global answer to the question of 'when to start ART', we should explore to question of 'when not to start ART immediately' at the individual level [16]. Should these challenges be addressed, recommending initiating ART irrespective of CD4 count may bring benefits that extend beyond the individual benefits demonstrated in HPTN 052, Temprano and START. A person who starts treatment earlier is less exposed to the initial complications of the treatment such as immune constitution inflammatory syndrome (IRIS), and thus easier to manage. In addition, not having to wait for a CD4 count result to decide whether to initiate ART should facilitate and shorten

Table 2 Main outcomes of the three early ART randomized controlled trials (HPTN052, Temprano ANRS 12136, START)

	Deferred ART		Early ART		Adjusted hazard ratio ^f (95 % CI)
	N	Rate per 100 PY	N	Rate per 100 PY	
Composite primary outcome					
HPTN052	91	4.5	71	3.5	0.73 (0.52–1.03)
Temprano	111	4.9	64	2.8	0.56 (0.41–0.76)
Baseline CD4 < 500	73	5.5	41	3.0	0.56 (0.38–0.83)
Baseline CD4 ≥ 500	38	4.1	23	2.4	0.56 (0.33–0.94)
START	96	1.4	42	0.6	0.43 (0.30–0.62)
Separated outcome					
Death ^a					
HPTN052	15	NA	11	NA	0.73 (0.34–1.59)
Temprano	26	1.9	21	0.8	0.80 (0.45–1.40)
START	21	0.3	12	0.2	0.58 (0.28–1.17)
AIDS ^a					
HPTN052	61	NA	40	NA	0.64 (0.43–0.96)
Temprano	65	2.8	33	1.4	0.50 (0.33–0.76)
START	50	0.7	14	0.2	0.28 (0.15–0.50)
Tuberculosis ^{a,b}					
HPTN052	34	1.8	17	0.8	0.49 (0.28–0.89)
Temprano	55	2.4	28	1.2	0.50 (0.32–0.79)
START	20	0.3	6	0.1	0.29 (0.12–0.73)
AIDS and non-AIDS malignancies ^{a,c}					
HPTN052	7	NA	4	NA	NA
Temprano	6	NA	3	NA	NA
START	39	NA	14	NA	NA
Invasive bacterial diseases ^d					
HPTN052	13	NA	20	NA	NA
Temprano	36	1.5	14	0.6	0.39 (0.21–0.71)
START	36	0.5	14	0.2	0.38 (0.20–0.70)
Serious cardiovascular ^e					
HPTN052	3	NA	1	NA	NA
Temprano	6	NA	3	NA	NA
START	14	0.20	12	0.17	0.84 (0.39–1.81)

N number of participants who had at least one such type of outcome; ART antiretroviral treatment; NA non available; PY person-years

^a Component of the composite primary outcome in the three trials

^b Total number of pulmonary and extra pulmonary TB episodes recorded in the three trials: HPTN052: pulmonary, n = 30 (early: 14; deferred: 16); extra-pulmonary, n = 20 (early: 3; deferred: 17); Temprano ANRS 12136: pulmonary, n = 43 (early: 19; deferred: 24); extra-pulmonary, n = 41 (early: 9; deferred: 33). START: pulmonary, n = 23 (early: 6; deferred: 17); extra-pulmonary, n = 3 (early: 0; deferred: 3)

^c Cervical carcinoma, Kaposi's sarcoma, Lymphoma, Hodgkin's, Lymphoma, non-Hodgkin's non-AIDS cancers

^d Invasive bacterial diseases were a component of the composite primary outcome in Temprano and HPTN052, and a secondary outcome in START

^e Serious cardiovascular diseases were a component of the composite primary outcome in START and HPTN052, and a secondary outcome in Temprano

^f The trials analyses were adjusted for geographic regions (START) or study site (HPTN 052 and Temprano). In Temprano, Hazard Ratios were also adjusted for the IPT/ no IPT treatment

the pre-treatment period. These two advantages should accelerate task delegation and help decentralize care, thus increasing the likelihood that the UNAIDS target of 90 % of all people with diagnosed HIV infection receiving sustained ART will be reached by 2020 [32]. In addition, ART does not just reduce morbidity in the treated individuals, it also reduces the number of people with a

detectable viral load. It thus contributes to reducing HIV transmission and to controlling the HIV epidemic [24]. Finally, in the many countries where HIV and tuberculosis are both highly prevalent, ART and IPT independently decrease the risk of tuberculosis in HIV-infected patients, even at high CD4 counts. Therefore, initiating ART early should help decrease the risk of tuberculosis

transmission and further contribute to tuberculosis control [33] and IPT should be given even to patients who start ART at high CD4 counts [22].

Conclusions

In conclusion, the evidence is now strong that initiating ART at high CD4 counts entails individual benefits, and that this is all the more true for those who live in low resource contexts. These individual benefits in addition to previously demonstrated population benefits, consisting of preventing HIV transmission to non-HIV-infected partners, fully justify the universal recommendation that HIV-infected persons should be recommended to initiate ART regardless of CD4 count. This recommendation faces many challenges, including the fact that switching from “treat at 500 CD4/mm³” to “treat everyone” is not only a matter of more tests and more drugs. It also requires more people to support patients and help them remain in care once they started treatment. Over the past years, the “Test and Treat” model has evolved to “Seek, Test, Treat and Retain”. Until HIV can be eradicated, it should now be formulated this way: “Seek, test and treat every HIV infected persons, and empower staff and patients to ensure lifelong treatment continuity” [28].

Authors' contributions

All authors helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire. ² Inserm U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France. ³ Programme PACCI-ANRS Research Site, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Acknowledgements

Funding support:

Thanks to the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253); Brigitte Bazin, Jean François Delfraissy (director), Pauline Justumus, Thierry Menvielle, Aurélien Mollard, Claire Rekeawicz, Marie de Solere.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 9 April 2016 Accepted: 12 July 2016

Published online: 26 July 2016

References

1. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725–33.
2. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337(11):734–9.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–60.
4. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*. 1995;333(7):450–1.
5. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(24):13193–7.
6. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278(5341):1295–300.
7. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2002;288(2):222–35.
8. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1981–9.
9. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–96.
10. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1133–44.
11. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*. 2009;200(6):973–83.
12. Dart Trial Team. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts <200 cells/microl. *AIDS*. 2008;22(2):237–47.
13. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815–26.
14. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373(9672):1352–63.
15. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257–65.
16. Eholié SP, Vella S, Anglaret X. Commentary: Antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings—from ‘when to start’ to ‘when not to start’. *AIDS*. 2014;28(Suppl 2):S101–4.
17. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
18. EACS. Guidelines, Version 8.0. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_webpdf.
19. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <https://www.aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
20. International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. <https://www.iasusa.org/content/antiretroviral-treatment-adult-hiv-infection-0> (2015).
21. Insight START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
22. ANRS Temprano 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–22.
23. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):281–90.
24. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493–505.
25. UNAIDS. The gap report. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_enpdf.
26. Siedner M, Ng C, Bassett I, Katz I, Bangsberg D, Tsai A. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(7):1120–7.

27. WHO. Consolidated guidelines on HIV testing services. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>.
28. Abdool Karim SS. Overcoming impediments to global implementation of early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2015;373(9):875–6.
29. Vella S. End of AIDS on the horizon, but innovation needed to end HIV. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e74–5.
30. Flexner C, Plumley B, Brown Ripin DH. Treatment optimization: an outline for future success. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(6):523–7.
31. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, Graf EH, Somsouk M, Sinclair E, et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003691.
32. UNAIDS. 90-90-90—An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>.
33. Granich R, Gupta S, Suthar AB, Smyth C, Hoos D, Vitoria M, et al. Antiretroviral therapy in prevention of HIV and TB: update on current research efforts. *Curr HIV Res*. 2011;9(6):446–69.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



9.4 Commentaire sur l'article Badje *et al*, Lancet Glob Health 2017

Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses



See [Articles](#) page e1080

In 2014, tuberculosis eclipsed HIV as the leading infectious killer on earth and it remains the foremost cause of death for people with HIV infection. The risk of tuberculosis doubles after HIV is acquired, skyrockets with falling CD4 counts, and remains substantially elevated even after immune reconstitution with antiretroviral therapy (ART). From the earliest days of the HIV epidemic, it was evident that preventive therapy with isoniazid—a cheap, widely available, well-tolerated drug that has been around for more than 60 years—was protective against tuberculosis in people with HIV infection, and WHO recommended its use as a personal health measure (ie, not as a programmatic imperative) in 1993.^{1,2} Over the past 20 years, numerous clinical trials and observational cohort studies have demonstrated the effectiveness of isoniazid preventive therapy (IPT) in preventing tuberculosis in people with HIV infection in the absence of ART in settings as diverse as Haiti, the USA, Brazil, Uganda, and Zambia.³ 10 years ago, cohort data from Brazil showed that IPT had additional benefit to ART, with individuals receiving both interventions having a 76% reduction in tuberculosis incidence—greater than with either treatment alone.⁴ In 2008, WHO elevated its guidance to recommend IPT as a public health priority for people with HIV in high-burden settings.⁵

Despite the abundant evidence for the efficacy of IPT, global recommendations for its routine use, and the continuing toll that tuberculosis exacts on people with HIV, the uptake of preventive therapy has been scandalously low. WHO reported in 2016 that fewer than 1 million individuals with HIV infection were treated with IPT—a tiny fraction of the more than 30 million people who should receive it.⁶ Excuses for not providing IPT at an individual and programmatic level have included unfounded fears of the emergence of drug resistance, concern about ruling out active tuberculosis, uncertainty about the durability of protection, lack of ironclad proof of a survival benefit, and the need to prioritise delivery of ART. While there is no doubt that ART is essential and it reduces the risk of tuberculosis,⁷ a cluster-randomised trial in Brazil found that programmatic implementation of IPT in HIV clinics providing ART resulted in an additional 31% reduction in tuberculosis or death at a population level.⁸

In this issue of *The Lancet Global Health*, Anani Badje and colleagues⁹ publish the long-term follow-up data from the TEMPRANO study—a randomised, factorial design trial testing the impact of IPT and/or early ART for individuals with HIV infection and CD4 counts of less than 800 cells per μL but above the threshold for initiating treatment during the trial, prior to universal ART being endorsed. The initial results of TEMPRANO found that IPT and early ART each reduced the risk of developing serious HIV events, a large proportion of which were tuberculosis, and that receiving both IPT and early ART provided the best protection from disease. The post-trial phase doubles the duration of observation and shows that 6 months of IPT given early in the course of HIV infection provides a durable survival benefit, with a 37% reduction in the risk of death that was independent of ART over an average of 4.9 years of follow-up.

These remarkable results furnish the first evidence from an individually randomised trial that IPT prolongs survival, and are noteworthy for several reasons. First, IPT in TEMPRANO was given to individuals with high CD4 counts, yet the survival benefit persisted over about 5 years, with no sign of waning. Second, the benefit was seen both in participants with and without positive results on interferon-gamma release assays, supporting a policy of treating all patients and foregoing tests for latent tuberculosis. Third, when adjusted for baseline covariates associated with risk of tuberculosis, such as CD4 count and haemoglobin, the survival benefit was unchanged. Finally, and most importantly, the effect was independent of ART, but those who received ART as well as IPT had additional benefit. By the end of the study, 89% of all participants had received ART, but survival was still better for those who received IPT in addition.

The TEMPRANO long-term follow-up should put an end to the malign neglect on the part of clinicians, HIV treatment programmes, policy makers, funders, and global agencies who have failed to take serious and concerted steps to provide IPT people to receiving HIV care. A celebrated analysis in 2008 estimated that AIDS denialism under President Thabo Mbeki in South Africa resulted in 330 000 preventable deaths from delays in making ART available.¹⁰ Using the TEMPRANO results, a simple back-of-the-envelope estimate of AIDS mortality since WHO recommended programmatic use of IPT

in 2008 suggests that at several million deaths could have been averted if IPT had been rolled out worldwide. This shameful figure should motivate the global HIV community to accelerate current feeble efforts to provide tuberculosis preventive therapy to all HIV-infected people living in high-burden settings. If a new ART regimen were shown, like IPT in TEMPRANO, to reduce mortality by 37%, the demand for immediate access from clinicians, programmes, international agencies, and the advocacy community would be deafening. The faint whispers for IPT must be amplified and action must be taken to reduce deaths from such an eminently preventable disease.

*Richard E Chaisson, Jonathan E Golub

Center for TB Research, Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21287, USA
rchaiss@jhmi.edu

We declare no competing interests.

Copyright © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY NC-ND 4.0 license.

1 Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; **342**: 268–72.

2 WHO Tuberculosis Programme, Global Programme on AIDS, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. *Wkly Epidemiol Rec* 1993; **68**: 361–64.

3 Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **1**: CD000171.

4 Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; **21**: 1441–48.

5 World Health Organization. World Health Organization's Three I's Meeting: Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV. http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf?ua=1 (accessed Sept 20, 2017).

6 World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization, 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1> (accessed Sept 22, 2017).

7 Suthar AB, Lawn SD, Del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; **9**: e1001270.

8 Durovni B, Saraceni V, Moulton LM, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2013; **10**: 852–58.

9 Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African HIV-infected adults with high CD4 count: long-term follow up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health* 2017; **5**: e1080–89.

10 Chigwedere P, Seage GR 3rd, Gruskin S, Lee TH, Essex M. Estimating the lost benefits of antiretroviral drug use in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **49**: 410–15.

9.5 Annexe de l'article Badje *et al*, Lancet Glob Health 2017

Les pages suivantes reproduisent le supplément à l'article Badje *et al*, *Lancet Glob Health* 2017.

Ce supplément est disponible en ligne au lien suivant :

<http://www.thelancet.com/cms/attachment/2110986578/2083405284/mmc1.pdf>

THE LANCET

Global Health

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Badje A, Moh R, Gabillard D, et al, on behalf of the Temprano ANRS 12136 study group. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health* 2017; **5**: e1080–89.

Supplemental Appendix

List of the Temprano ANRS 12136 study group members **Page 2**

Supplementary Figures

Figure SA-F1: Flow chart, according to the four randomization groups **Page 4**

Figure SA-F2: Kaplan Meier probability of death or loss to follow-up

SA-F2A: Kaplan Meier probability of death or loss to follow-up according to the ITP strategy **Page 6**

SA-F2B: Kaplan Meier probability of death or loss to follow-up according to the four randomization groups **Page 6**

Supplementary Tables

Table SA-T1: Baseline and follow up characteristics, according to the four randomization groups **Page 7**

Table SA-T2: Primary analysis, parameter estimates **Page 9**

Table SA-T3: Documented causes of death **Page 10**

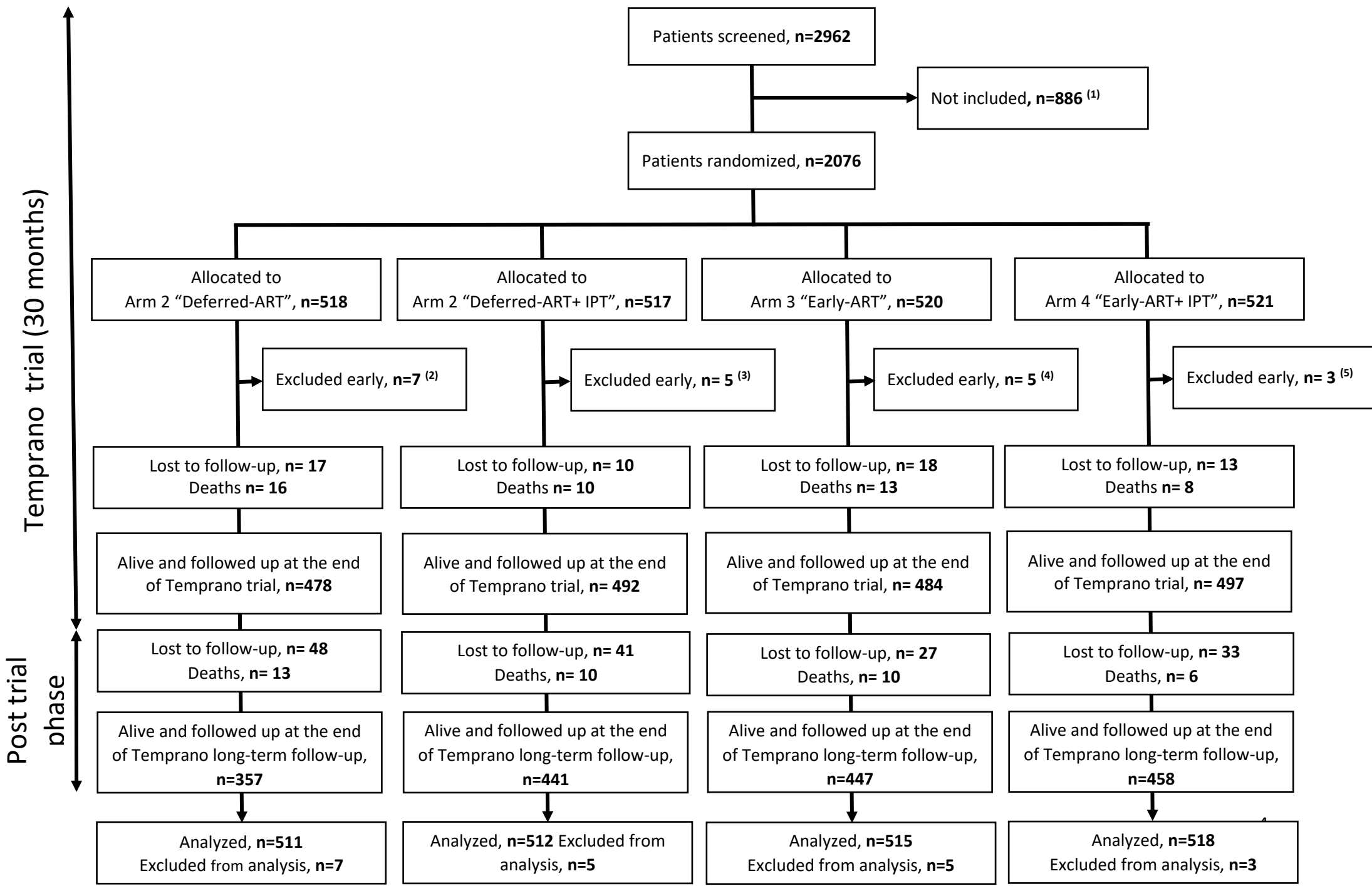
Study Protocol **Page 12**

List of the members of the Temprano Study group:

- *Study clinics in Abidjan, Côte d'Ivoire*
 - *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), CHU de Treichville* Kakou Aka, Eba Aoussi, Emmanuel Bissagnene, Serge Eholie (Principal Investigator) Auguste Kadio, Gustave Nzunetu, Cyprien Rabe, Baba Sidibé.
 - *Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation (CePReF):* Amani Anzian, Joachim Gnokoro, Patrice Gouesse, Eugène Messou.
 - *Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS) au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS):* Lambert Dohoun, Synali Kamagate, Seidou Konate, Albert Minga, Yao Abo.
 - *Hôpital Général d'Abobo Nord :* Solange Amon, Kouame Barenson Amadou, Aboli Koua, Emmanuel Kouamé, Ben-Ahoussi Ndja, Yao Ndri†.
 - *Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA):* Simplicite Ackoundzé, Olivier Ba-Gomis, Henri Chenal, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander.
 - *Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC):* Alex Ani, Fassery Dembélé, Calixte Guéhi, Constance Kanga, Fatoumata Kone, Serge Koule, Jonas Séri.
 - *Formation Sanitaire Urbaine Communautaire (FSU Com) d'Anonkoua Koute :* Blandine Adou, Oyebi Mykayila, Nathalie Mbakop, Oyewole Makaila, Yves-Alain Zike.
 - *Hôpital El Rapha:* Claude Akakpo, Carolle Babatunde, Nathaniel Babatunde, Gisèle Bleoue, Mireille Tchoutedjem.
 - *La pierre Angulaire :* Madeleine Sassan-Morokro, Alain-Claude Kouadio, Ghislaine Sena, Sahinou Yediga Yededji.
 - *CHU de Treichville :* Rodrigue Assi, Alima Bakayoko, Serge K. Domoua (*pneumology*), Max Mobio (*otorhinolaryngology*), Bamba Doféré (*ophthalmology*), Koman Mesmin (*gynecology*).
 - *CHU de Yopougon :* Alain Attia, Alassane Mahassadi, Therèse Ndri-Yoman, (*Hepato-gastroenterology*), Apollinaire Horo (*gynecology*).
 - *CHU de Bouaké :* Armel Oussou (*dermatology*).
- *Biology*
 - *Abidjan, Côte d'Ivoire*
 - *Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDRes), CHU de Treichville :* Hugues Ahiboh (biochemistry), Arlette Emieme (trial monitor), André Inwole (immunology), Mathieu Kabran (immunology), Hervé Menan (parasitology), Timothée Ouassa (bacteriology), Thomas-d'Aquin Toni (virology).
 - *Paris, France*
 - *Service de Virologie, CHU Necker:* Christine Rouzioux (virology).
 - *Service de Virologie, Hôpital St Louis:* Marie-Laure Chaix (virology).
 - *Service de Pharmacologie Clinique, CHU Bichat Claude-Bernard:* Gilles Peytavin (pharmacology).
- *Socio-Anthropology :*
 - *Abidjan Côte d'Ivoire*
 - *Institut d'Ethno-Sociologie, Université Félix-Houphouët-Boigny:* Mariatou Koné, Kouamé N'Guessan.
 - *Ecole Nationale Statistiques et d'Economie Appliquée (ENSEA):* Raïmi Fassassi, Serge Niangoran.
 - *Lyon, France :*
 - *Ecole Nationale Supérieure de Lyon:* Frédéric Lemarcis, Charlotte Brives.
 - *Paris, France :*
 - *Institut de Recherche et Développement (IRD), Centre Population et Développement (CEPED):* Annabel Desgrées-du-Loû.

- *Inserm1018* : France Lert, Rosemary Dray Spira, Kevin Jean.
- *Trial coordination team*:
 - *Abidjan, Côte d'Ivoire*:
 - *Programme PACCI*: Christine Danel (coordinator), Raoul Moh (coordinator), Romuald Konan (pharmacist); Anani Badjé, Jean- Baptiste Ntakpé, and Gérard Menan Kouamé (monitors); Franck Bohoussou, Cyril Yao-Yapi, Larissa N'guessan Koffi (data managers); Bertine Siloué (data operator), Adoulaye Cissé, Adrienne Aboua (administration); Sylvie Konan (assistant pharmacist), Antoine Kouamé (research assistant), Celestin N'Chot, Elvis Amani (informaticians), Thérèse Ndri-Yoman (coordination).
 - *Bordeaux, France*
 - *Inserm 897, Université de Bordeaux*: Xavier Anglaret (Principal Investigator), Delphine Gabillard (statistician), Valérie Journot (statistician), Jérôme Le Carrou (monitor) Eric Ouattara (modeling) Sophie Karcher (data manager), Gwenaëlle Clouet (administration), Bruno Debono (data manager).
- *Scientific Advisory Board*: Emmanuel Bissagnene (Chair), Geneviève Chêne, Serge K. Domoua, Mireille Dosso, Pierre-Marie Girard (co-Chair), Vincent Jarlier, Jean Marie Massumbuko, Christian Perronne, Papa-Salif Sow

Figure SA-F1: Flow chart, according to the four randomization groups



Footnotes to Figure SA-F1

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

(2) Of the 7 patients who underwent randomization but were excluded from analysis, 3 were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally), 3 were HIV-seronegative on tests performed at inclusion (these patients were previously found to be HIV-positive locally and were followed in HIV clinics for 76, 95, 148 respectively, before inclusion), and 1 had a history of combined ART that was discovered after inclusion.

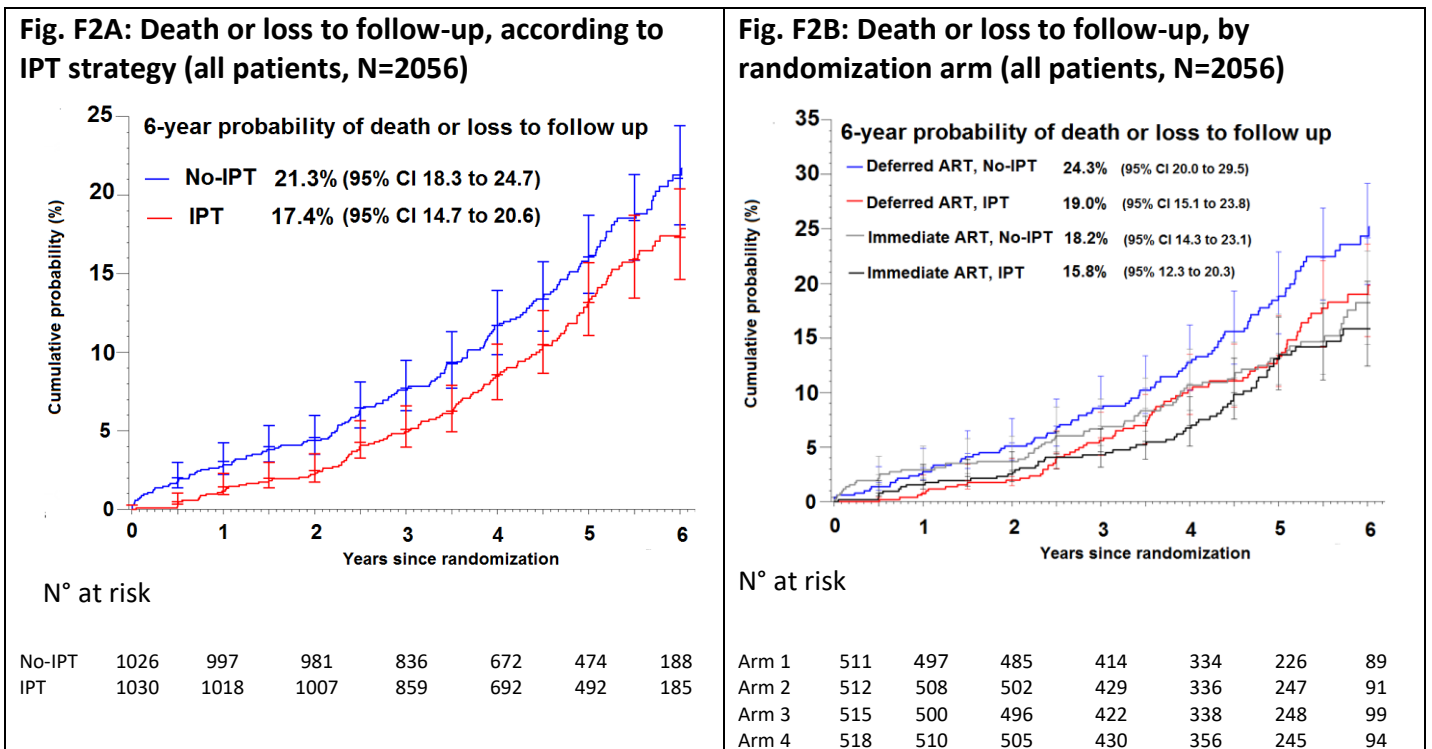
(3) Of the 5 patients who underwent randomization but were excluded from analysis, 4 were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally), 1 were HIV-seronegative on tests performed at inclusion (this patient was previously found to be HIV-positive locally and was followed in HIV clinics for 306 days before inclusion).

(4) The 5 patients who underwent randomization but were excluded from analysis were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally).

(5) The 3 patients who underwent randomization but were excluded from analysis were infected only with human immunodeficiency virus (HIV) type 2 (HIV-2) on HIV tests performed at inclusion (these patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests performed locally).

IPT : isoniazid preventive therapy.

Figure SA-F2. Kaplan Meir curves of probability of death or loss to follow-up



Footnotes to Figure SA-F2

Vertical bars represent 95% confidence intervals.

Table SA-T1: Baseline and follow up characteristics, according to the four randomization groups *

	Arm 1 Deferred ART (N = 511)	Arm 2 Deferred ART + IPT (N = 512)	Arm 3 Early ART (N = 515)	Arm 4 Early ART + IPT (N = 518)
Baseline				
Age in years, median (IQR)	35 (29–41)	35 (30–42)	35 (30–42)	35 (29–42)
Female, n (%)	400 (78)	391 (76)	407 (79)	416 (80)
Schooling, n (%)				
Primary school level or less	275 (54)	270 (53)	282 (55)	287 (55)
Secondary school level or more	236 (46)	242 (47)	233 (45)	231 (45)
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	22.8 (20.2- 25.7)	22.3 (20.1- 25.0)	22.5 (20.0- 25.3)	22.3 (20.3- 25.4)
WHO clinical stage of HIV infection, no. (%)				
Stage 1	340 (67)	326 (64)	333 (65)	322 (62)
Stage 2	126 (25)	134 (26)	132 (26)	145 (28)
Stage 3	45 (9)	52 (10)	50 (10)	51 (10)
CD4 count, cell/mm ³				
Median (IQR)	460 (359–560)	459 (364–575)	467 (369–584)	466 (394–572)
Stratum, n (%)				
≥500 cells/mm ³	201 (39)	212 (41)	222 (43)	214 (41)
<500 cells/mm ³	310 (61)	300 (59)	293 (57)	304 (59)
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml, median (IQR)	4.6 (4.0-5.2)	4.6 (4.0-5.3)	4.7 (4.0-5.3)	4.7 (4.0-5.3)
Dual infection with HIV-1 and HIV-2, n (%)	10 (2)	12 (2)	15 (3)	14 (3)
Creatinine clearance <50 ml/min, n (%)	6 (1)	9 (2)	4 (1)	9 (2)
Plasma alanine aminotransferase >2.5 ×ULN, n (%)	1 (<0.5)	4 (1)	3 (1)	2 (<0.5)
Hemoglobin <95 g/liter, n (%)	52 (10)	48 (9)	64 (12)	54 (10)
Past History of TB, n (%)	22 (4)	12 (2)	11 (2)	16 (3)
Positive test for hepatitis B surface antigen, n (%)	42 (8)	48 (9)	49 (10)	54 (10)
Positive IGRA for tuberculosis, no./total n (%)	89/244 (36)	88/241 (37)	84/241 (35)	76/241 (32)
Follow-up				
Total duration of follow-up, patient-years	2992	2365	2345	2402
Lost to follow-up, n (%)	48 (9)	41 (8)	27 (5)	33 (6)
Deaths, n (%)	29 (6)	20 (4)	23 (4)	14 (3)
Ever started cotrimoxazole, n (%)	498 (97)	500 (98)	490 (95)	455 (88)
Ever started ART, n (%)	386 (75)	412 (80)	515 (100)	518 (100)
First-line ART regimen, n (%)				
TDF–FTC plus EFV	270/386 (70)	298/412 (72)	362/515 (70)	354/518 (68)
TDF–FTC plus LPV/r †	85/386 (22)	83/412 (20)	115/515 (22)	124/518 (24)
Other ‡	31/386 (8)	31/412 (7)	38/515 (7)	40/518 (8)
Ever started IPT, no. (%) £	0	461 (90)	0	466 (90)
Completed 6-mo course, no (%) ¶	-	431/461 (93)	-	437/466 (94)

Footnotes to Table SA-F1

* None of the characteristics differed significantly between strategies. N= number; IQR: interquartile range; IPT: Isoniazid Preventive Therapy; WHO: World Health Organization; ART: Antiretroviral Therapy; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ZDV: zidovudine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ALAT: alanine transaminase; ULN: upper limit of normal.

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

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

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

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

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

Table SA-T2: Primary analysis, parameter Estimates

ART = Early vs Deferred ART

IPT = IPT vs No-IPT

Inter = interaction

TAR= time at risk

- Test of interaction ART * IPT:

	Parameter	Standard			Hazard	95% Hazard	Ratio
Parameter	DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Confidence Limits
ART	1	-0.24949	0.27925	0.7982	0.3716	0.779	0.451 1.347
IPT	1	-0.40231	0.29067	1.9156	0.1663	0.669	0.378 1.182
Inter	1	-0.12883	0.44656	0.0832	0.7730	0.879	0.366 2.109

(Adjusted for study center, p=0.52)

- Primary analysis, Cox Model ART * IPT:

	Parameter	Standard			Hazard	95% Hazard	Ratio
Parameter	DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Confidence Limits
ART	1	-0.30015	0.21782	1.8988	0.1682	0.741	0.483 1.135
IPT	1	-0.45733	0.22057	4.2987	0.0381	0.633	0.411 0.975

(Adjusted for study center, p=0.52)

- Assumption of the proportional hazards verification

	Parameter	Standard			Hazard	95% Hazard	Ratio
Parameter	DF	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Ratio	Confidence Limits
ART	1	-0.16500	0.37900	0.1895	0.6633	0.848	0.403 1.782
IPT	1	-0.48176	0.38594	1.5582	0.2119	0.618	0.290 1.316
IPT_TAR	1	0.0008266	0.01076	0.0059	0.9388	1.001	0.980 1.022
ART_TAR	1	-0.00462	0.01066	0.1882	0.6644	0.995	0.975 1.016

(Adjusted for study center, p=0.52)

Table SA-T3: Causes of death in the 25 patients with a documented cause of death

	No-IPT (n = 12)	IPT (n = 13)
Tuberculosis	5	3
Invasive bacterial diseases	0	3
Necrotizing fasciitis	0	1
Visceral abscess	0	1
Pneumonia	0	1
Cancer	2	3
AIDS defining	0	1
Non AIDS defining	2	2
Cardiovascular	1	1
Stroke	0	1
Myocardiopathy	1	0
Other AIDS	1	0
Cryptococcosis	1	0
Renal insufficiency	1	2
Liver insufficiency	2	0
Firearm injury	0	1

Footnote to Table SA-T3

The main outcome was all-cause death. Deaths were recorded using a “death report form”. Each time a death was reported, be it at hospital, home, or other setting, the accuracy of the information was checked by the clinical trial unit. Patients who did not show up for a trial visit were traced by social workers. People with a telephone at home or who had left a phone number to call in the neighborhood or at work were called first. All people who could not be contacted directly on the phone, were visited at home. When a visit was unsuccessful (i.e., person not considered as “alive” or “deceased”), it was repeated until the social workers considered that it had become pointless (no way of finding the home, person and family no longer living in the house).

The conclusion that death was associated with a morbidity event was a consensual decision of the event validation committee members. At each study center, the event validation committee consisted of: (i) the medical investigator; (ii) one or several other adequately trained physicians, selected by the medical investigator; (iii) a representative of the trial monitoring team. The event validation committee met once every three months at each study center. Each meeting lasted long enough to review the clinical files of all study subjects in active follow-up at the study center within the preceding three months. The committee checked the criteria that required the declaration of a morbidity event, and filled out the corresponding “*Morbidity event reporting form*” for all episodes that fulfilled these criteria. The clinical trial unit in charge of

central monitoring of the trial closely supervised the event validation activity, verified each validated endpoint and made sure that the criteria were met.

Because the data needed by the committee to validate morbidity events (results of the tests, evolution under treatment) were not available during the PTP, we did not record morbidity events and subsequently did not record causes of death either, during the PTP. Therefore, the causes of death shown in this Table were all documented during the trial phase.