



HAL
open science

Traitement antirétroviral “ universel ” chez l’adulte infecté par le VIH : Spécificités de l’Afrique sub-Saharienne

Jean Baptiste N’Takpe

► **To cite this version:**

Jean Baptiste N’Takpe. Traitement antirétroviral “ universel ” chez l’adulte infecté par le VIH : Spécificités de l’Afrique sub-Saharienne. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0097 . tel-03264251

HAL Id: tel-03264251

<https://theses.hal.science/tel-03264251v1>

Submitted on 18 Jun 2021

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

SPÉCIALITÉ EPIDEMIOLOGIE

Par Jean-Baptiste N'TAKPE

**Traitement antirétroviral « universel » chez l'adulte infecté par le
VIH : Spécificités de l'Afrique sub-Saharienne**

Sous la direction de : Desmorys Raoul MOH

Soutenue le 23 mars 2021

Membres du jury :

M. ALIOUM Amadou	PU Inserm 1219, Université de Bordeaux	Président
Mme LEROY Valériane	DR Inserm 1027, Université de Toulouse	Rapporteur
M. TANON Aristophane	PU-PH Université FHB, Abidjan Côte d'Ivoire	Rapporteur
M. MSELLATI Philippe	DR émérite, IRD, Université Montpellier	Examineur
M. ANGLARET Xavier	DR Inserm 1219, Université de Bordeaux	Examineur
M. LAMBOTTE Olivier	PU-PH UMR1184, Université Paris-Saclay	Invité

Titre : Traitement antirétroviral « universel » chez l'adulte infecté par le VIH : Spécificités de l'Afrique sub-Saharienne

Résumé :

Les pays d'Afrique subsaharienne voient leur nombre de patients sous traitement antirétroviral (ARV) croître de façon rapide depuis 2015, année de recommandation du « traitement précoce universel » consistant à traiter toute personne positive pour le VIH (VIH+) quel que soit son chiffre de CD4. Les ARV améliorent la survie des personnes VIH+, réduisent la demande de soins, augmentent la qualité de vie, facilitent le contrôle de l'épidémie. Nous démontrons dans ce mémoire que leur utilisation précoce protège en outre contre le risque de résistance au traitement.

Le « traitement ARV précoce universel » pose deux types de question.

Premièrement, il est justifié collectivement, mais pourrait être nuancé individuellement pour des sous-populations de personnes VIH+ qui contrôlent leur virémie sans traitement antirétroviral. Il s'agit des "HIV Controllers".

Les "HIV-1 Controllers" sont bien connus ailleurs, mais mal documentés en Afrique. Nous en avons réalisé une estimation prospective et trouvé une prévalence de 1,8 % parmi les adultes infectés par le VIH, incluant 0,7 % "d'Elite Controllers" et 1,1 % de "Viremic Controllers". Les "HIV-1 Controllers" identifiés avaient un faible niveau de marqueurs de réservoir et de marqueurs inflammatoires. Ils maintenaient un nombre et un pourcentage élevés de CD4 et avaient une morbidité très faible. Ces personnes devraient être mieux suivies et étudiées, pour déterminer si une partie d'entre elles pourraient avoir plus de risques que de bénéfices à débiter le traitement ARV. Certaines personnes infectées par le VIH-2 pourraient également avoir un profil « HIV-2 Controllers », et faire l'objet de la même attention que les "Controllers" VIH1+. Même si les "Controllers" VIH1+ ou VIH2+ représentent une petite minorité des personnes VIH+ en Afrique, il est de la responsabilité du système de soins de s'assurer que la stratégie de "traitement ARV précoce universel" ne leur fait pas courir de risques.

Deuxièmement, si l'impact individuel et collectif de cette montée en puissance des traitements est positif dans l'ensemble, les défis demeurent nombreux en termes de dépistage, d'accès aux ARV, d'observance, d'adhésion aux soins, de résistance aux ARV, de dépendance vis-à-vis des bailleurs de fonds et de disponibilité des infrastructures de soins et des ressources humaines. Dans beaucoup de pays, la couverture en ARV demeure insuffisante et les personnes sont traitées trop tard. Lorsque les ressources sont limitées, il est recommandable de mettre sous traitement rapidement ceux qui en ont le plus besoin, tout en préparant les autres pour qu'ils débutent le traitement dans les meilleures conditions d'éducation thérapeutique. Ce raisonnement implique une approche individuelle nécessitant de bien connaître les facteurs associés à la progression de la maladie. Nous présentons ici des données originales sur certains d'entre eux, incluant le DNA VIH-1 intracellulaire.

Mots clés : Traitement Antirétroviral universel ; HIV-1 controllers ; Afrique subsaharienne ; Adultes.

Title : « universal » antiretroviral treatment in HIV-infected adults : Specificities of sub-saharian Africa

Summary

The countries of sub-Saharan Africa have seen the number of patients on antiretroviral treatment (ARV) grow rapidly since 2015, when the « universal early treatment » consisting of treating anyone positive for HIV (HIV +) regardless of their CD4 count was recommended.

The Antiretroviral treatment (ART) improves the survival of HIV + people, reduces the demand for care, increases quality of life, and helps control the epidemic. We demonstrate in this paper that starting ART early also protects against the risk of resistance to treatment.

The « Universal early ART » poses two types of questions.

First, it is collectively justified, but could be reconsidered individually for subpopulations of HIV+ people who are controlling their viraemia without ART. These are the "HIV Controllers".

HIV-1 Controllers are well known elsewhere, but poorly documented in Africa. We carried out a prospective estimate and found a prevalence of 1.8% among adults infected with HIV-1 (HIV1+), including 0.7% "Elite Controllers" and 1.1% "Viremic Controllers". The identified "HIV-1 Controllers" had a low level of reservoir markers and inflammatory markers. They maintained a high CD4 count and percentage and had very low morbidity. These people should be better monitored and studied, to determine if any part of them might have more risk than benefit from selling ARV treatment. Some people infected with HIV-2 (HIV2+), might also have an "HIV-2 Controllers" profile, and receive the same attention as HIV1+ "Controllers". Even though HIV1 + or HIV2 + Controllers represent a small minority of HIV+ people in Africa, it is the responsibility of the health care system to ensure that the strategy of "universal early ARV treatment" does not put them at risk.

Second, if the individual and collective impact of scaling up early ART is positive on the whole, the challenges remain numerous in terms of screening, access to drugs, adherence, resistance to drugs, dependence on donors and availability of health care infrastructure and human resources. In many countries, ART coverage is insufficient and people are treated too late. When resources are limited, it is advisable to put those who need it most on treatment quickly, while preparing others so that they begin treatment under the best possible conditions of therapeutic education. This reasoning involves an individual approach requiring a good understanding of the factors associated with the progression of the disease. Here we present original data on some of them, including intracellular HIV-1 DNA.

Keywords : universal early treatment ; HIV-1 controllers ; sub-Saharan Africa; Adults

**Unité de recherche
Bordeaux Population Health-Inserm 1219-Equipe IDLIC
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France**

Remerciements



Merci au centre PAC-CI pour m'avoir initié à la recherche et pour le soutien inestimable, tant financier, logistique et humain mis à ma disposition tout au long de mon parcours

Merci à toute l'équipe PAC-CI pour votre amitié et pour votre contribution à la mise en œuvre de cette thèse



Merci à l'ANRS pour avoir financé l'essai Temprano dont les données m'ont permis de réaliser cette thèse, mais surtout pour m'avoir octroyé un contrat doctoral de 3 ans



Merci à l'Inserm pour m'avoir accueilli dans son centre 1219 et plus précisément dans l'équipe Infectious Diseases in Resource-Limited Countries (IDLIC)



Merci à l'Université de Bordeaux et à l'école doctorale Sociétés, Politique, Santé publique (EDSP2) pour tout l'accompagnement lors de cette formation doctorale

TABLE DES MATIERES

Résumé :	2
Remerciements	4
Liste des figures et tableaux	7
Liste des articles et communications scientifiques	8
Introduction	11
1 Infection à VIH chez l'adulte en Afrique sub-Saharienne	14
1.1 Epidémiologie	14
1.2 Physiopathologie	15
1.3 Réservoir du VIH	17
1.4 Clinique	19
1.4.1 Primo infection.....	19
1.4.2 Phase chronique	20
1.4.3 Stade SIDA	20
1.5 Traitement ARV	21
1.5.1 Les molécules et les régimes	22
1.5.1.1 Historique.....	22
1.5.1.2 Recommandations actuelles	22
1.5.1.3 Perspectives	24
1.5.2 Quand débiter le traitement	25
1.5.3 Impact sur les réservoirs.....	26
1.5.4 Résistance	27
2 Cadre de réalisation de la thèse.....	29
2.1 L'essai Temprano	29
2.1.1 Méthodes	29
2.1.2 Résultats principaux	31
2.1.3 Suivi prolongé.....	33
2.2 Implication personnelle	33
2.2.1 Role dans l'essai Temprano	33
2.2.2 Insertion dans l'équipe recherche.....	34
2.2.3 Autres activités au cours de la thèse	34
3 Le traitement universel précoce en Afrique sub-Saharienne.....	35
3.1 Traitement universel précoce et risques de résistance	35

3.1.1	Contexte.....	35
3.1.2	Article 1 : Résistances virales liées au début tardif.....	35
3.2	Traitement universel précoce et "HIV-1 Controllers"	59
3.2.1	Contexte.....	59
3.2.2	Revue de la littérature	61
3.2.2.1	Stratégie.....	61
3.2.2.2	Caractéristiques des études	62
3.2.2.3	Effets des ARV sur le réservoir	62
3.2.2.4	Effets des ARV sur l'activation cellulaire et l'inflammation	63
3.2.2.5	Effets des ARV sur l'évolution immunologique et virologique	64
3.2.2.6	Effets des ARV sur la morbi-mortalité.....	68
3.2.3	Discussion.....	68
3.2.4	Article 2 : Elite et Viremic HIV-1 controllers en Afrique	71
3.3	Traitement universel précoce et infection par le VIH-2	93
3.4	Traitement universel précoce et erreurs diagnostiques	96
3.4.1	Problématique	96
3.4.2	Revue de la littérature d'Afrique subsaharienne.....	99
3.4.3	Discussion.....	103
3.5	Traitement universel précoce et défis structureaux	107
3.5.1	« Diagnostic Universel »: accès au dépistage.....	107
3.5.2	« Traitement Universel »: accès aux antirétroviraux	110
3.5.3	Limitation des ressources.....	111
3.5.4	Discussion.....	112
3.6	Traitement universel précoce et marqueurs pronostiques	114
3.6.1	Article 3 : rôle de l'ADN VIH-1 cellulaire	115
3.6.2	Marqueurs d'activation et d'inflammation	124
3.6.3	Traitement préventif de la tuberculose.....	124
4	Discussion et perspectives	125
5	Conclusion.....	128
6	Référence bibliographique.....	130
7	Annexes.....	153
7.1	Article présentant les résultats principaux de l'essai Temprano.....	154
7.2	Article présentant les résultats du traitement préventif de la tuberculose	170
7.3	Article présentant les résultats des marqueurs d'inflammation et d'activation	181

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Cycle de réplication du VIH et sites d'action des antirétroviraux	16
Figure 2 : Représentation classique de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1.....	17
Figure 3 : Réservoirs anatomiques du VIH.....	18
Figure 4 : Évolution des "critères CD4" pour initier un traitement ARV chez l'adulte.....	26
Figure 5 : Prévalence de la résistance aux ARV dans 5 pays d'Afrique de l'Ouest.....	29
Figure 6 : Profil immunovirologique d'un patient "HIV-1 controller".....	59
Figure 7 : Multiplicité des définitions pour caractériser les phénotypes extrêmes de patients infectés par le VIH	61
Figure 8 : Principales voies de propagation du VIH-2 à l'échelle mondiale.....	93
Figure 9 : Stratégie de dépistage du VIH recommandée par l'OMS,	98
Figure 10 : Mise en œuvre de l'autotest de dépistage dans les recommandations nationales	109
Figure 11 : Couverture en traitement ARV en Afrique subsaharienne, 2019.....	111
Figure 12 : Financement de la lutte contre le VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 2002-2019	112
Tableau 1: Anomalies au cours de la primo infection VIH-1 symptomatique.....	20
Tableau 2: Classification en stades cliniques de l'infection par le VIH, CDC 1993	21
Tableau 3 : Régimes d'antirétroviraux recommandés en première ligne chez les adultes	22
Tableau 4 : Etudes incluses dans la revue des ARV chez les "HIV Controllers"	66
Tableau 5 : Directives de dépistage de l'OMS par région	99
Tableau 6 : Etudes incluses dans la revue des erreurs diagnostiques.....	101
Tableau 7 : Nombre d'adultes sous ARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, 2018	110

Liste des articles et communications scientifiques

Articles Publiés

N. De Castro, O. Marcy, C. Chazallon, E. Messou, S. Eholie, **N'takpé JB**, N. Bhatt, C. Khosa, I. Timana, D. Laureillard, G. Do Chau, A. Domergue, V. Veloso, R. Escada, S. Wagner, C. Delaugerre, X. Anglaret, JM. Molina, B. Grinsztejn for the ANRS 12300 Replate TB2 study group. Standard dose Raltegravir or Efavirenz based antiretroviral treatment for HIV-1-infected adults with tuberculosis : A phase 3, randomized, open-label, non-inferiority trial. 2021, **Lancet Infect Dis**. 2021, *in press*.

N'takpé JB, Gabillard D, Moh R, Gardienet E, Emieme A, Badje A, Kouame GM, Toni TD, Karcher S, Carrou JL, Ménan H, Danel C, Eholie SP, Rouzioux C, Anglaret X. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts. **EBioMedicine**. 2020;56:102815. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102815.

Affi R, Gabillard D, Dunyach-Remy C, **N'takpé JB**, Moh R, Badje A, Kouame GM, Karcher S, Le Carrou J, Danel C, Chevalier MF, Rouzioux C, Eholie SP, Lavigne JP, Inwoley A, Anglaret X, Weiss L. Association of plasma sVCAM-1 and sCD14 with mortality in HIV-1 infected West African adults with high CD4 counts. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2021 Jan 1;86(1):138–45. doi: 10.1097/QAI.0000000000002533.

Moh DR, Badjé A, Ello NF, **N'takpé JB**, Anzouan-Kacou JB, Kouamé GM, Ackoundzé S, Boccara F, Ba-Gomis O, Eholié SP, Anglaret X, Danel C. Aortic aneurism dissection in an adult patient with tuberculosis infected with HIV-1 during immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pan Afr Med J*. 2018;31:10. doi: 10.11604/pamj.2018.31.10.12824. eCollection 2018.

Kouamé GM, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, **N'takpé JB**, Emième A, Maylin S, Chekaraou MA, Eholié SP, Zoulim F, Lacombe K, Anglaret X, Danel C; French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) 12136 Temprano and ANRS 12240 VarBVA Study Groups. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)-Coinfected Patients With High HBV Replication. **Clin Infect Dis**. 2018;66(1):112-120. doi: 10.1093/cid/cix747.

Moh R, Badjé A, **N'takpé JB**, Kouamé GM, Gabillard D, Ouassa T, Ouattara E, Le Carrou J, Bohoussou F, Messou E, Eholié 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(12):1237-1244. doi: 10.5588/ijtld.17.0016.

Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, **N'takpé JB**, Carrou JL, Kouame GM, Ouattara E, Messou E, Anzian A, Minga A, Gnokoro J, Gouesse P, Emieme A, Toni TD, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Dohoun L, Yao A, Kamagate S, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Daligou M, Hawerlander D, Ackoundzé S, Koule S, Séri J, Ani A, Dembélé F, Koné F, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatunde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Karcher S, Rouzioux C, Kouame A, Assi R, Bakayoko A, Domoua SK, Deschamps N, Aka K, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Journot V, Ahibo H, Ouassa T, Menan H, Inwoley A, Danel C, Eholié SP, Anglaret X. 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-e1089. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.

Eholié SP, Badje A, Kouame GM, **N'takpé 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.

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.

Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, **N'takpé 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, Ettiegné-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.

Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh R, Lecarrou J, Gabillard D, **N'takpé 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.

Articles Soumis

N'takpé JB, Gabillard D, Moh R, Toni TA, Kouame MG, Badje A, Emieme A, Karcher S, Le Carrou J, Ménan H, Danel C, Eholie SP, Rouzioux C, Anglaret X, Lambotte O. Elite and Viremic HIV-1 controllers in West Africa.

Gabillard D*, **N'takpé JB***, Chaix ML, Kouame MG, Moh R, Toni TA, Le Carrou J, Karcher S, Badje A, Emieme A, Ménan H, Danel C, Anglaret X, Eholié SP, for the Temprano ANRS 12136 study group. Virologic failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation. *Soumis à J Antimicrob Ther (* co-premiers auteurs)*

Moh R, **N'takpé JB**, Gabillard D, Emieme A, Badjé A, Kouame MG, Toni TA, Danel C, Anglaret X, Eholié SP. Measurement of the pre-antiretroviral treatment (ART) viral reservoir and therapeutic success in African adults infected with HIV. What is the interest in routine care in the era of "test and treat"?" *Soumis à J Pub Health Res.*

Moh R, Badje A, **N'takpé JB**, Kouame MG, Ouassa T, Danel C, Domoua S, Anglaret X Eholie SP. La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux : Revue critique de la littérature. *Soumis à Rev Epidemiol Santé Pub.*

Communications Scientifiques

N'takpé JB, Gabillard D, Chaix ML, Toni TA, Moh R, Kouame MG, Emième A, Badjé A, Menan H, Danel C, Anglaret X, Eholié SP. Lien entre risque d'échec et de résistances virales et caractère précoce ou tardif du début du traitement antirétroviral : Temprano ANRS 12136. 10ème Conférence Internationale Francophone sur le VIH et les Hépatites (AFRAVIH 2020), AFRAVIH 2020 Connecté, 8-11 Novembre en virtuel. Abstract S21.03 (Communication orale)

N'takpé JB, Gabillard D, Moh R, Badje A, Kouame MG, Emième A, Toni TD, Menan H, Danel C, Eholié SP, Rouzioux C, Anglaret X, Temprano ANRS 12136 study group. Relation entre le réservoir viral et le succès thérapeutique chez des adultes ayant initié précocement les ARV. 20th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA 2019), Kigali, Rwanda, 2-7 December 2019. Abstract TUPEB033 (Poster)

N'takpé JB, Moh R, Jaspard M, Kouamé MG, Badjé A, Emieme A, Toni TA, Gabillard D, Affi R, Inwoley A, Ménan H, Danel C, Anglaret X, Weiss L, Rouzioux C, Eholié SP. Profil immunologique et virologique des patients « HIV Controller » dans l'essai Temprano ANRS 12136, Abidjan, Côte d'Ivoire. 9ème Conférence Internationale Francophone sur le VIH et les Hépatites (AFRAVIH 2018), Bordeaux, France, 4-7 avril 2018. Abstract S18.O3 (Communication orale)

Gabillard D, **N'takpé JB**, Moh R, Emieme A, Badje A, Kouame GM, Toni TA, Ménan 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 Côte d'Ivoire, West Africa (Temprano ANRS 12136). 9TH IAS conference on HIV Science, Paris, France, 23-27 July 2017. Abstract 3954 (Poster)

Introduction

Depuis la découverte des premiers cas de sida en 1981 (1,2), 75,7 millions de personnes ont été infectées et 32,7 millions sont décédées dans le monde (3). L'infection à VIH reste l'une des menaces les plus graves pour la santé publique au 21^{ème} siècle.

Depuis 30 ans, d'énormes progrès ont été réalisés en matière d'accès aux traitements antirétroviraux (ARV) dans le monde en général et en Afrique subsaharienne en particulier. Les bénéfices des ARV sont individuels et collectifs : ils ont fortement amélioré la survie des personnes infectées par le VIH, réduit la demande de soins (en réduisant la morbidité), augmenté la qualité de vie (4–6) et facilité le contrôle de l'épidémie par la réduction de la charge virale et donc de la transmission du virus (7–9). Les avantages de l'initiation précoce du traitement ARV sont maintenant bien établis. Les essais randomisés Temprano et START ont démontré le bénéfice individuel (en terme de morbidité et mortalité) à débiter le traitement ARV dès le diagnostic de la séropositivité, quel que soit le chiffre de CD4 ou la charge virale. Ceci a conduit l'OMS à recommander en 2015, une stratégie de traitement ARV que nous appellerons dans ce document "traitement universel précoce", consistant à traiter toute personne reconnue comme infectée par le VIH indépendamment de son statut clinique, immunologique ou virologique (10–12). Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin ni de traitement pour éradiquer le virus présent dans les réservoirs, on espère que l'application massive de cette stratégie pourrait contribuer à mettre fin à l'épidémie du sida d'ici 2030, ce qui est un objectif affiché par la communauté internationale (13).

La réussite de cet objectif ambitieux dépend maintenant de la capacité des états à offrir le traitement contre le VIH à toutes les personnes infectées (13). Ceci est un défi majeur, puisqu'actuellement 67% des personnes vivant avec le VIH dans le monde reçoivent des ARV (3).

Si cette stratégie de "traitement universel précoce" est fondée, elle pose cependant encore des questions, qui sont valables partout mais revêtent une importance particulière dans le contexte subsaharien.

- Premièrement, le rapport bénéfices/risques favorable du traitement précoce a été démontré « globalement », mais il existe peut-être des sous populations de personnes pour lesquelles ce rapport bénéfices/risques est différent. Les recommandations de traitement universel, qui sont justifiées collectivement, pourraient peut-être être nuancées individuellement. Ainsi certaines personnes dites "HIV-1 controllers" ou une partie des personnes infectées par le VIH-2 ont un profil particulier, marqué par une absence apparente de répllication virale. A l'heure actuelle les données sur le rapport bénéfices/risques du traitement ARV précoce chez les HIV controllers et les VIH-2 sont limitées, c'est donc un sujet d'intérêt à explorer (14–19).

- Deuxièmement, il faut s'interroger sur le cas des personnes, qui sont déclarées faussement positives au VIH du fait d'une mauvaise application des algorithmes de confirmation diagnostique. Ce phénomène est connu, repertorié, mais mal chiffré. Avant le traitement universel précoce, une erreur diagnostic pouvait être rattrapée. Ces personnes n'étaient pas mises sous traitement, ne baissaient jamais leur chiffre de CD4, et avaient une chance d'être reconnues comme diagnostiquées à tort comme infectées par le VIH au cours de leur suivi. Avec le traitement universel précoce, ces personnes vont maintenant être mises sous traitement ARV à vie, et être exposées à des complications inutiles sans espoir de rattrapage (20–31).
- Troisièmement, dans les pays à ressources faibles, les recommandations de traitement universel posent des problèmes logistiques et économiques. Dans beaucoup de pays, la couverture en ARV est encore très insuffisante et les personnes infectées par le VIH sont souvent diagnostiquées et traitées beaucoup trop tard. En 2017, près de 940000 personnes sont mortes de maladies opportunistes. Certaines d'entre elles avaient commencé une thérapie ARV, mais n'avaient pas été en mesure de la continuer. Beaucoup de ces décès ont touché des personnes qui n'ont eu une aide médicale qu'à un stade très avancé de l'infection (32). Cela soulève la question d'étendre la couverture et de rendre plus précoce la mise sous traitement en priorité à ceux qui en ont un besoin urgent avant de se préoccuper de ceux qui en ont un besoin moins urgent. Malgré la « démocratisation » remarquable de la thérapie ARV, une personne sur deux vivant avec le VIH ne commence actuellement un traitement qu'à un stade très avancé de la maladie (32).
- Quatrièmement, dans les pays à ressources faibles, les molécules disponibles sont souvent les plus anciennes et les moins bien tolérées. Ces problèmes de tolérance liés à ceux de l'insuffisance des infrastructures de soins posent des questions individuelles de préparation à la mise sous ARV, pour améliorer l'observance une fois le traitement débuté et prévenir le phénomène de la sortie des soins. Surtout que le traitement universel précoce peut concerner des patients totalement asymptomatiques chez qui toute survenue d'effet indésirable même mineur serait cause d'arrêt de traitement et de sortie de soins. Dans ce contexte, on peut imaginer que le traitement ARV, même s'il est recommandé universellement, est « moins urgent chez certaines personnes que d'autres », ou, pour le dire autrement, que les moyens peuvent être à la fois consacrés à mettre sous traitement le plus rapidement possible ceux qui en ont le plus besoin, et à préparer en même temps la mise sous traitement chez les autres. Ces derniers débiteront ensuite le traitement dans les meilleures conditions d'éducation thérapeutique et d'appropriation individuelle, donc avec les meilleures chances de succès. Ceci ouvre donc la porte à un raisonnement de médecine personnalisée, qui implique de bien connaître les facteurs associés à la progression de la maladie, pour prendre la bonne décision au bon moment chez un individu donné.

Dans cette thèse :

- Nous ferons un rappel sur les connaissances essentielles concernant l'infection à VIH chez l'adulte en Afrique Subsaharienne
- Nous ferons une revue de la littérature sur le bénéfice et le risque du traitement ARV précoce dans les sous populations de personnes infectées par le VIH (VIH-2 et HIV Controllers), et les défis structureaux et individuels du « Test and Treat universel » dans un contexte de ressources limitées
- Nous présenterons des résultats originaux d'études sur les risques de résistance selon le stade de début du traitement ARV, sur les facteurs associés au pronostic chez les personnes infectées par le VIH à un stade précoce, et sur la fréquence des "HIV-1 controllers" en Afrique
- Nous discuterons l'ensemble de ces données, pour en tirer des recommandations.

1 Infection à VIH chez l'adulte en Afrique sub-Saharienne

1.1 Epidémiologie

En 2019, 38 millions de personnes vivaient avec le VIH (VIH+) dans le monde. L'épidémie de VIH/SIDA demeure à ce jour un problème de santé publique majeur (3).

On distingue classiquement à l'échelle mondiale deux types d'épidémies du VIH :

- Des épidémies dites « concentrées » à prédominance masculine, dans les pays industrialisés en général, où la transmission est localisée principalement au sein de groupes vulnérables (travailleurs et travailleuses du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, usagers de drogues injectables, migrants). Ces populations clés et leurs partenaires sexuels représentent 47 % des nouvelles infections à VIH dans le monde.
- Des épidémies dites « généralisées », en Afrique subsaharienne marquées par une féminisation, où la transmission est entretenue par le comportement sexuel de la population générale et persiste malgré les programmes de prévention efficaces. En Afrique, 63 % des personnes infectées par le VIH sont des femmes (3).
- Cette distinction reste valable mais a tendance à s'estomper, la problématique des "populations clés" devenant majeure en Afrique comme ailleurs, et devant faire l'objet de toutes les attentions si on veut continuer à faire reculer l'épidémie.

Depuis la découverte de la maladie, de nombreux progrès ont été réalisés en termes de prévention et de traitement. Les traitements ARV ont radicalement modifié le spectre de la maladie, la transformant d'une maladie presque constamment mortelle en une maladie chronique avec une espérance de vie proche de celle de la population générale (33).

En 2019, 81 % de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut VIH et 25,4 millions avaient accès au traitement antirétroviral, soit une augmentation de 6,4 millions depuis 2009. Les décès liés au sida ont été réduits de 39 % depuis 2010 (1,2 millions) et de plus de 60 % depuis le pic de 2004 (1,7 millions).

Malgré ces avancées notables, 1,7 millions de personnes sont nouvellement infectées par le VIH chaque année dans le monde. L'Afrique subsaharienne est la zone géographique la plus touchée par l'infection avec 25,6 millions de personnes atteintes, ce qui représente 70 % des cas mondiaux (3). Le niveau le plus élevé de l'épidémie continue d'être enregistré en Afrique du Sud avec plus de 7 millions de personnes vivant avec le VIH.

La Côte d'Ivoire a enregistré ces dernières années une baisse sensible de la prévalence. En 2019, l'ONUSIDA (Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA) estimait à 430 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le pays, avec une prévalence du VIH à 2,4 % dans la population générale adulte. Les efforts continus dans la lutte dans le pays ont

contribué à réduire considérablement le nombre de décès lié au SIDA passant de 24.000 en 2010 à 13.000 en 2019, soit une baisse de 46 %. En outre, 80 % des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des antirétroviraux en 2019, ce qui a probablement évité 3.800 nouvelles infections parmi les nouveau-nés. Cependant, il existe un retard dans l'atteinte de "l'objectif 90–90–90" affiché par l'OMS, qui consiste à faire en sorte que d'ici 2020, 90 % des personnes vivant avec le VIH connaissent leur état sérologique, 90 % de ces personnes soient sous traitement ARV, et 90 % des personnes sous traitement ARV aient une charge virale indétectable. En Côte d'Ivoire, en 2019, 73 % des personnes infectées par le VIH connaissaient leur statut, 63 % suivaient un traitement ARV et 50 % ont avaient une charge virale contrôlée (34).

1.2 Physiopathologie

Dès la pénétration du virus au sein des muqueuses, le VIH est transporté vers les organes lymphoïdes proximaux de la porte d'entrée par les cellules dendritiques, où il infecte les cellules cibles lymphocytes T CD4+ (appelés ci-dessous "CD4") par la liaison entre la glycoprotéine d'enveloppe virale gp120 et le récepteur cellulaire CD4, et son co-récepteur CCR5 (virus R5) ou CXCR4 (virus X4) (35,36).

Une fois dans la cellule cible, le virus intègre son matériel génétique dans le génome de la cellule, après rétro transcription de l'acide ribonucléique (ARN) viral en acide désoxyribonucléique (ADN), puis utilise ses trois enzymes (transcriptase inverse, intégrase et protéase) pour compléter son cycle de réplication, fabriquer de nouveaux virions ou s'intégrer dans les cellules quiescentes dites réservoirs. Toutes les étapes de ce cycle constituent des cibles thérapeutiques (Figure 1) (37).

La pathogénie du VIH est la conséquence de l'invasion de l'organisme par voie sanguine ou muqueuse (sexuelle essentiellement), et se traduit par une destruction des CD4 activés et des macrophages soit par atteinte directe (le virus se multiplie à l'intérieur des CD4 et entraîne une lyse cellulaire) soit indirectement par une réaction immune (des CD4 non infectés sont détruits par complexes immuns)(38,39).

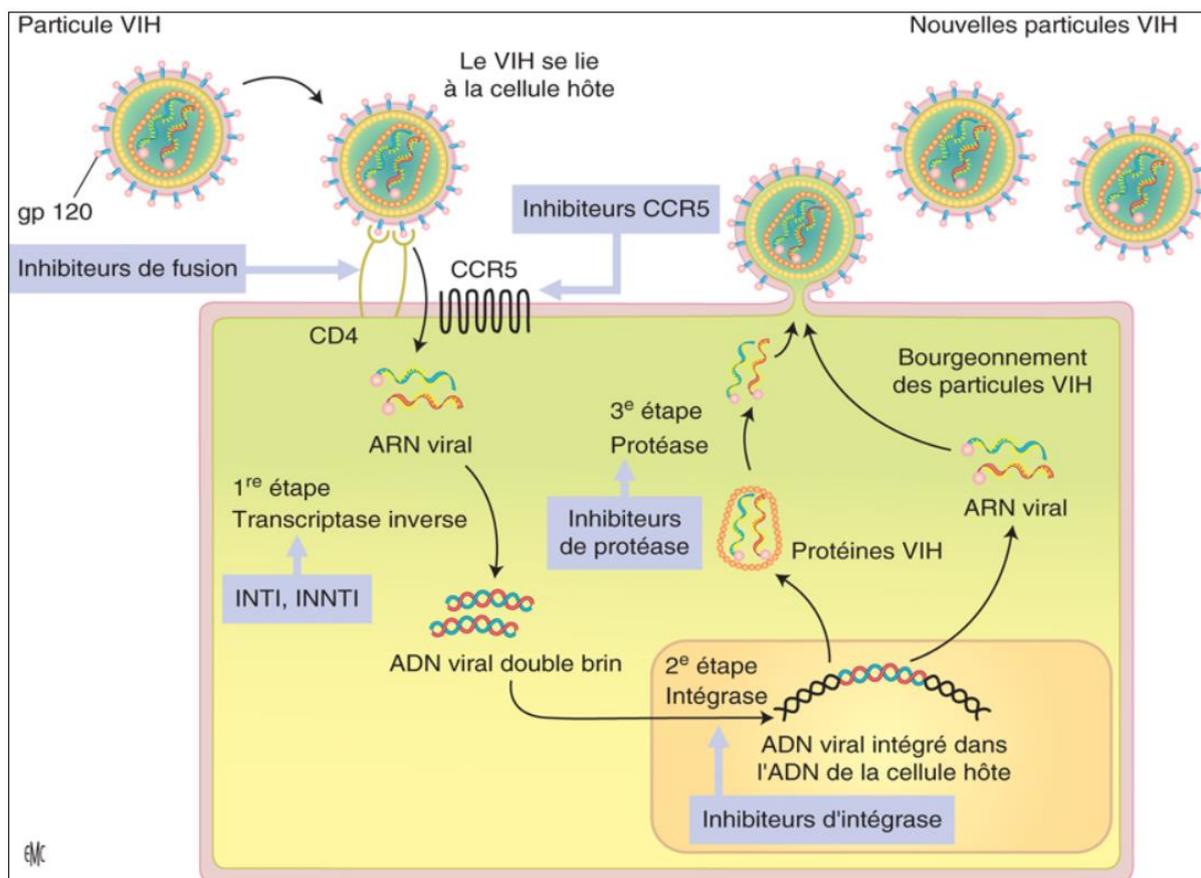


Figure 1 : Cycle de réplication du VIH et sites d'action des antirétroviraux

Source : Référence (37)

ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Sans traitement ARV, le profil de l'infection par le VIH était classiquement décrit en trois phases (Figure 2):

- La phase de primo-infection, qui est associée à une réplication virale massive, avec une déplétion rapide et transitoire des CD4.
- La phase chronique, asymptomatique ou paucisymptomatique, durant plusieurs années et pendant laquelle un déficit immunitaire CD4 s'installe progressivement;
- Le stade SIDA, défini par la survenue d'affections rares et souvent mortelles, principalement de nature infectieuse opportuniste ou tumorale.

Cette classification a perdu de l'intérêt au fur et à mesure qu'on connaissait mieux la maladie. La phase dite "chronique" s'est révélée être une phase active, où la réplication virale avait des conséquences en termes d'activation et d'inflammation, elles mêmes responsables de morbidité, et où la diminution progressive des CD4 exposait à un risque accru de maladies communautaires telles que la tuberculose et les maladies infectieuses invasives, particulièrement fréquentes en Afrique.

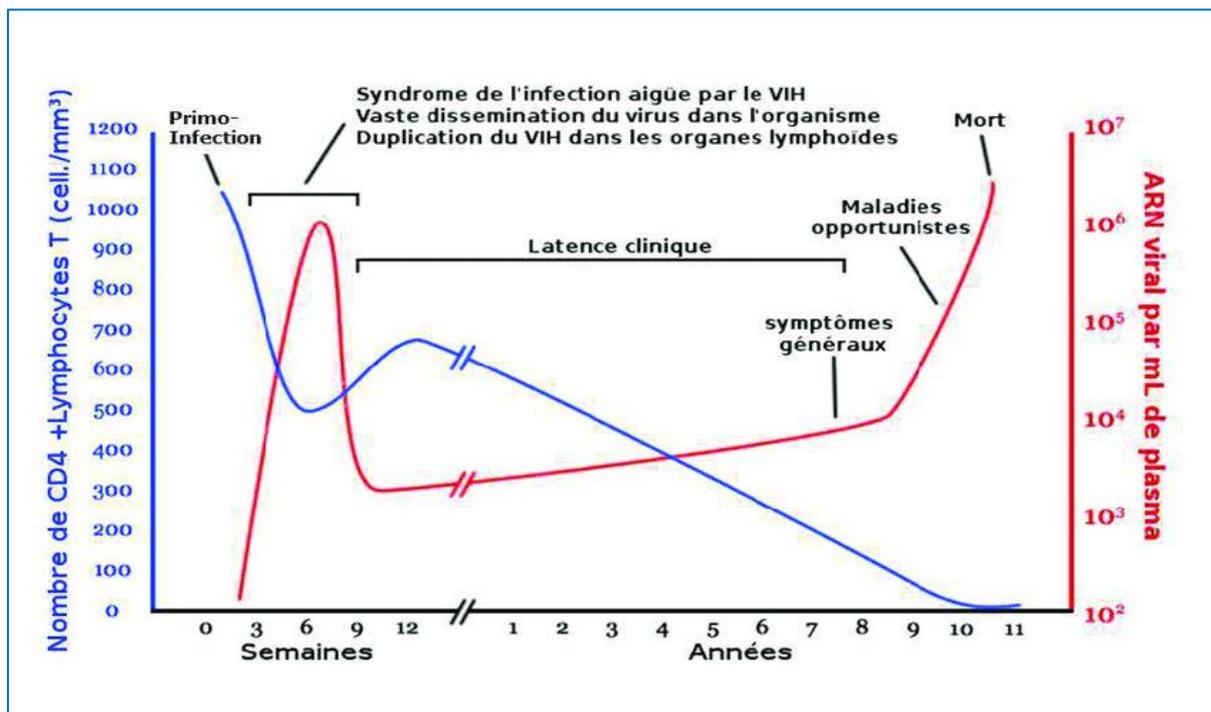


Figure 2 : Représentation classique de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1

Source : Figure Wikimedia common : <https://images.app.goo.gl/cJCHRWxd4fx3NqZw5>

Les traitements antirétroviraux permettent de contrôler la réplication virale, réduire la charge virale circulante du VIH au minimum, permettant ainsi une restauration immunitaire. Ceci diminue le risque de morbidité infectieuse ou inflammatoire liée au VIH et donc la mortalité (40,41). Toutefois, ces traitements ne permettent pas l'éradication du virus, du fait de leur persistance à l'état de latence dans des réservoirs cellulaires ou des sanctuaires tissulaires plus difficilement accessibles (42–44).

1.3 Réservoir du VIH

Le réservoir du VIH se définit par des cellules ou tissus infectés contenant du génome viral inductible et qui sont capables de produire du virus infectieux avec une cinétique de renouvellement plus lente et plus stable (45,46). Au cours du cycle de réplication du VIH, le génome viral (ARN VIH) est transformé en ADN VIH, qui va s'intégrer dans le génome des cellules qu'il infecte, principalement les lymphocytes T CD4+ mémoires. De nombreux autres tissus ou cellules dans l'organisme tel que les ganglions, le tissu lymphoïde, le rein, le système nerveux central, le tractus génital, le sang périphérique contiennent des cellules réservoirs, ou constituent des réservoirs Figure 3. L'établissement du réservoir se fait rapidement au cours de la primo-infection et est impliqué dans la maintenance à long terme du virus dans l'organisme, influençant fortement le cours de la maladie (47,48). Malgré la capacité des ARV à supprimer complètement le virus de l'immunodéficience humaine, l'éradication de celui-ci n'est à l'heure actuelle pas possible du fait de la persistance de virus résiduel dans le génome de la cellule hôte

avant le début du traitement ARV. Les réservoirs du VIH ont une demi-vie de plus de 40 mois, ce qui signifie qu'il faudrait au minimum 60 ans de traitement ARV efficace pour réduire significativement leur taille (49,50). Ces cellules réservoir du VIH peuvent rester quiescents pendant plusieurs années, et échapper à la détection et à l'élimination par les mécanismes immunitaires de l'hôte (42,43,51).

Plusieurs marqueurs sont utilisés pour mesurer cette infection résiduelle. L'identification du meilleur marqueur du réservoir fait l'objet de controverses et il existe un besoin de standardisation pour avoir des résultats comparables (52). La mesure par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative en temps réel (qPCR) de l'ADN viral dans les cellules mononuclées est la méthode la plus utilisée (44,52,53).

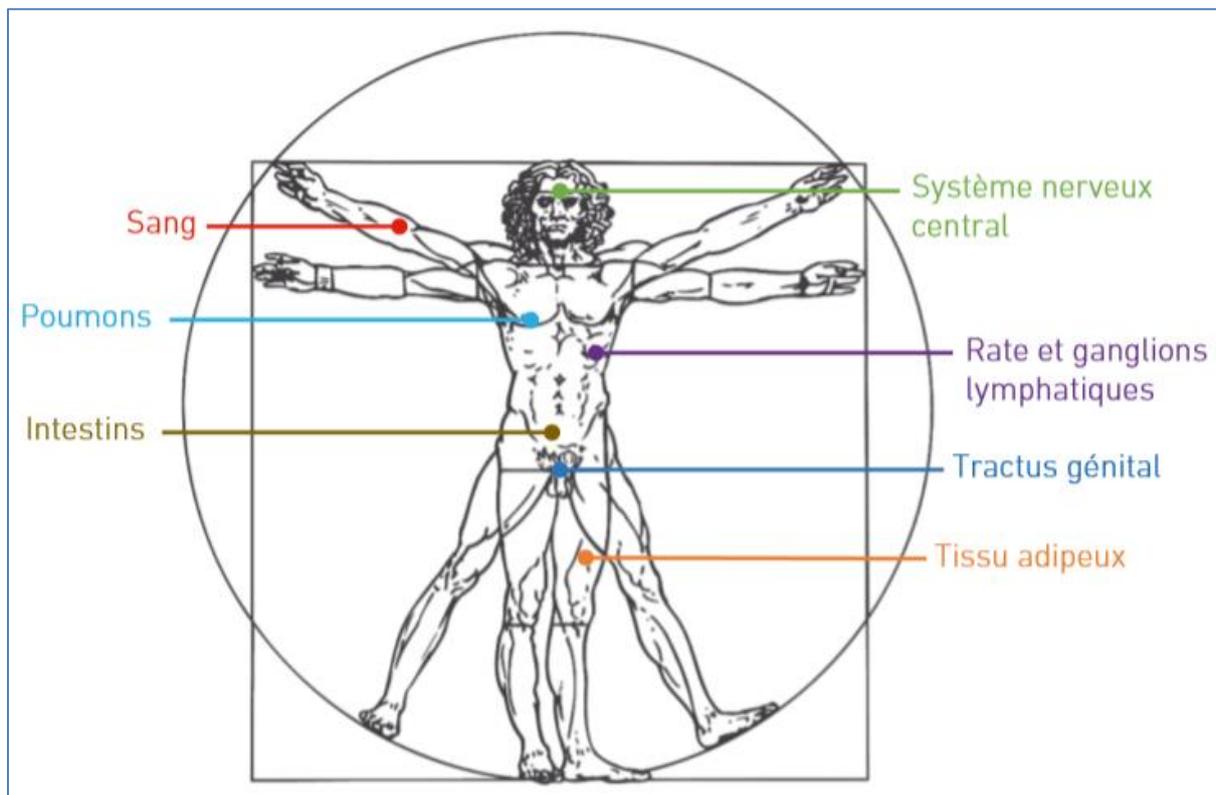


Figure 3 : Réservoirs anatomiques du VIH

Source : Nicolas Chomont, Asier Saez-Cirion, « Réservoir et Rémission du VIH », *VIH, Hépatite virale et santé sexuelle, Les Ulis, EDP Sciences, 2020, 116.3-1181.*

Le réservoir est donc mesuré sous forme d'ADN VIH-1 total qui regroupent les formes intégrées, les formes non intégrées épisomales et les formes non intégrées linéaires.

De ce fait, ce marqueur peut sembler ne pas être parfait car il comprend toutes les formes d'ADN et pourrait surestimer la taille du réservoir. Cependant, le rôle des formes non intégrées défectueuses dans la production de protéines virales a été démontré ; elles entraînent une activation immunitaire, participant ainsi à la pathogénèse et au maintien des réservoirs du VIH

(48,54). De plus, la valeur prédictive du niveau total de l'ADN du VIH sur l'évolution de l'infection indique qu'il est cliniquement pertinent même s'il quantifie toutes les formes d'ADN du VIH, y compris les virus infectieux et défectueux. En effet, il a été démontré dans plusieurs études, l'association entre l'ADN viral total et la survenue de la morbi-mortalité (55–58).

Il s'agit donc d'un marqueur pratique pour surveiller la taille du réservoir chez les patients infectés par le VIH, avec une plus grande précision et une bonne reproductibilité (48,52,54). La quantité d'ADN VIH pourrait être exprimée en proportion des cellules infectées parmi les cellules cibles (par million de lymphocytes T CD4, par exemple) ou en valeur absolue (par millilitre de sang) (44,59). Ces différents types d'expression peuvent rendre la comparaison entre les études parfois difficile, mais conservent la valeur prédictive du risque de progression de la maladie (60).

1.4 Clinique

1.4.1 Primo infection

La reconnaissance d'une primo infection suscite un intérêt dans la prise en charge du VIH depuis qu'il a été suggéré que la mise en route d'un traitement antirétroviral dès ce stade pouvait modifier l'évolution de la maladie. Le diagnostic clinique de l'infection aiguë par le VIH est cependant difficile car les symptômes sont transitoires, sans spécificité et protéiformes, voire absents.

La primo infection est symptomatique dans 50 % des cas et est la conséquence de l'activation et de l'inflammation liée à une sorte de « tempête » de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit des symptômes plus ou moins sévères mais peu spécifiques (36). La présentation clinique la plus classique est celle d'un syndrome mononucléosique. Ils surviennent en moyenne 10 à 15 jours après la contamination (extrêmes 5-30 jours) avec une fièvre qui est présente dans 90% des cas à laquelle peuvent s'associer céphalées, sueurs nocturnes, asthénie, myalgies, éruptions cutanées voire amaigrissement dans les formes sévères (61,62). On parle alors de syndrome rétroviral aigu ou de primo-infection symptomatique (35). Les formes cliniques peuvent varier selon les individus (Tableau 1)(36). La sévérité des symptômes de la primo-infection est un marqueur pronostique de la rapidité d'évolution de l'infection vers le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et est fortement corrélée à la charge virale plasmatique (63,64), au niveau de l'ADN viral dans les PBMC (cellules mononuclées du sang périphérique) et inversement corrélée au nombre de CD4 (65).

Après la primo infection l'intensité de la réaction immunitaire et la multiplication virale s'atténue progressivement et un état d'équilibre immuno-virologique s'installe pour aboutir à la phase biologique et clinique latente.

Tableau 1: Anomalies au cours de la primo infection VIH-1 symptomatique*Source : Référence (36)*

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Eruption maculopapuleuse	55-73
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Polyadénopathie	57
Myalgie, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausée	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (<150.000 plaquettes)	74
Neutropénie ; anémie	35 ; 26
Lymphopénie (<1000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

1.4.2 Phase chronique

La phase chronique survient après la primo-infection et perdure en moyenne plusieurs années. Elle correspond à un équilibre précaire entre la réplication virale et les défenses de l'organisme, dans un contexte d'installation très progressive d'un déficit immunitaire. Les personnes sont alors généralement asymptomatiques ou pauci symptomatiques. Même quand cette phase est cliniquement peu bruyante, elle est biologiquement active avec une perte des lymphocytes CD4 d'en moyenne 50 à 100 cellules/mm³ par an en l'absence de traitement. Les manifestations morbides, quant elles existent, sont souvent mineures (66). Cependant certaines pathologies déjà sévères peuvent survenir avec un déficit immunitaire encore modéré, et c'est particulièrement le cas en Afrique sub-saharienne pour certaines infections bactériennes invasives.

1.4.3 Stade SIDA

L'évolution en l'absence de traitement se fait inéluctablement vers un risque accru de pathologies de plus en plus sévères jusqu'au stade SIDA (67)(Tableau 2).

Le stade sida (Stade C de la classification CDC) (Tableau 2) représente le stade le plus avancé de l'infection par le VIH. Il résulte de l'immunodépression cellulaire, conséquence d'une infection VIH évolutive et non contrôlée depuis de longues années. Dans la cohorte française SEROCO, portant sur 556 patients dont la date présumée de contamination était connue, la

probabilité de progresser vers le stade de SIDA à partir de la date de contamination était de 14% à 5 ans et 34% à 10 ans (68).

Cliniquement, le SIDA se traduit par des manifestations cliniques liées à :

- La réplication virale ayant des atteintes spécifiques (encéphalite) ou générales
- Des infections opportunistes dues à l'immunodépression sévère
- Des pathologies tumorales, pouvant elles mêmes avoir été favorisées par des infections.

Tableau 2: Classification en stades cliniques de l'infection par le VIH, CDC 1993 .

Source : Reference (66)

Stade A	Infection VIH asymptomatique Lymphadénopathie persistante généralisée Primo infection VIH symptomatique
Stade B	Angiomatose bacillaire Candidose oropharyngée Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois Leucoplasie chevelue de la langue Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome Purpura thrombocytopénique idiopathique Listériose Neuropathie périphérique Infections bactériennes invasives ne classant pas au stade C
Stade C (SIDA)	Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire Candidose de l'œsophage Cancer invasif du col Coccidiodomycose disséminée ou extra pulmonaire Cryptococcose extrapulmonaire Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois Infection à CMV autre que foie, rate, ganglions Rétinite à CMV Encéphalopathie due au VIH Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne Histoplasiose disséminée ou extra pulmonaire Isosporidiose intestinale chronique supérieure à un mois Sarcome de Kaposi Lymphome de Burkitt Lymphome immunoblastique Lymphome cérébrale primaire Infection à Mycobacterium tuberculosis, pulmonaire ou extrapulmonaire Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire Pneumonie à pneumocystis carinii Pneumopathie bactérienne récurrente Leuco-encéphalite multifocale progressive Septicémie à salmonelle non typhi récurrente Syndrome cachectique dû au VIH Toxoplasmose cérébrale

1.5 Traitement ARV

1.5.1 Les molécules et les régimes

1.5.1.1 Historique

La zidovudine, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), a été le premier agent antirétroviral à être recommandé pour le traitement de l'infection à VIH à la fin des années 1980 (69,70). D'autres INTI, didanosine, zalcitabine, stavudine et lamivudine ont suivi. Initialement utilisés en monothérapie sans résultats probants, les INTI ont finalement donné des résultats intéressants en bithérapie mais avec un fort risque d'échappement. De plus, la première génération d'INTI posait des problèmes de tolérance (5,71).

L'arsenal thérapeutique s'est ensuite enrichi, et l'efficacité des traitements a pris un tournant spectaculaire avec l'arrivée à la fin des années 1990 de deux autres classes thérapeutiques, inhibiteurs de protéase (IP) et inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Les régimes associant trois ou quatre molécules de classes différentes, connus sous le nom de "thérapie antirétrovirale hautement active" (HAART) (72), ont permis un tournant thérapeutique qui révolutionna la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Depuis le début des années 2000, l'arsenal s'est considérablement enrichi avec de nouvelles molécules dans les classes existantes, et de nouvelles classes (inhibiteurs de l'intégrase, inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs de la fusion). Il existe actuellement 6 classes de médicaments, plus de 20 molécules permettant de varier les combinaisons efficaces et d'avoir des lignes en réserve en cas d'échappement.

1.5.1.2 Recommandations actuelles

Tableau 3 : Régimes d'antirétroviraux recommandés en première ligne chez les adultes

Source : Adapté de « Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV » <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Régime	Posologie	Remarques
2 INTI + INI		
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 cp 1x/j	Un test HLA B57*01 doit être obtenu avant la prescription d'ABC. La dose de DTG est de 100 mg avec la rifampicine (RIF).
TAF/FTC ou TDF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j + DTG 50 mg, 1 cp 1x/j	Une prise de poids importante a été observée chez des patients d'origine africaine dans des essais randomisés combinant le TAF et le DTG.
TAF/FTC/EVG/c ou TDF/FTC/EVG/c	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 cp 1x/j	
TAF/FTC ou TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j + RAL 400 mg, 1-0-1	La dose de RAL est inchangée avec la RIF.

TAF/FTC/BIC TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 cp 1x/j	AF/FTC/BIC TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 cp 1x/j	
2 INTI + INNTI		
TAF/FTC/RPV ou TDF/FTC/RPV	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 cp 1x/j	Seulement si la charge virale VIH < 100 000 copies/mL. PPI contre-indiqué ;
2 INTI + IP/r ou IP/c		
TAF/FTC ou TDF/FTC + DRV/c ou + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j DRV/c 800/150 mg, 1 cp 1x/j ou + DRV 800 mg, 1 cp 1x/j + RTV 100 mg, 1 cp 1x/j	Attention la présence d'un booster (cobicistat ou ritonavir) doit rendre attentifs à des interactions médicamenteuses éventuelles.
Bithérapie		
DTG/3TC	DTG 50 mg/j 3TC 300 mg/j ou DTG50/3TC 300 1 cp/j	Seulement si charge virale VIH initiale < 500 000 copies/mL. Vérifier absence d'hépatite B.

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; INI : inhibiteur de l'intégrase. FTC : emtricitabine ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; TAF : ténofovir alafénamide ; TDF ténofovir disoproxil fumarate ; EVG/c : elvitégravir boosté par du cobicistat ; BIC : bictégravir ; RPV : rilpivirine ; DRV/C : darunavir boosté par du cobicistat ; DRV/r : darunavir boosté par du ritonavir.

La stratégie de première ligne reste celle de l'association de plusieurs molécules de différentes classes. Le traitement de première ligne comprend classiquement 2 INTIs et un 3^{ème} agent d'une classe différente. Ce 3^{ème} agent a évolué au cours du temps : IP boosté par du cobicistat ou le ritonavir, INNTI et plus récemment inhibiteur de l'intégrase (INI)(73). **Tableau 3.**

Depuis 2019, le dolutégravir et l'éfavirenz à faible dose en association avec deux INTIs peuvent être utilisés pour le traitement en première ligne ou seconde ligne, et le darunavir/ritonavir reste le médicament d'ancrage de la troisième ligne (74). L'utilisation de bithérapies associant dolutégravir et lamivudine, pour le traitement initial est également possible sous certaines conditions (75).

A noter dans ces recommandations :

- Concernant le VIH-2, il n'existe à ce jour aucun résultat d'essai randomisé indiquant ni le moment de commencer le traitement, ni les schémas thérapeutiques optimales, toutefois, les données existantes sur le VIH-2 et l'extrapolation des données pour le traitement des patients VIH-1, suggèrent de traiter tout patient infecté par le VIH-2 quel que soit son stade clinique et son taux de CD4 (75).
- Peu de données existent sur les bénéfices du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers". Selon l'OMS, les études START et TEMPRANO ont clairement démontré le bénéfice du

traitement ARV immédiat et différer le traitement ARV pour rechercher la capacité du patient à contrôler spontanément le virus est fortement donc déconseillé. Néanmoins, une incertitude importante demeure quant à la gestion optimale des patients "HIV-1 controllers" identifiés et suivis pendant plusieurs années avec une virémie indétectable en l'absence de traitement ARV. L'OMS recommande fortement la vigilance, conduisant à traiter ces personnes au moindre signe de progression de la maladie (baisse des CD4, développement des complications liées au VIH) (75).

1.5.1.3 Perspectives

Les allègements du traitement ont fait leur entrée dans les stratégies thérapeutiques. Plusieurs bithérapies ont montré une efficacité comparable à la trithérapie classique. L'essai randomisé SWORD 1 et 2 montrait chez des adultes contrôlés sous ARV, l'efficacité et la tolérance à 48 semaines d'une bithérapie Dolutégravir / Rilpivirine comparé à la trithérapie classique (76). Plus récemment, l'essai Gemini qui confirmait chez 1430 patients, l'efficacité équivalente d'une bithérapie dolutégravir/ lamivudine (DTG/3TC) en première ligne chez les patients naïfs d'ARV comparé à une trithérapie dolutégravir/ ténofovir/ emtricitabine (DTG/TDF/FTC) à 48 semaines (77). Des résultats à plus long terme confirmaient durablement cette efficacité à 96 semaines, sans aucune apparition de résistance (IAS 2019). L'essai Tango montrait que la bithérapie dolutégravir / lamivudine (DTG/3TC) était tout aussi efficace en maintenant une charge virale indétectable à 48 semaines en cas de switch (78).

D'autres essais de bithérapie ont également été menés en Afrique Subsaharienne. L'essai Mobidip réalisé dans 3 pays (Cameroun; Sénégal, Burkina Faso), comparait chez des patients en succès de deuxième ligne une monothérapie d'Inhibiteur de Protéase boosté par du Ritonavir (IP/r) à une bithérapie IP/r + 3 TC. La bithérapie de maintenance était associée à un taux de succès à 96 semaines supérieure à la monothérapie pour la prévention de l'échec viral chez les patients infectés par le VIH-1 (79). Un autre essai actuellement en cours (ANRS 12372 Moderato), qui se déroule dans 3 pays (Cameroun; Côte d'Ivoire, Burkina Faso) compare la trithérapie classique à 2 bithérapies de maintenance dolutégravir+3TC et Atazanavir/ritonavir+3TC (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT04022967).

Parallèlement à la réduction du nombre de molécules par prises, d'autres essais évaluaient la réduction du nombre de prise hebdomadaire. En 2019, les résultats de l'essai ANRS Quatuor mené à plus grande échelle, ont permis de montrer une efficacité similaire de la trithérapie prise 4 jours sur 7 comparée à une prise quotidienne en traitement de maintien suite à un succès virologique (80). L'essai est toujours en cours afin d'évaluer le succès virologique à plus long terme. L'essai BREATHER (BREaks in Adolescent and child THERapy using Efavirenz and two nRtis) en Afrique de l'Est et Australe montrait qu'une thérapie à base d'Éfavirenz (5 jours de traitement et 2 jours de repos) était acceptable et non inférieure en termes

de maintien de la suppression virologique (y compris à des charges virales très faibles) chez les enfants, adolescents et de jeunes adultes (81,82).

Toujours dans la continuité de la simplification, plusieurs essais (FLAIR et ATLAS) ont mis en évidence la non-infériorité à 48 semaines d'une bithérapie injectable (carbociclovir + rilpivirine) à longue durée d'action comparé à la trithérapie quotidienne (83–85). L'étude FLAIR a confirmé à la CROI 2020, le maintien de la non-infériorité du traitement injecté mensuellement à 96 semaines comparé au traitement orale quotidien. Le traitement injectable semblait bien toléré, avec quelques réactions brèves, mineures à modéré au site d'injection. En revanche quelques résistances ont été notifiées.

De nouvelles molécules ARV sont actuellement en développement, il s'agit des INTTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (Islatravir), des inhibiteurs d'entrée (UB-421, le Ieronlimab) et plus récemment, un inhibiteur de capsid (Lenacapavir), ayant pour cible la capsid du virus, avec la particularité d'intervenir à deux moments clés du cycle de réplication du VIH (désassemblage, précédant l'entrée dans le noyau de la cellule hôte, puis lors du réassemblage pour créer un nouveau virus mature, prêt à aller infecter d'autres cellules (86,87).

1.5.2 Quand débiter le traitement

La question du meilleur moment pour débiter le traitement ARV a été sans cesse en évolution, suivant l'avancée des connaissances sur les risques de morbidité/mortalité et sur la tolérance des antirétroviraux. Dans les années 2000, l'OMS recommandait un début de traitement antirétroviral au seuil de 200 CD4/mm³ pour les patients asymptomatiques, dans le but de limiter la toxicité médicamenteuse cardiovasculaire, cérébro-vasculaire, métabolique et rénale (88). Le seuil de CD4 pour la mise en route du traitement a été relevé à moins de 350/mm³ entre 2006 et 2009, puis moins de 500 /mm³ entre 2009 et 2013 (89). Depuis 2015, toutes les instances mondiales recommandent le traitement chez toutes les personnes infectées par le VIH-1 indépendamment des CD4, dans les 7 jours suivant le diagnostic (incluant le même jour) en l'absence de tout symptôme faisant suspecter une infection opportuniste (75) [Figure 4](#). Cette recommandation est fortement basée sur les résultats de deux essais cliniques randomisés Temprano ANRS 12136 et START (11,12).

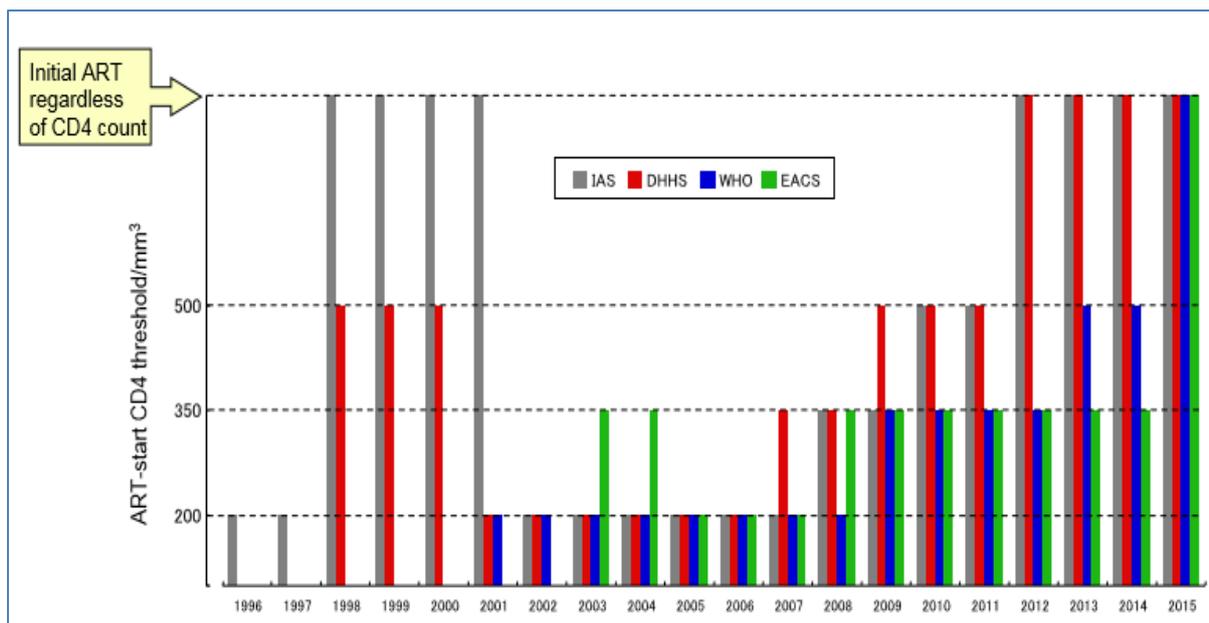


Figure 4 : Évolution des "critères CD4" pour initier un traitement ARV chez l'adulte

ART : Thérapie antirétrovirale, DHHS : U.S. Department of Health and Human Services, EACS : European AIDS Clinical Society, IAS : International AIDS Society, WHO : World Health Organization.

Source : Reference (89)

Toutefois, savoir à quel point la personne est prête à commencer le traitement est fondamental pour lui permettre d'exprimer ses préférences et ne pas se sentir poussée à commencer le traitement ARV de façon immédiate. Le succès du traitement ARV requiert que la personne soit prête à le commencer et à adhérer au traitement sur le long terme. Enfin, quel que soit le régime antirétroviral initié, il est recommandé de surveiller la réponse au traitement par des mesures répétées de la charge virale (au moins une fois par an) et des CD4 (de façon semestrielle), afin de documenter la réponse immunologique et virologique et de détecter précocement l'apparition de résistances aux ARVs.

1.5.3 Impact sur les réservoirs

Les traitements antirétroviraux qui sont utilisés actuellement inhibent efficacement la réplication du VIH et permettent d'atteindre des niveaux de charge virale « indétectables » chez la majorité des personnes qui y ont accès. Toutefois, elles ne peuvent atteindre un réservoir déjà constitué rendant l'élimination du virus quasi impossible.

Les réservoirs abritent des provirus du VIH-1 totalement inactifs sur le plan de la transcription, mais capables de se répliquer à bas bruit, même chez les personnes sous traitement ARV malgré une charge virale indétectable (90,91). Cette réplication résiduelle, est confirmée par la mesure d'une virémie faible, à l'aide de techniques ultrasensibles, chez la quasi-totalité des personnes sous traitement ARV. En outre, les lymphocytes T CD4 mémoires infectés latents de longue durée de vie, sont particulièrement efficaces pour échapper à la surveillance immunitaire.

Cependant, les ARV pourraient avoir un impact sur le réservoir et interrompre la poursuite de sa constitution. Plusieurs études ayant évalué l'impact des antirétroviraux sur la taille du réservoir chez des adultes traités ont montré une décroissance de l'ADN VIH sanguin. Cette baisse était variable selon le stade de début des ARVs et comparable à des niveaux retrouvés chez les patients HIV Controllers (92,93). En effet, lorsque le traitement est débuté à la primo-infection, la décroissance évolue de $3,5 \log_{10}$ copies/ 10^6 lymphocytes T CD4 en moyenne à $1,84 \log_{10}$ à 6 mois de traitement et à $1,27 \log_{10}$ à 24 mois (92,94). En revanche, l'ADN VIH-1 sous traitement initié en phase chronique suit trois phases: une première phase avec une baisse de $0,48 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC en moyenne pendant la première année, une seconde phase avec une pente de $0,18 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC par an pendant les deuxième et troisième années, puis une troisième phase durant laquelle l'ADN VIH-1 reste stable (95).

L'émergence des inhibiteurs de l'intégrase laissait entrevoir qu'une intensification du traitement standard par le raltégravir ou la multiplication des ARV (pentathérapie), serait prometteuse pour diminuer la virémie résiduelle, ce qui devrait se traduire par une diminution de la taille du réservoir (96). À cet effet, une étude randomisée en double aveugle, qui évaluait l'impact de l'intensification du raltégravir sur le réservoir viral dans le sang et les tissus gastro-intestinaux chez des personnes en succès virologique à long terme n'a montré aucune réduction supplémentaire de la taille du réservoir (97). D'autres études d'intensification, ont montré des résultats controversés avec dans leur immense majorité, peu d'effet sur la virémie résiduelle (98,99). Cela pourrait s'expliquer par le fait que, les molécules d'intensification à l'instar du traitement classique ont une capacité limitée à pénétrer dans des sanctuaires anatomiques (100). De nombreuses études ont montré que la diffusion des traitements ARV était limitée dans les ganglions lymphatiques, le système nerveux central, et les testicules, autant de sites anatomiques dans lesquels le virus est présent chez les personnes sous traitement.

De nombreuses méthodes d'immunothérapies sont actuellement en cours de développement avec pour cible le réservoir du VIH. Elles visent à la fois à une réactivation des virus latents et une stimulation du système immunitaire du patient dans le but de détruire ceux-ci (101).

1.5.4 Résistance

L'extension mondiale des ARV a permis de réduire considérablement la mortalité et l'incidence du VIH. Toutefois, le maintien d'une stricte observance à long terme chez les patients asymptomatiques, la limitation des choix des ARV et la difficulté d'accès au monitoring virologique du traitement ARV, constituent des défis pouvant conduire à la sélection de mutations de résistance, et apparaît comme une menace pour l'élimination du SIDA en tant que problème de santé publique d'ici 2030 (13).

Selon le rapport 2019 de l'OMS sur la résistance des ARV dans les pays à ressources faibles ou modérées, plus d'un adulte sur dix et un enfant sur deux nouvellement diagnostiqués étaient

déjà résistants à l'éfavirenz ou à la névirapine (ARV de première intention les plus couramment utilisés) (102). Ces taux de résistance pré-thérapeutique sont en constante augmentation ces dernières années et varient selon les régions. En effet, la résistance pré-thérapeutique aux INNTI varie de 17 % en Afrique de l'Ouest et Centrale à 23 % en Afrique du Sud (103). Une étude récente réalisée dans cinq pays d'Afrique de l'Ouest a montré de hautes prévalences de résistance pré-thérapeutique, affectant essentiellement les INNTI (104) [Figure 5](#). Devant l'ampleur de l'émergence de résistance pré-traitement aux ARV, l'OMS a recommandé en 2017, l'utilisation urgente de régime alternatif de première ligne ne contenant pas d'INNTI dans les pays où la prévalence de la pharmacorésistance du VIH à l'éfavirenz ou à la névirapine avant traitement est $\geq 10\%$. L'un des médicaments alternatifs de première ligne à utiliser dans ces pays était le dolutegravir (DTG), un inhibiteur de l'intégrase, en combinaison avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Cependant, peu de pays ont adopté cette recommandation et continuent d'utiliser l'Efavirenz en traitement de première ligne (102).

En outre, la rupture des stocks d'ARV et la rétention dans les soins en Afrique subsaharienne, constituent des facteurs de risques d'apparition de résistance. Selon le rapport 2019 de l'OMS, comprenant 44 pays cibles, 41% ont déclaré une rupture de stock d'ARV dans l'année, et 72 % ont déclaré n'avoir pas atteint l'objectif d'avoir un taux de rétention dans les soins supérieurs à 85 %, douze mois après l'initiation des ARV.

Autant de difficultés qui exigent aux états de mener des actions concertées et collectives afin de prévenir efficacement la résistance et garantir un traitement efficace pour toutes les personnes vivant avec le VIH. Ces actions sont inscrites dans le plan mondial quinquennal (2017-2021) de l'OMS sur la pharmaco résistance du VIH et s'articulent autour de cinq objectifs stratégiques (105) :

- Mettre en œuvre des interventions à fort impact pour prévenir et répondre à la résistance
- Monitorer et surveiller la pharmaco résistance
- Encourager la recherche
- Promouvoir la charge virale en routine et renforcer les capacités de laboratoire
- Gouvernance et financement durables

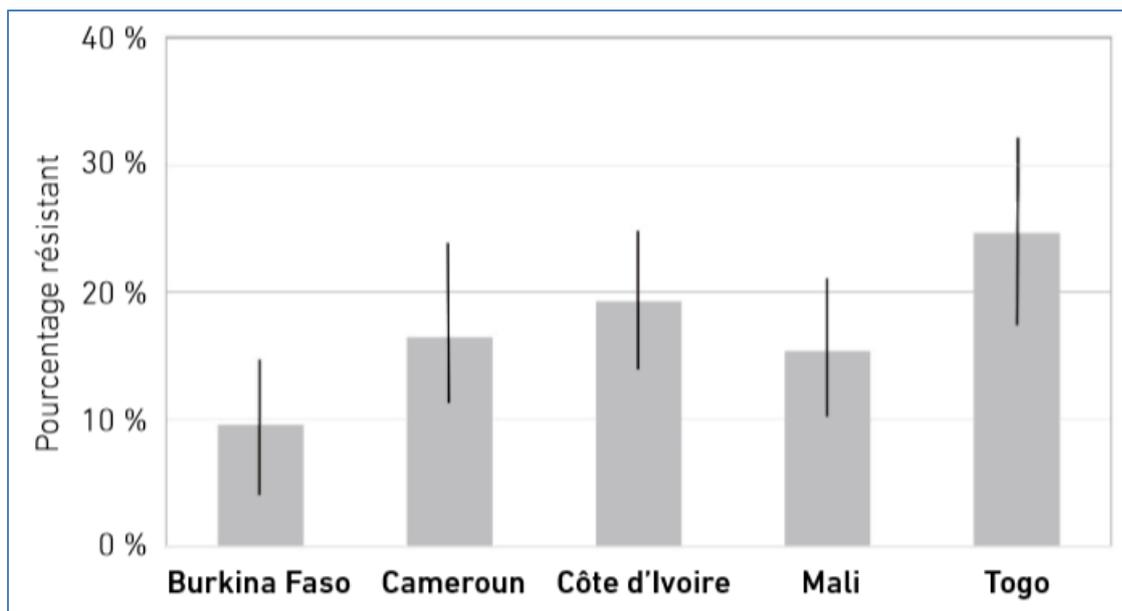


Figure 5 : Prévalence de la résistance aux ARV dans 5 pays d’Afrique de l’Ouest

2 Cadre de réalisation de la thèse

2.1 L’essai Temprano

Notre travail de thèse a été réalisé à partir des données de l’essai Temprano ANRS 12136 et de l’étude ancillaire Temprano résistance ANRS 12253. Nous en rappelons ici les méthodes et les principaux résultats.

2.1.1 Méthodes

Temprano était un essai randomisé multicentrique, de supériorité, en plan factoriel 2*2, sans insu sur le traitement.

L’essai s’est déroulé à Abidjan, en Côte d’Ivoire, dans 9 centres de suivi clinique de personnes vivant avec le VIH, allant du CHU aux centres communautaires de soins primaires. Cinq de ces centres avaient antérieurement déjà participé à un ou plusieurs essais cliniques et donc avaient une expérience en recherche clinique. Pour les 4 autres, il s’agissait de leur première expérience de recherche.

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.

Les critères d’inclusion dans l’essai étaient : être âgé de 18 ans et plus ; être infecté par le VIH-1 ou VIH1+2; ne pas avoir de critère OMS de début du traitement ARV ; avoir un chiffre de CD4 <800/mm³ (note 1) ; et avoir signé 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) ; multi thérapie ARV débutée auparavant ; insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère connues.

Les personnes incluses dans Temprano étaient affectées par tirage au sort dans un des quatre bras suivants :

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

¹ Le critère du chiffre de CD4 a évolué au cours du temps au fur et à mesure des adaptations des recommandations OMS :

- Version initiale : CD4 entre 250 et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 ou CD4 entre 350 et 500/mm³ et stade clinique OMS 1,2,3
- Amendement N°1 : CD4 entre 250 et 350/mm³ et stade clinique OMS 1 ou CD4 entre 350 et 600/mm³ et stade clinique OMS 1,2,3
- Amendement N°2 : CD4 entre 400 et 800/mm³ et stade clinique OMS 1 ou 2

² Les personnes ayant été randomisées dans les bras 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 radiographie 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.

- Début d'un traitement ARV le jour de la randomisation (M0) sans attendre la présence des critères OMS.
- Isoniazide 300 mg : 1 comprimé par jour le matin à jeun débuté un mois après la randomisation (M1)^(note 2) et poursuivi pendant 6 mois;

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 4 ^(note 3)

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 invasives non classant au stade SIDA.

2.1.2 Résultats principaux

Les résultats de l'essai ont fait l'objet d'une présentation orale à la CROI 2015 et d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*. En Mai 2015, ils ont conduit le groupe de révision des recommandations OMS à recommander la prescription du traitement antirétroviral à toute personne infectée par le VIH quel que soit son chiffre de CD4. Il s'agit d'un tournant majeur et définitif dans les recommandations internationales tant elles ressemblaient au « mouvement d'un pendule » (106).

³ (***) 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. 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

En résumé, 2076 patients ont été recrutés entre mars 2008 et juillet 2012, et randomisés dans un des quatre groupes de traitement suivant : (i) groupe 1, (traitement ARV différé), dans lequel les ARVs sont prescrits lorsque les critères OMS sont atteints (n=518) ; (ii) groupe 2, (traitement ARV différé plus isoniazide (INH) en prophylaxie pendant 6 mois (n=517) ; (iii) groupe 3, (traitement ARV précoces) dans lequel le traitement ARV est prescrit immédiatement dès la randomisation (n=520), (iv) groupe 4, (traitement ARV précoces plus isoniazide (INH) en prophylaxie pendant 6 mois (n=521). Au terme de l'essai, 2056 patients ont été inclus dans l'analyse finale car 20 en ont été exclus pour les raisons suivantes (VIH-2 = 15, sérologie VIH négatif = 4, patient avec antécédent d'ARV =1).

La durée totale du suivi des patients était de 4757 personnes-années dont 2382 personnes-années pour les patients randomisés dans les groupes tardifs et 2375 personnes-années pour ceux des groupes précoces. 86% des visites attendues ont été réalisées à 30 mois.

Au terme du suivi de 30 mois, 47 décès (2%) ont été enregistrés et 58 patients (3%) ont été considérés comme perdus de vue. Il n'y a pas de différence statistiquement significative selon le groupe de randomisation. La probabilité de débiter les ARVs à 30 mois était de 63% dans les groupes tardifs, cette probabilité baissait à 41% lorsque les CD4 étaient supérieurs à 500/mm³.

927 (90%) des 1030 patients du groupe « prophylaxie à l'INH », ont effectivement reçu l'INH et 94% d'entre eux ont bien complété les 6 mois de prophylaxie sans interruption.

204 évènements morbides sévères répondant au critère de jugement principal sont survenus chez 175 participants. Ces évènements morbides étaient principalement la tuberculose (42%), les maladies bactériennes invasives (27%), le décès quel qu'en soit la cause (23%), les cancers classant ou non SIDA (4%) et d'autres pathologies classant SIDA (3%). Le taux d'incidence de ces évènements était de 3,8 pour 100 patients-années (IC95% 3,3-4,4) et la probabilité de survenue du premier évènement morbide sévère était de, (groupe traitement différé :11,4% ; groupe traitement précoce : 6,6% ; groupe sans INH : 10,7% et groupe avec INH 7,2%).

La moyenne des CD4 à la survenue du 1er évènement morbide était de 414 ±162/mm³ chez les patients des groupes différés et de 547±239/mm³ chez ceux des groupes précoces.

Les principaux résultats ont montré que le traitement ARV précoce et la prophylaxie par isoniazide réduisaient significativement et de façon indépendante le risque de morbidité sévère de respectivement 44% (RR : 0,56, IC95% : 0,41-0,76) et 35% (RR : 0,65, IC95% : 0,48-0,88). Ces résultats étaient robustes au cours de plusieurs analyses de sensibilité (ajustement et stratification sur les CD4 à l'inclusion, censure du suivi à la 1ère mesure de CD4 en dessous de 350/mm³, analyses per-protocole, « données manquantes = échec », exclusion des patients inclus avant 2009...) dans les différentes strates de chiffre de CD4 initial, y compris la strate des personnes qui avaient plus de 500 CD4/mm³.

2.1.3 Suivi prolongé

Le premier participant de l'essai Temprano a terminé le suivi de 30 mois en septembre 2010. À partir de cette date, chaque participant était invité à participer à un suivi prolongé « phase post essai » jusqu'en janvier 2015 (date à laquelle le dernier patient inclus dans l'essai atteint 30 mois de suivi) (107).

Dans ce suivi prolongé, qui se faisait selon les mêmes procédures que l'essai Temprano lui-même, le critère de jugement principal était la mortalité.

2.2 Implication personnelle

2.2.1 Role dans l'essai Temprano

Dans l'essai Temprano et dans l'étude ancillaire, j'ai occupé la fonction de moniteur d'essai clinique. A ce titre, mes tâches ont consisté à superviser les équipes de monitoring (Attachés de Recherche Clinique, Techniciens d'étude Clinique), à veiller au suivi des procédures de l'étude par les différents acteurs des centres selon le protocole et les bonnes pratiques cliniques, à surveiller la qualité des données recueillies et le bon déroulement de l'essai. Mes tâches consistaient également à répondre à des questions de prise en charge clinique (investigations, orientation diagnostique, et choix thérapeutiques).

Après les résultats de l'essai qui ont contribué à la recommandation du traitement universel, nous avons estimé que la question des traitements antirétroviraux précoces n'a pas été définitivement réglée et qu'il fallait maintenant aller plus loin dans la personnalisation de la prise en charge. C'est dans cette démarche que mon projet de thèse a été conçu, avec pour but de mieux mettre en perspective les acquis antérieurs et à rendre leur application plus facile sur le plan individuel.

Mon doctorat financé par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) a été conduit au sein de l'équipe « Maladies infectieuses dans les pays à ressources limitées » du centre de recherche Inserm U1219 de l'Université de Bordeaux sous la direction du Dr Raoul Moh (coordonnateur de l'essai Temprano ANRS 12136) et du programme Pac-ci (site ANRS de Côte d'Ivoire). Mes travaux de thèse ont consisté à analyser les données de la base « Temprano + phase post essai » qui est à notre connaissance la base de données la plus complète et la plus puissante actuellement existante sur le sujet du pronostic chez des personnes VIH+ en stade précoce. Cette base nous a également permis d'identifier et de décrire un groupe de personnes infectées par le VIH qui contrôlent de façon spontanée la réplication virale en l'absence de traitement. Enfin elle nous a permis de comparer les résistances virales à moyen terme et à un stade de début de traitement antirétroviral chez des adultes infectés par le VIH-1 en Afrique de l'Ouest.

2.2.2 Insertion dans l'équipe recherche

Mon équipe d'accueil française IDLIC (Infectious Diseases in Lower Income Countries) du centre Inserm 1219 de l'Université de Bordeaux travaille depuis plus de 25 ans en lien étroit avec l'équipe ivoirienne à laquelle j'appartiens, dans le cadre du site ANRS de Côte d'Ivoire (Programme PAC-CI).

Au fil des années, le montage institutionnel de cette collaboration a évolué : ce qui était initialement une équipe binationale est devenu un Laboratoire International Associé (LIA) qui réunit une équipe française (centre Inserm 1219) et une équipe ivoirienne (Programme PAC-CI) ; les deux équipes ayant une tutelle académique dans leur pays respectif. Ce partenariat LIA a pour objectifs de mener des recherches utiles à la population mais aussi de former des jeunes chercheurs pour qu'ils deviennent les futurs cadres de recherche de leur équipe et de leur pays. Mon projet de thèse s'inscrit dans ce cadre, avec l'objectif après la soutenance de candidater à un poste de chercheur statutaire de la fonction publique ivoirienne et de devenir ainsi chercheur senior dans l'équipe PAC-CI qui bientôt fusionnera avec le 1^{er} centre ivoirien de recherche sur les maladies infectieuses et les pathologies associées (CERMIPA) dont la création par l'état ivoirien est imminente. L'équipe PAC-CI et le centre Inserm 1219 mènent des recherches ensemble sur le VIH depuis plusieurs années. La précocité de la prise en charge est depuis plus de 15 ans un des thèmes de recherche commun à ces deux équipes. Ceci s'est notamment illustré par les essais Cotrimo-CI ANRS 059 (prophylaxie précoce des infections opportunistes par le cotrimoxazole) et Temprano ANRS 12136 (traitement antirétroviral précoce), dont les résultats ont tous les deux influencé les recommandations OMS pour pousser vers plus de précocité dans le début de la prise en charge. Dans les deux cas, le raisonnement qui poussait à traiter plus tôt était basé sur deux constats : (i) l'histoire naturelle universelle de la maladie à VIH (effet délétère de la réplication virale), et (ii) histoire naturelle spécifique de la maladie en Afrique, avec notamment une forte incidence de tuberculose et de maladies bactériennes, qui peuvent survenir tôt dans la maladie.

Après avoir contribué à répondre à la question "quand commencer le traitement ARV" et contribuer à la recommandation de traitement universel, ma thèse s'intéresse maintenant aux spécificités structurelles et individuelles de la mise en œuvre de ces recommandations, correspondant à la suite logique des recherches de l'équipe. Cette thèse n'a pas pour vocation à remettre en question les acquis antérieurs de nos recherches, mais cherche au contraire à mieux les mettre en perspective et à rendre leur application plus facile sur le plan individuel.

2.2.3 Autres activités au cours de la thèse

Etant à Abidjan, durant la première année de thèse, j'ai poursuivi la coordination pour la Côte d'Ivoire d'un essai international multicentrique REFLATE TB2 jusqu'à terme et participer à la valorisation des résultats. J'ai également contribué avec les membres de l'équipe à la formation

de 19 ONG et 50 acteurs communautaires du réseau ALLIANCE repartis sur l'ensemble du territoire ivoirien à la documentation et la rédaction médicale scientifique.

Au cours des 2 dernières années de thèse, j'ai participé à l'encadrement des étudiants inscrits au DU Méthodes et Pratiques en Epidémiologie, et au Master 2 Santé internationale de l'Université de Bordeaux. J'ai également pris part à plusieurs formations et / ou conférence en lien avec ma thématique de recherche dont la : 1) International AIDS Society « Towards an HIV CURE » workshop en Afrique du sud, 2) Bordeaux Summer Schools, Africa 2030 : multidisciplinary research approaches to challenges in health, demograp"HIV-1 controllers" , economics, and policies, 3) les 9e et 10e Conférences Internationales Francophones sur le VIH et les Hépatites (AFRAVIH 2018 et 2020), 4) la 20e International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA 2019). J'ai en outre participé à d'autres formations organisées par l'école doctorale sur des thématiques diverses et variées (Ethique de la recherche, analyses statistiques, virologie de l'infection à VIH, anglais scientifique, réussir son intégration en entreprise, du doctorat vers l'emploi...) totalisant ainsi 110 heures de formation.

3 Le traitement universel précoce en Afrique sub-Saharienne

3.1 Traitement universel précoce et risques de résistance

3.1.1 Contexte

Le traitement ARV précoce a démontré son efficacité tant sur un plan collectif qu'individuel par la réduction de la transmission du VIH et de la morbi-mortalité ; la recommandation en 2015 du « Test and Treat », a entraîné une augmentation du nombre de personnes sous ARV. Cependant, pour certains, le traitement très précoce chez des personnes asymptomatiques en absence d'éducation thérapeutique et d'appropriation individuelle, pourrait exposer à une moins bonne observance, et donc favoriser l'émergence de résistances.

Afin d'étudier cet aspect, nous avons mené une étude nichée dans l'essai Temprano dont l'objectif était de comparer la proportion de résistances du VIH aux antirétroviraux accumulées à 30 mois du traitement chez les personnes ayant débuté le traitement ARV immédiatement et celles ayant différé le début du traitement.

3.1.2 Article 1 : Résistances virales liées au début tardif

**Ce chapitre contient l'article «Virologic failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation»
Soumis à la revue *Antimicrob Agents Chemother***

Virologic failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation.

Authors

Delphine Gabillard* ^{a,b}, Jean Baptiste N'takpe* ^{a,b}, Marie-Laure Chaix* ^c, Gérard M. Kouame ^{a,b}, Raoul Moh ^{b,d}, Thomas-d'Aquin Toni ^{b,e}, Jérôme Le Carrou ^{a,b}, Sophie Karcher ^{a,b}, Anani Badje ^b, Arlette Emieme ^b, Hervé Ménan ^b, Christine Danel† ^{a,b}, Xavier Anglaret† ^{a,b}, Serge P. Eholié† ^{b,d,e}, for the Temprano ANRS 12136 study group.

* Delphine Gabillard and Jean Baptiste N'takpe contributed equally

† Christine Danel, Xavier Anglaret and Serge Eholie Contributed equally

Authors' Affiliations

^a INSERM U1219, University of Bordeaux, IRD, Bordeaux, France

^b Programme PACCI, ANRS Research Center, Abidjan, Côte d'Ivoire

^c INSERM U941, Université de Paris, Laboratoire de Virologie, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

^d Département de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

^e CeDReS, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Abstract

Background

Asymptomatic HIV-infected people who start antiretroviral treatment (ART) early may feel less motivated and neglect compliance. This might promote the emergence of resistance.

Methods

In the Temprano trial, ART-naïve HIV-infected adults with high CD4 counts were randomly assigned to start ART immediately (immediate group) or defer ART until the WHO criteria were met (deferred group). All participants were monitored for 30 months. Those in the deferred group who started ART were monitored for longer, until they had completed 30 months on ART. We compared the rate of virological failure and drug resistance between the immediate and deferred groups 30 months after ART initiation.

Results

Of the 2056 participants in Temprano, 1033 were assigned to start ART immediately and 1023 to defer ART. Of the latter, 488 started ART during trial follow-up. Patients in the deferred group who started ART had a lower median CD4 count (280 vs. 465/mm³) and a higher median plasma HIV-1 RNA (5.1 vs. 4.7 log₁₀ copies/ml) at baseline. During follow-up, participants in both groups had similar antiretroviral drug exposure. 30 months after ART initiation, patients in the deferred group had a higher rate of virological failure (35.3% vs. 29.9%, p=0.04) and a lower genotypic susceptibility score (p=0.04).

Conclusions

Starting ART early decreases the risk of virological failure and drug resistance in the medium term. This benefit is of particular importance in countries where access to viral load monitoring and the number of ARV drug lines is limited.

Keywords

Sub-Saharan Africa; antiretroviral treatment; drug resistance; treatment success

Introduction

Antiretroviral therapy (ART) controls the viral replication of HIV-1 and enables immune restoration (94,108), which itself reduces the risk of morbidity and mortality (10,11,109,110). Before 2015, starting ART was recommended for people whose CD4 count fell below a certain threshold. Since 2015, the WHO recommends that anyone infected with HIV should receive ART treatment, regardless of their CD4 level. This paradigm shift has increased the number of people on ART worldwide (111). It has also increased the number and proportion of HIV-infected people who start ART with high CD4 counts without having experienced any HIV symptoms.

It has been suggested that asymptomatic people who are recommended to start daily treatment with a lifelong perspective may feel less motivated and neglect compliance, which may promote the emergence of resistance (112–114). This is a sensitive issue in countries with limited resources where first-line treatments are still largely based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, the genetic barrier of which is weak, where access to a viral load measurement is still limited, and where the number of lines of treatment in reserve in case of failure is still low, compared to wealthier countries (115–118).

Between 2007 and 2015 we carried out the Temprano trial in Côte d'Ivoire, to study the benefits of starting ART immediately in patients with high CD4 counts, compared to deferring ART until the WHO starting criteria were met. Here we present the rate of virological failure 30 months after the start of ART in patients who started ART immediately and in those who deferred ART initiation.

Methods

Temprano trial

Temprano was a 2x2 factorial randomized controlled trial. The design and results of the trial have been previously reported (119). In summary: the main inclusion criteria were HIV-1 infection, age ≥ 18 years and no criteria for starting ART with reference to the most recent WHO guidelines. Participants were randomized into one of four arms: arm-1 (deferred-ART), where ART was deferred until the WHO criteria for starting ART were met; arm-2 (deferred-ART+ Isoniazid Preventive Therapy [IPT]), where ART was deferred and a 6-month IPT was prescribed; arm-3 (immediate-ART), where ART was

started immediately; arm-4 (immediate-ART+IPT), where ART was started immediately and a 6-month IPT was prescribed.

After randomization, all participants had a series of semestrial blood tests, including CD4 count and plasma HIV-1 RNA. Plasma and whole blood samples were also frozen at -80°C. All participants were monitored for 30 months. The primary endpoint was severe morbidity, defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies and non-AIDS-invasive bacterial diseases. The main results of the Temprano trial at 30 months were that early ART and IPT both significantly reduced severe morbidity (119).

The last enrolment in the Temprano trial was July 19, 2012. All those randomized to the deferred ART strategy who had started ART before this date were then offered an extension to their participation beyond the 30 months' follow-up planned in the trial, until they had completed 30 months on ART. This prolonged follow-up was carried out following the same procedures as those applied during the Temprano trial.

Laboratory

Plasma HIV-1 RNA (Generic HIV Viral Load, Biocentric; threshold of detectability 100 copies per milliliter [ml])(120) and CD4 percentage and absolute count (True Count® technique on FACScan®, Becton Dickinson) were measured every six months. Genotypic resistance tests were performed 30 months after ART initiation for all participants with a plasma HIV-1 RNA >100 copies/ml at Month 30. The sequencing procedure and resistance interpretation used the ANRS 2018 algorithm (www.hivfrenchresistance.org). A genotypic susceptibility score was calculated by translating the interpretations of “susceptible”, “intermediate resistance”, and “resistance” into scores of 1, 0 · 5, and 0, respectively. The genotypic susceptibility score was the sum of the individual scores for each of the drugs in the ART regimen that the patient was on at the time the plasma sample was collected. Ritonavir was not included in the score as a single drug.

Trial drugs and adherence

The first-line ART regimen consisted of tenofovir/emtricitabine (300mg+200mg *oad*; Truvada®, Gilead Sciences, *Inc.*) plus efavirenz (600mg *oad*; Stocrin®, Merck Sharp & Dohme *Corp.*) Patients with a contraindication to efavirenz (HIV-1+2-dually infected patients, women who did not use effective contraception or had a history of nevirapine

monotherapy for pMTCT) received tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/ritonavir (100mg/400mg *tad*) or tenofovir/emtricitabine plus zidovudine (300mg *tad*). The latter regimen was abandoned in December 2008 due to increased upper digestive side effects (121). The medication possession ratio was defined as the number of daily doses of antiretroviral drugs dispensed by the pharmacy to each patient between ART initiation and month 30, divided by the patient's total follow-up time in days between inclusion and month 30 (122,123). Patients were asked to self-report if they missed at least one pill intake in the previous 4 days at each visit.

Statistics

For this analysis, the starting point (baseline) is the date of ART initiation. For participants randomized to the early ART strategy, this corresponds to the date of their enrolment in the Temprano trial. For participants randomized to the deferred ART strategy, this corresponds to the date they started ART while being monitored in the Temprano trial because they reached the WHO criteria for starting ART. The end of follow-up is 30 months after ART initiation (Month 30) for both groups. For participants randomized to the immediate ART strategy, this corresponds to 30 months after randomization. For participants randomized to the Deferred ART strategy, this corresponds to 30 months after they started ART.

The percentage of patients with treatment failure at month 30 was calculated in each group. The denominator was the total number of patients in the group. Patients who had a detectable viral load value at month 30, those who died or were lost to follow-up before month 30, and those who had a missing viral load value at month 30, were considered as treatment failures.

Chi², Fisher Exact and Kruskal-Wallis tests were used to compare baseline characteristics and month 30 outcomes between the groups.

The analyses were conducted using SAS® version 9.4.

Funding, registration and ethics

The Temprano protocol, including the extended follow-up time for patients in the deferred group, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. It was registered at Clinical Trials.gov (NCT00495651). Written informed consent was obtained from all participants in the study. The sponsor (Agence

nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) had no role in the conduct of the study or interpretation of the data.

Results

Between March 2008 and July 2012, 2,056 participants were enrolled in the Temprano Trial, of whom 1033 were randomized to the Immediate ART and 1023 to the deferred ART strategy. Of the latter, 488 started ART before 19 July 2012, of whom 46 (immediate ART, n=31; deferred ART, n=15) were excluded from the analysis because they had an undetectable viral load at the baseline. The remaining 1475 participants (immediate ART, n=1002; deferred ART, n=473) were included in the analysis (**Fig. 1**).

Participants in immediate and deferred ART were of similar sex, gender and BMI. Participants in deferred ART had a higher CD4 count and lower plasma HIV-1 RNA at the baseline compared to the immediate ART group. Both groups received similar first-line ART regimens. The median time on ART was 29.9 months for both groups. During follow-up, 620 patients (61.9%) in the immediate ART group had a medication possession ratio above 95%, compared to 286 (60.5%) in the deferred ART group (**Table 1**).

The percentage of participants self-reporting having missed at least one dose in the last four days preceding each semestrial visit is shown in **Fig. 2A**. The proportion of patients with detectable viral load at each semestrial time point was consistently lower in immediate ART than deferred ART (**Fig. 2B**). At month 30, 29.9% of patients were considered as treatment failures in early ART compared to 35.3% in deferred ART ($p=0.04$), with the following figures for each failure component in immediate ART *versus* deferred ART: death, 2.0% vs. 4.2%; loss to follow-up 2.9% vs. 3.0%; missing viral load 11.1% vs. 13.5%; detectable viral load 14.0% vs. 14.6% (**Table 1**).

Of the patients with a detectable viral load and successful amplification at month 30, 46 (46.5%) had at least one resistance in immediate ART compared to 29 (59.2%) in deferred ART. The most frequent resistances were to nevirapine or efavirenz, emtricitabine, abacavir and saquinavir. 64 patients (69.6%) in the early ART group had a GSS=3 compared to 29 (59.2%) in the deferred ART group ($p=0.04$) (**Table 2**).

The median gain in CD4 count between baseline and month 30 was +246/mm³ (95%CI +87 to +413) in Immediate ART and +303/mm³ (95%CI [165; 448]) in deferred ART (**Table 1**). The mean (95%CI) CD4 count in each group at each semestrial points is

shown in **Fig. 3A**. During follow-up, 61 patients in the immediate ART group experienced 66 severe morbidity episodes (rate of first event: 2.53 per 100 person years, 95% CI [1.89 to 3.16]), and 39 patients in the deferred ART group experienced 51 severe morbidity episodes (rate of first event: 3.47 per 100 person years, 95% CI [2.38 to 4.56]). The cumulative probability of severe morbidity by month 30 was 6.09% (95% CI [4.77 to 7.76]) in immediate ART and 8.25% (95% CI [6.09 to 11.11]) in deferred ART (**Fig. 3B**).

Discussion

In this population, patients who started ART immediately had a lower rate of virological failure and a higher genotypic susceptibility score at 30 months than those who deferred ART until they reached the starting criteria recommended by the World Health Organization at that time. Mutations associated with resistance to XTC, efavirenz and nevirapine were the most common, those associated with resistance to TDF were rare, and we found no resistance to ritonavir-boosted Lopinavir. These findings are consistent with previous reports from settings where first-line regimens were NNRTI-based (124).

Our findings are also consistent with previous reports showing higher rates of treatment success with earlier ART initiation (115,125). Higher viral replication load and advanced immunosuppression at the start of ART are known risk factors for the emergence of resistance to antiretroviral drugs (115,126–129). In our study, plasma HIV-RNA levels prior to ART initiation were higher in patients who deferred ART. When pre-ART viral loads are high, ART takes longer to control replication, thus increasing the time at risk for the selection of resistant viruses.

Adherence is another key parameter associated with the risk of resistance (114,130). In our study, adherence was measured by the medication possession ratio, which measures the amount of drugs available to the person and not the amount actually taken (123,131,132). We found similar medication possession ratios in participants who started ART immediately and in those who deferred ART, but this does not infer the conclusion that adherence was identical. In addition, adherence can vary over time depending on the individual, and on external factors such as transportation problems, repeated drug stock outages and the influence of traditional healers or religious leaders (133). Our data were recorded in a clinical trial, a context in which virological monitoring and support for adherence are carried out under privileged conditions compared to

routine conditions. Regular virological monitoring and support for adherence can quickly detect failure and limit the build-up of resistance (134). Other studies of viral resistance carried out in routine conditions in people who started ART in resource-limited settings reported resistance rates higher than ours (124,135,136).

Our study has also the limitation that no resistance genotypes were identified before the start of ART. At the time of the Temprano trial, the estimated rate of primary resistance to antiretroviral drugs in Côte d'Ivoire was as high as 5% (127). The Temprano trial was randomized, but in the present analysis the participants analyzed in the immediate group represented all the people randomized to start ART immediately, while the participants analyzed in the deferred group represented only a fraction of the people randomized to defer ART. An imbalance in the rate of primary resistance could have favored an imbalance in the rate of failure and accumulated resistance at M30 (137,138).

In conclusion, our results draw attention to an underrated benefit of early ART: reduction in the risk of virological failure and therefore in the accumulation of resistance in the medium term. This benefit is less well-known than that concerning the reduction in severe morbidity, which was the primary endpoint in the Temprano, HPTN 052 and START trials. This benefit is of particular importance in countries where access to viral load monitoring and the number of ARV drug lines is limited.

Acknowledgements

The Temprano trial was supported by grants from the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253): Brigitte Bazin, Géraldine Colin, Jean François Delfraissy, François Dabis, Thierry Menvielle, Claire Rekacewicz

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

We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePReF, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulaire, PACCI, PNLs, PNLT, NPSP, CEPAC international, RIP-plus and INSERM 1219 teams.

Conflicts of interest

All authors report no conflict of interest.

Author contributions

Serge P. Eholié (SPE) Xavier Anglaret (XA) were co-chairs of the Temprano trial.

Jean-Baptiste Ntakpe (JBN), Delphine Gabillard (DG), Marie-Laure Chaix (MLC), Christine Danel (CD), SPE and XA formulated the hypotheses and research questions.

Anani Badje (AnB), Raoul Moh (RM), Gérard M. Kouame (GMK), Eugène Messou (EM), Jérôme Le Carrou (JLC), Sophie Karcher (SK), CD, SPE, and XA recruited and followed the patients and collected clinical data.

Arlette Emieme (AE), Thomas-d'Aquin Toni (TAT), Hervé Menan (HM) and MLC performed the biological tests.

DG and JBN wrote the analysis plan and performed the statistical analysis.

DG, JBN, CD, SPE, and XA drafted the manuscript. All authors provided critical input into the draft manuscript.

References

1. Strain MC, Little SJ, Daar ES, Havlir DV, Gunthard HF, Lam RY, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis*. 2005 May 1;191(9):1410–8.
2. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2001 Jan 15;193(2):169–80.
3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
4. WHO Early Release Guideline When to start and PrEP [Internet]. [cited 2016 Nov 18]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1
5. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud 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 Apr;14(4):281–90.
6. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
7. UNAIDS_Global HIV & AIDS statistics-2019 fact sheet [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
8. Izugbara CO, Wekesa E. Beliefs and practices about antiretroviral medication: a study of poor urban Kenyans living with HIV/AIDS. *Sociol Health Illn*. 2011 Sep;33(6):869–83.
9. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther (Lond)*. 2003 Dec;8(6):585–94.
10. Iwuji C, McGrath N, Calmy A, Dabis F, Pillay D, Newell M-L, et al. Universal test and treat is not associated with sub-optimal antiretroviral therapy adherence in rural South Africa: the ANRS 12249 TasP trial. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(6):e25112.
11. Fogel JM, Hudelson SE, Ou S-S, Hart S, Wallis C, Morgado MG, et al. Brief Report: HIV Drug Resistance in Adults Failing Early Antiretroviral Treatment: Results From the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 01;72(3):304–9.
12. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

13. 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 Jul;2(7):e271-278.
14. 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.
15. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
16. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix M-L, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol*. 2005 Jun;43(6):2709–17.
17. Frentz D, Boucher CAB, Assel M, De Luca A, Fabbiani M, Incardona F, et al. Comparison of HIV-1 genotypic resistance test interpretation systems in predicting virological outcomes over time. *PLoS ONE*. 2010 Jul 9;5(7):e11505.
18. Rhee S-Y, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis*. 2009 Aug 1;200(3):453–63.
19. 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. *Journal of the International AIDS Society*. 2013 Apr 30;16:18059.
20. Messou E, Chaix M-L, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, 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 Apr;56(4):356–64.
21. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
22. Hamers RL, Sigaloff KCE, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1660–9.
23. Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE, Wilson EA, Hart S, Hovind L, et al. HIV Drug Resistance in Adults Receiving Early vs. Delayed Antiretroviral Therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 15;77(5):484–91.
24. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1871–82.
25. Hanson DL, Adjé-Touré C, Talla-Nzussouo N, Eby P, Borget M-Y, Kouadio LY, et al. HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 May;25(5):489–95.

26. Lodi S, Phillips A, Fidler S, Hawkins D, Gilson R, McLean K, et al. Role of HIV Infection Duration and CD4 Cell Level at Initiation of Combination Anti-Retroviral Therapy on Risk of Failure. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 24 [cited 2019 Jul 6];8(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782426/>
27. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, HOPS Investigators. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug 1;51(4):450–3.
28. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1871–82.
29. Moosa A, Gengiah TN, Lewis L, Naidoo K. Long-term adherence to antiretroviral therapy in a South African adult patient cohort: a retrospective study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2019 Sep 13];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727323/>
30. Messou E, Kouakou M, Gabillard D, Gouessé P, Koné M, Tchehy A, et al. Medication possession ratio: predicting and decreasing loss to follow-up in antiretroviral treatment programs in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul;57(Suppl 1):S34–9.
31. Heestermans T, Browne JL, Aitken SC, Vervoort SC, Klipstein-Grobusch K. Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2016;1(4):e000125.
32. Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, Gabillard D, Ello F, Messou E, et al. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019 Oct 7;
33. Hosseinipour MC, Gupta RK, Van Zyl G, Eron JJ, Nachega JB. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 2013 Jun 15;207 Suppl 2:S49-56.
34. El-Khatib Z, Ekstrom AM, Ledwaba J, Mohapi L, Laher F, Karstaedt A, et al. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. *AIDS*. 2010 Jul 17;24(11):1679–87.
35. Sigaloff KCE, Ramatsebe T, Viana R, de Wit TFR, Wallis CL, Stevens WS. Accumulation of HIV drug resistance mutations in patients failing first-line antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb;28(2):171–5.
36. Boender TS, Kityo CM, Boerma RS, Hamers RL, Ondo P, Wellington M, et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2918–27.

Table 1. Baseline and follow-up characteristics, n=1475

	Early ART (N=1002)	Deferred ART (N=473)	<i>p</i>
Baseline characteristics			
Age, years, median (IQR)	35 (30-42)	35 (30-41)	0.62
Sex, female, n (%)	796 (79.4)	373 (78.9)	0.80
Schooling, n (%)			0.34
Primary school level or less	554 (55.3)	249 (52.6)	
Secondary school level or more	448 (44.7)	224 (47.4)	
Body Mass Index, kg/m ²			
Median (IQR)	22.4 (20.2-25.4)	22.6 (20.2-25.8)	0.58
By category, n (%)			
< 25 kg/m ²	719 (71.8)	324 (68.5)	0.20
≥ 25 kg/m ²	283 (28.2)	149 (31.5)	
CD4 cell count/mm ³			
Median (IQR)	465 (379-573)	280 (208-340)	<0.0001
By category, n (%)			
< 350 /mm ³	194 (19.4)	375 (79.3)	
350-499 /mm ³	393 (39.2)	78 (16.5)	
≥ 500 /mm ³	415 (41.4)	20 (4.2)	
Plasma HIV-1 RNA			
Median, log ₁₀ copies/ml (IQR)	4.7 (4.1-5.3)	5.1 (4.3-5.5)	<0.0001
By category, copies/ml, n (%)			<0.0001
< 100,000 copies/ml	636 (63.7)	201 (45.6)	
100,000 to 499,999 copies/ml	255 (25.5)	146 (33.1)	
≥ 500,000 copies/ml	108 (10.8)	94 (21.3)	
First-line ART regimen, n (%)			0.37
TDF-FTC plus EFV	701 (70.0)	323 (68.3)	
TDF-FTC plus LPV/r	227 (22.7)	105 (22.2)	
Other regimen *	74 (7.3)	45 (9.5)	

Table 1 (continued). Baseline and follow-up characteristics, n=1475

	Early ART (N=1002)	Deferred ART (N=473)	<i>p</i>
Follow-up Characteristics			
ART regimen modification during follow-up, n (%)			0.40
No	810 (80.8)	391 (82.7)	
Yes	192 (19.2)	82 (17.3)	
Reason			0.06
Drug-related adverse event	81 (42.9)	25 (30.5)	
Non drug-related adverse event	4 (2.1)	6 (7.3)	
Pregnancy	39 (20.6)	20 (24.4)	
Immunologic and/or virological failure	6 (3.2)	6 (7.3)	
Other	59 (31.2)	25 (30.5)	
Medication Possession Ratio, median (IQR)			
Median (IQR)	98 (89-101)	97 (89-101)	0.62
By category, n (%)			0.42
< 80	138 (13.8)	58 (12.3)	
80-94	244 (24.4)	129 (27.3)	
≥ 95	620 (61.9)	286 (60.5)	
Severe morbidity			
Patients with at least one episode, N (%)	61 (6.1%)	39 (8.2%)	
Cumulative probability at Month 30 (95% CI)	6.1 (4.8-7.8%)	8.3 (6.1-11.1%)	0.12
Status at Month 30			
Lost to follow-up, n (%)	29 (2.9)	14 (3.0)	
Dead, n (%)	20 (2.0)	20 (4.2)	
Alive in active follow-up, n (%)	953 (95.1)	439 (92.8)	
Delta CD4 count/mm ³ M0 to M30, median (IQR)	+246 (+87;+413)	+303 (+165;+448)	0.0002
M30 Plasma HIV-1 RNA			
Missing, n (%)	111 (11.1)	64 (13.5)	
Available, n (%)	842 (84.0)	375 (79.3)	
Detectable, n (%)	140 (14.0)	69 (14.6)	
Undetectable, n (%)	702 (70.1)	306 (64.7)	
Treatment failure at Month 30**	300 (29.9)	167 (35.3)	0.04

Footnotes to Table 1

n (%) : number (percentage) of patients. All percentage are out of 1002 patients in the Early ART group and 473 patients in the Deferred ART group.

M0: baseline; M30: month 30

IQR: Interquartile range; ART: Antiretroviral Therapy; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; BMI: Body Mass Index; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; ; PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells;

* TDF-FTC-ZDV (n=75); ZDV-3TC-LPV/r (n=28); ZDV-3TC-EFV(n=3); ZDV-3TC-nevirapine (n=7); didanosine-3TC-EFV(n=2); stavudine-3TC-EFV(n=1); stavudine-3TC-LPV/r (n=1); 3TC-abacavir-LPV/r (n=1); TDF-FTC-stavudine (n=1).

** Patients who died, were lost to follow-up, had a detectable viral load value at Month 30 or had a missing viral load value at Month 30 were considered as having failure of treatment

Table 2: HIV-1 drug resistance among participants with detectable plasma HIV-1 RNA at month 30, n=209

	Early ART (N=140)	Deferred ART (N=69)	<i>P</i>
<i>Genotype resistance test</i>			
Not performed	16 (11.4%)	13 (18.8%)	0.15
Performed	124 (88.6%)	56 (81.2%)	
Unsuccessful amplification	25 (20.2%)	7 (12.5%)	0.21
Successful amplification	99 (79.8%)	49 (87.5%)	
At least one resistance	46 (46.5%)	29 (59.2%)	0.14
<i>Resistance to NRTIs</i>			
Data available	92	49	
At least one resistance	10 (10.9%)	13 (26.5%)	0.02
tenofovir disoproxil fumarate	1 (1.1%)	4 (8.2%)	
zidovudine	1 (1.1%)	0 (0%)	
lamivudine / emtricitabine	10 (10.9%)	13 (26.5%)	
didanosine	1 (1.1%)	4 (8.2%)	
stavudine	2 (2.2%)	2 (4.1%)	
abacavir	10 (10.9%)	13 (26.5%)	
<i>Resistance to NNRTIs</i>			
Data available	92	49	
At least one resistance	27 (29.3%)	15 (30.6%)	0.88
efavirenz	22 (23.9%)	14 (28.6%)	
nevirapine	21 (22.8%)	14 (28.6%)	
etravirine	6 (6.5%)	2 (4.1%)	
rilpivirine	5 (5.4%)	5 (10.2%)	
<i>Resistance to protease inhibitors</i>			
Data available	99	49	
At least one resistance	21 (21.2%)	15 (30.6%)	0.21
saquinavir/r	18 (18.2%)	14 (28.6%)	
atazanavir/r	5 (5.1%)	5 (10.2%)	
Other*	2 (2.0%)	0	
<i>Genotypic susceptibility score (GSS)</i>			
Data available	92	49	0.04
0	0	4 (8.2%)	
1	4 (4.3%)	3 (6.1%)	
2	24 (26.1%)	13 (26.5%)	
3	64 (69.6%)	29 (59.2%)	

Footnotes to Table 2

NRTIs: nucleoside reverse-transcriptase inhibitors;

NNRTIs: nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors

* nelfinavir, n=1; indinavir, n=1

List of Figures

Figure 1: Flow Chart of patients included in the analysis

Figure 1 legend :

ART: Antiretroviral Therapy

Figure 2: Self-reported adherence and plasma HIV-1 RNA evolution during the first 30 months on ART

Figure 2A: Self-reported recall of missed medication doses at each semestrial measurement

Figure 2A legend :

The figure represents the percentage of patients reporting having missed at least one dose (pink) or no dose (blue) in the last four days preceding the visit. Missing values (green) are from patients either dead or who did not attend the visit.

All percentages are among 1002 participants in early ART and 473 participants in deferred ART.

Figure 2B: Plasma HIV-1 RNA value at each semestrial measurement

Figure 2B legend :

The figure represents the percentage of patients with a viral load detectable (pink) or undetectable (blue) at the semestrial time point. Missing values (green) are from dead patients, patients lost to follow-up, and patients still in active care but with no available VL value within a window of +/- 3 months around the time point.

All percentages are among 1002 participants in early ART and 473 participants in deferred ART.

c/ml : copies per millilitre ; ART: Antiretroviral Therapy

Figure 3: CD4 count evolution and severe morbidity during the first 30 months on ART

Figure 3A: CD4 count at each semestrial measurement

Figure 3A legend :

Data at each time point are means with 95% confidence interval

ART: Antiretroviral Therapy

Figure 3B: Figure 3B: Kaplan Meier probability of severe morbidity

Figure 3B legend :

Severe morbidity was defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies and non-AIDS-invasive bacterial diseases.

Figure 1 : Flow chart of patients included in the analysis

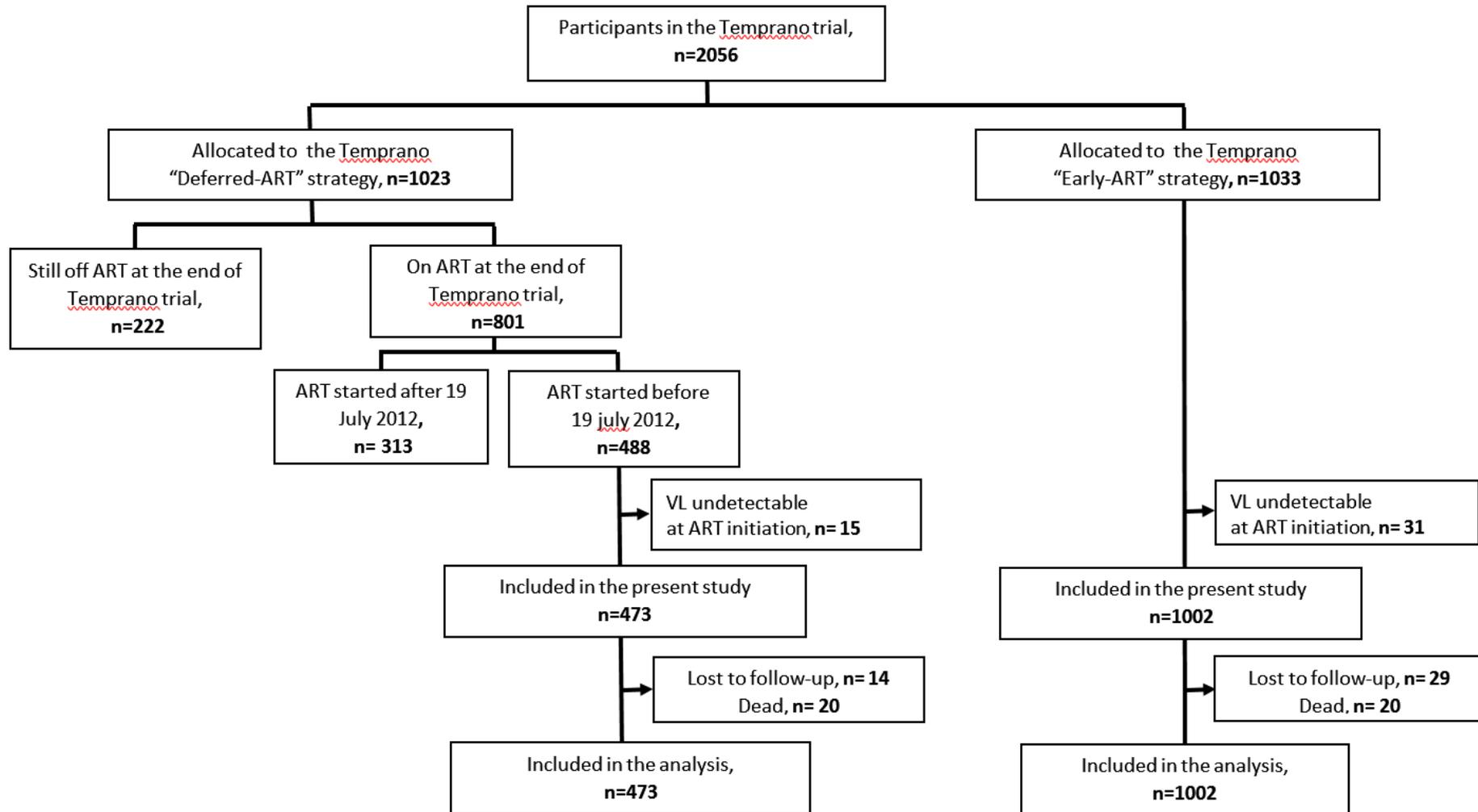


Figure 2A: Self-reported recall of missed medication doses at each semestrial visit

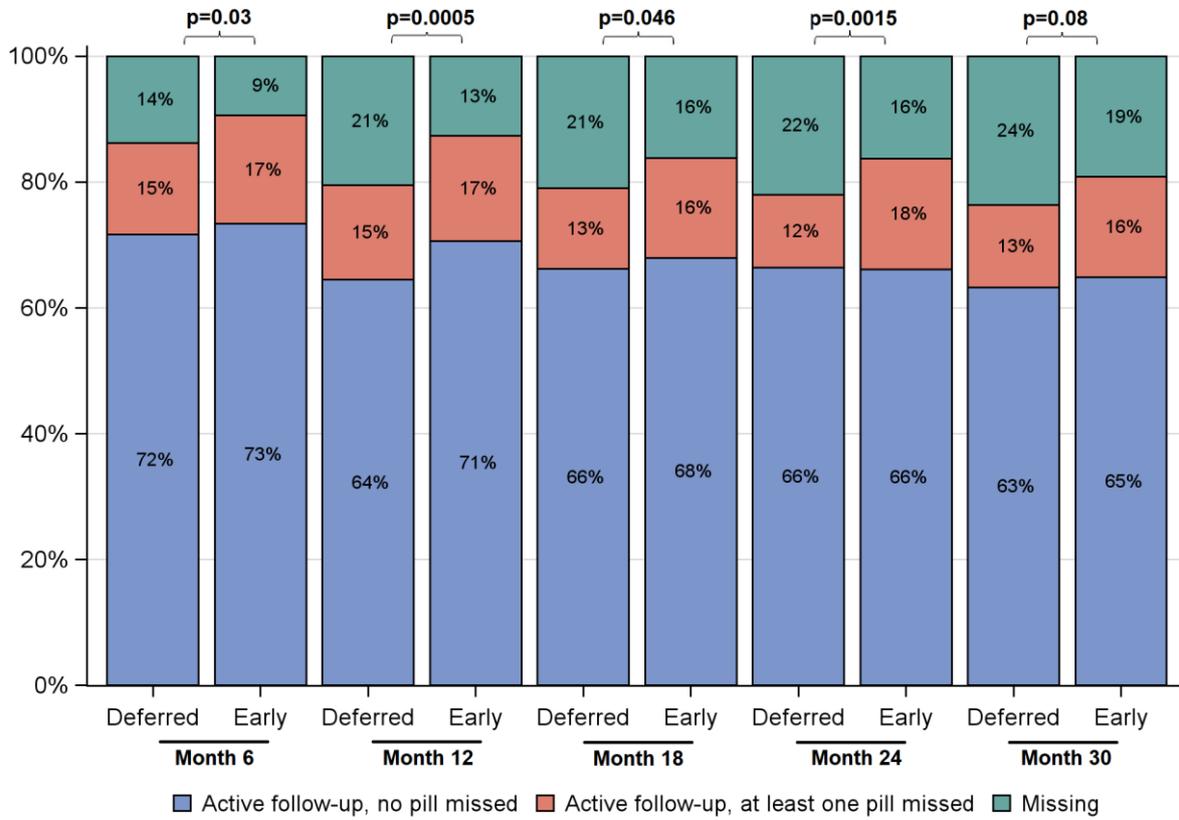
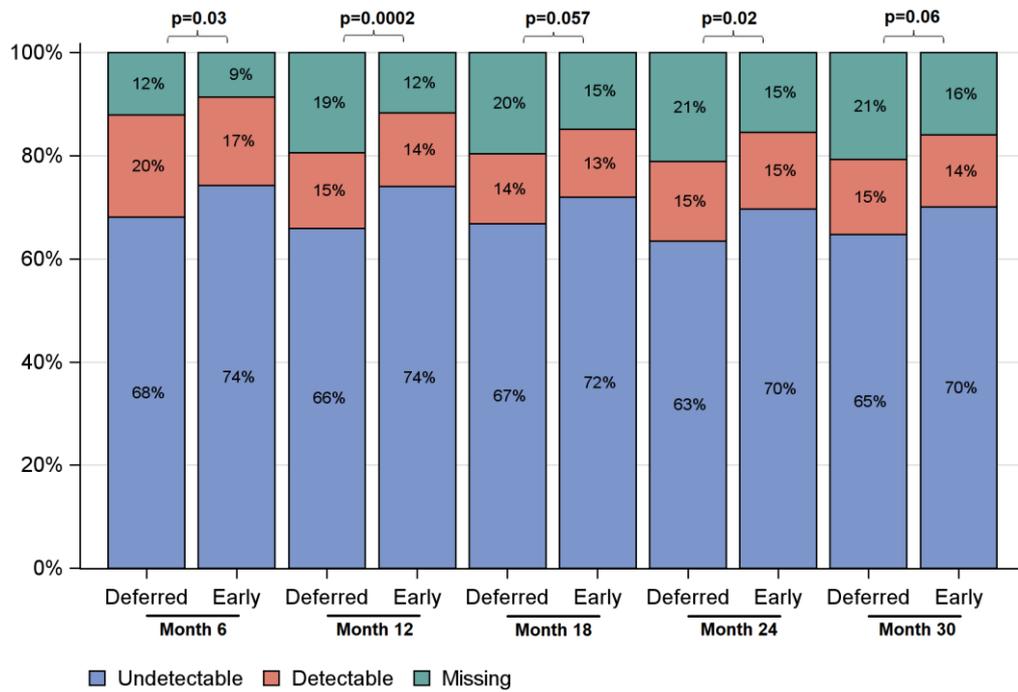


Figure 2B: Plasma HIV-1 RNA value at each semestrial measurement



Viral load	Number of patients									
<100 copies/ml	322	744	312	742	316	721	300	698	306	702
100-999 copies/ml	26	38	16	40	11	25	18	35	21	31
1000-99999 copies/ml	50	100	31	82	41	85	42	86	34	76
>=100000 copies/ml	18	34	22	21	12	22	13	28	14	33
Missing	57	86	92	117	93	149	100	155	98	160

Figure 3A: CD4 count at each semestrial measurement

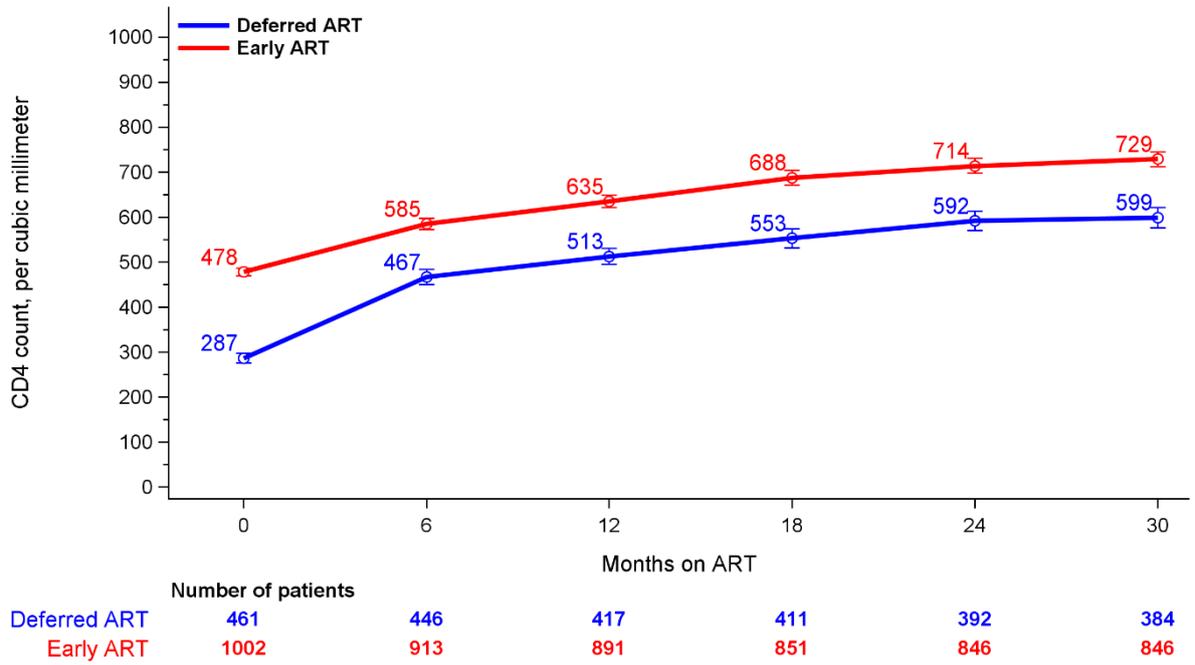
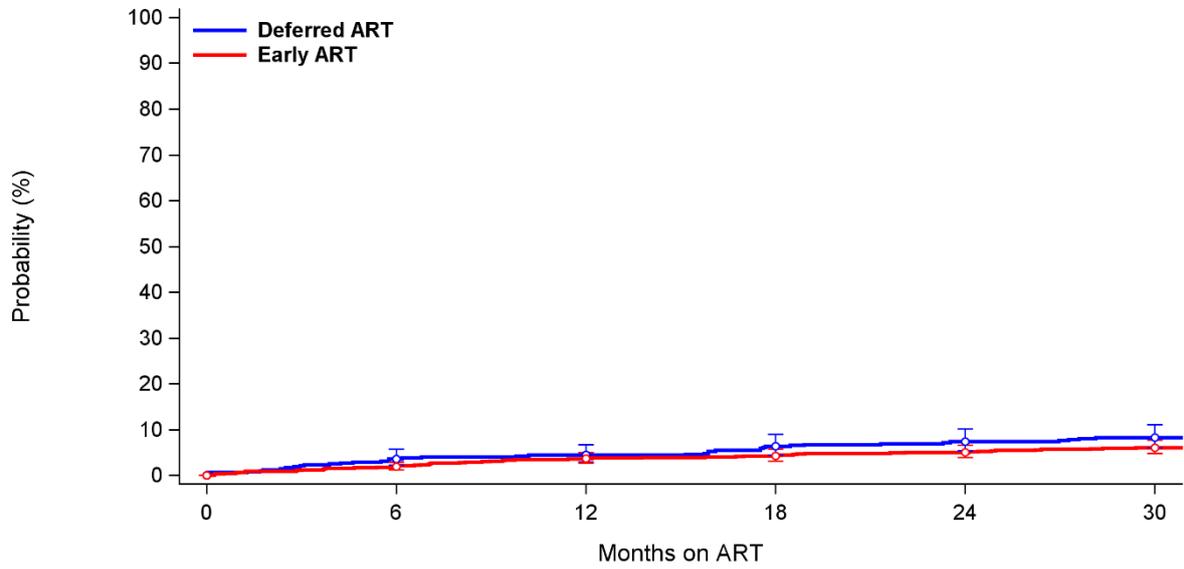


Figure 3B : Kaplan Meier probability severe morbidity



	Months on ART					
	0	6	12	18	24	30
Number of Subjects at Risk						
Deferred ART	473	456	452	443	438	434
Early ART	1002	983	965	959	951	939
Number of events						
Deferred ART	0	17	21	30	35	39
Early ART	0	19	37	43	51	61
Probability of events						
Deferred ART	0.00	3.59	4.44	6.34	7.40	8.25
Early ART	0.00	1.90	3.69	4.29	5.09	6.09

3.2 Traitement universel précoce et "HIV-1 Controllers"

3.2.1 Contexte

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH se caractérise par une évolution chronique vers le stade de SIDA en l'absence de traitement ARV. Cependant il existe un groupe de personnes infectées par le VIH qui contrôlent de façon spontanée et prolongée la réplication virale en dessous des seuils de détectabilité en l'absence de traitement ARV. Ces patients, plus rares (<1%), sont décrits sous le nom de "Elite controllers", "Elite suppressors", "Elite non-progressors" ou "HIV-1 controllers" (93,139) (Figure 6).

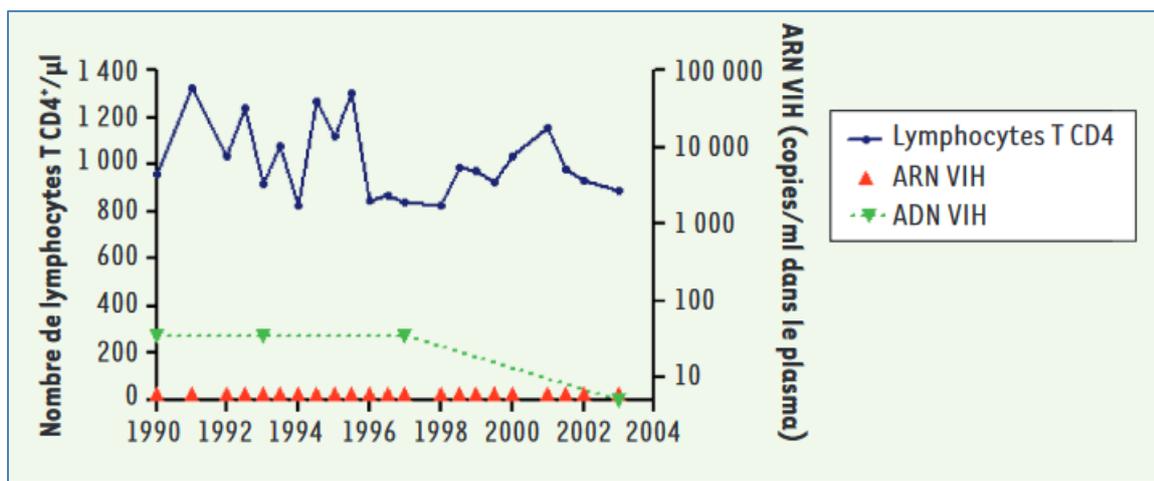


Figure 6 : Profil immunovirologique d'un patient "HIV-1 controller".

Source: référence (93)

De multiples définitions existent dans la littérature, rendant parfois difficile l'analyse des études au vu de l'hétérogénéité des groupes décrits (140).

Aux États-Unis, la définition des patients "HIV-1 controllers" de l'International HIV controller consortium distingue deux groupes chez ces patients. D'une part, des patients "Elite Controllers" chez lesquels au moins trois charges virales consécutives doivent être inférieures à 50 copies d'ARN/ml pendant au moins un an en l'absence de traitement ARV. D'autre part, des patients "Viremic Controllers" chez lesquels au moins trois charges virales doivent être comprises entre 50 et 2 000 copies pendant au moins un an en l'absence de traitement ARV (141,142). La définition de l'ANRS (Agence Nationale de recherche sur le SIDA et les Hépatites virales), utilisée dans les cohortes françaises est basée sur plus de 90 % des charges virales en dessous de 400-500 copies par ml pendant plus de 5 ou 10 ans en l'absence de traitement ARV (93,143,144) **Figure 7**.

Contrairement aux "long term non progressors" qui sont des patients VIH+ asymptomatiques qui maintiennent des CD4 élevés pendant plusieurs années en l'absence de traitement, les "HIV-1 controllers" sont définis par des critères virologiques et non immunologiques et évoluent

rarement vers le stade de SIDA (142,143,145). Ils sont caractérisés par un bas niveau de réservoir qui évolue peu au cours du temps (146). Dans la cohorte américaine, le taux de CD4 chez les "Elites controllers" restait à des niveaux élevés et stables au cours du temps sans progression vers le stade de Sida à la différence des "Viremic Controllers" chez qui 23 % finissent par être traités par antirétroviraux avec une baisse des taux de CD4 (142). Quelques patients "HIV-1 controllers" inclus dans la cohorte Française ont fini par progresser avec une baisse des CD4 et/ou une perte de contrôle virologique (147,148). Ces données ont été confortées récemment par celles de la cohorte Internationale COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) incluant 28 cohortes de "HIV-1 controllers", dans laquelle la probabilité de perte du contrôle virologique à 6 ans chez les 1067 "HIV-1 controllers" suivi était estimée à 13 % (149).

Le mécanisme de contrôle virologique en l'absence de traitement ARV est peu connu. Il est probablement polyfonctionnel, possiblement lié à une susceptibilité génétique qui confère une protection et une réponse immunitaire particulièrement efficace. Il existe chez ces patients une surreprésentation des allèles protecteurs HLA-B57 et HLA B27 de même que des Lymphocytes TCD8 spécifiques et les « Natural Killer » NK associés à une forte réponse immunitaire (93,150). Mais il n'est pas exclu que qu'autres facteurs immunitaires entrent en jeu dans le contrôle spontané de la réplication virale. Certains de ces facteurs pourraient représenter des cibles vaccinales potentielles (151,152).

A l'heure actuelle, même dans le contexte de traitement précoce universel, les données sur le rapport bénéfices/risques du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers" sont limitées. Quelques personnes "HIV-1 controllers" ont été enrôlées dans l'étude START qui évaluait le bénéfice et le risque du traitement ARV précoce vs tardif chez des personnes à CD4 élevés. Le bénéfice du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers" n'a pas été démontré (12). Pour évaluer au mieux ce rapport, il faudrait mener des études randomisées contrôlées avec un critère de jugement clinique, ce qui nécessiterait des études très prolongées compte tenu de la progression par définition très lente. A défaut, on juge sur des « surrogates » biologiques, dont l'interprétation peut être difficile. D'un côté, l'augmentation des marqueurs de l'inflammation chronique et de l'activation immunitaire chez les "HIV-1 controllers" non traités en comparaison avec les personnes sous traitement suggèrent un effet délétère à plus long terme et inciterait plutôt à proposer le traitement (153–156). D'un autre côté, le gain immunologique (augmentation des CD4) et virologique (baisse de la CV) chez des "HIV-1 controllers" sous traitement ARV semble peu significatif à moyen terme (14,15,157,158). A l'absence de recommandation officielle, certains experts préconisent le traitement ARV immédiatement chez les "HIV-1 controllers" tandis que d'autres préfèrent l'approche personnalisée au cas par cas.

Nous nous sommes donc proposés de faire une revue critique de la littérature sur le bénéfice et risque du traitement ARV précoce chez les "HIV-1 controllers".

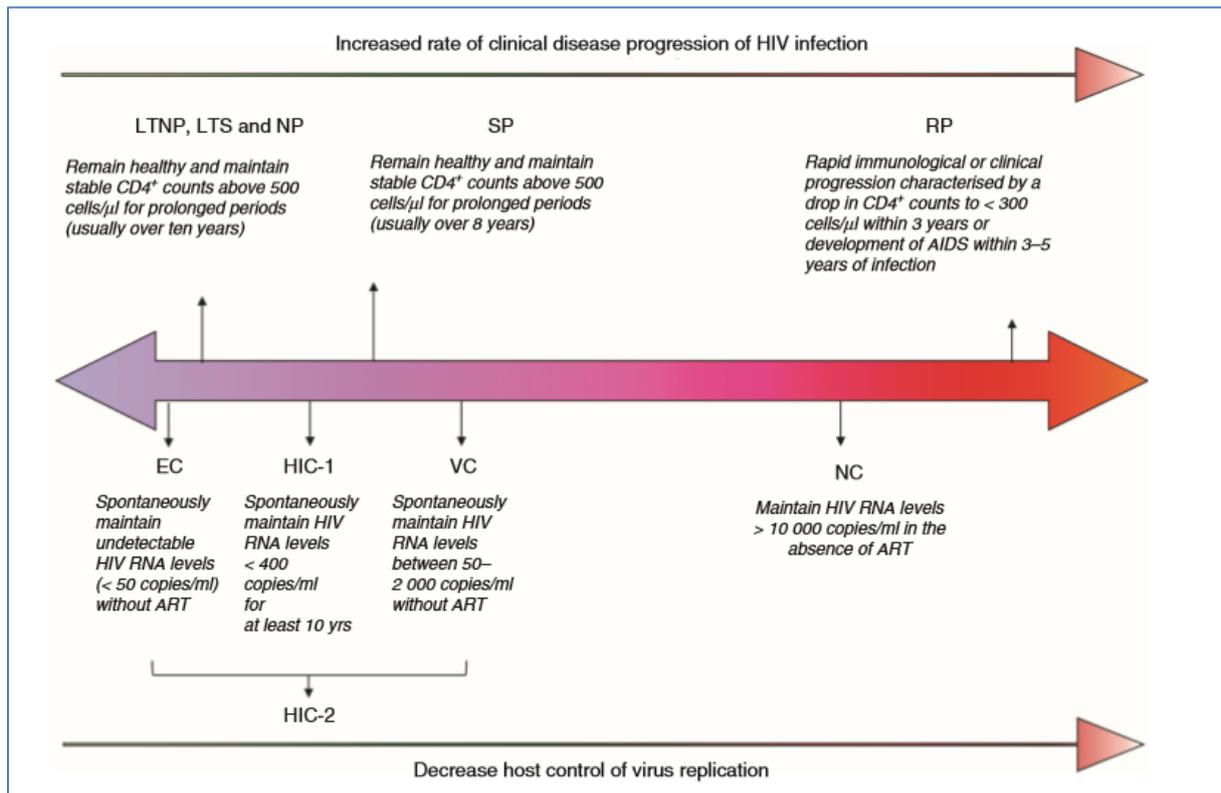


Figure 7 : Multiplicité des définitions pour caractériser les phénotypes extrêmes de patients infectés par le VIH

HIV-1 and "HIV-1 controllers" -2 fait référence aux deux définitions communément utilisées pour HIV controllers. ART, antirétroviral ; EC, elite controller; "HIV-1 CONTROLLERS" , HIV controller; LTNP, long-term nonprogressor; LTS, long-term survivor; NC, noncontroller; NP, nonprogressor; RP, rapid progressor; SP, slow progressor; VC, viremic controller.

Source: référence (140)

3.2.2 Revue de la littérature

3.2.2.1 Stratégie

Pour mieux appréhender le sujet de l'indication et du rapport bénéfice/risque du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers", nous avons réalisé une revue critique des études publiées en anglais au 31 octobre 2019 selon la méthode CHSR (Cochrane Hand-book for Systematic Reviews of Interventions) (159). Nous avons inclus toutes les études qui comparaient l'évolution clinique et /ou biologique des patients contrôleurs sous traitement ARV avec une approche à la fois quantitative et qualitative des données. Nous avons fait une sélection d'articles sur Pubmed, medline en utilisant les mots clés " antiretroviral therapy", "highly active antiretroviral therapy", "HAART", "HIV controller", "elite controller", "viremic controller", "HIV progressor".

Conformément à la méthode CHSR (159), les critères de choix qui nous ont permis de sélectionner les études étaient basés sur les caractéristiques suivantes :

- 1) Type d'étude : suivi prospectif ou essai randomisé
- 2) Population : "HIV-1 controllers" âgés de plus 18 ans
- 3) Intervention : mise en route d'un traitement ARV
- 4) Issue : les études devraient contenir des données sur au moins un des résultats suivants : réservoir, activation immunitaire, échec immunologique et virologique, rebond virologique, anomalies biologiques, effets indésirables liés au traitement, morbidité, mortalité ;
- 5) Durée de suivi : les participants devraient être suivis au moins 6 mois.

Nous avons fait une lecture standardisée des articles et une interprétation des résultats.

3.2.2.2 Caractéristiques des études

Notre recherche a permis d'identifier 8 publications dans la littérature dont aucun essai randomisé (14–16,153,157,158,160,161). Nous avons exclu 2 publications qui rapportaient un seul cas de patient "HIV-1 controllers" mis sous ARV (case report) (157,161). Les 6 études restantes, étaient des études observationnelles, menées essentiellement en Europe et en Amérique du nord et qui totalisent 156 participants "HIV-1 controllers" . Parmi ces 6 études, 3 mesuraient l'effet des ARV chez les participants "HIV-1 controllers" en comparaison aux sujets progressseurs contrôlés sous ARV (non controllers) et aux personnes non infectées par le VIH) (14,15,160), les 3 autres décrivaient les "HIV-1 controllers" avant et après la mise sous traitement ARV (16,153,158). Les critères de jugement de ces études étaient variés incluant le réservoir viral, l'activation immunitaire, l'évolution immunologique et virologique et la morbidité.

Les caractéristiques de ces études sont présentées dans la table 4.

3.2.2.3 Effets des ARV sur le réservoir

Les données sur le réservoir viral étaient reportées dans trois des études incluses (16,153,158). Globalement, dans ces études, les résultats tendent à montrer un faible impact des ARV sur le réservoir du VIH chez les patients "HIV-1 controllers" sous trithérapie ARV.

Dans une étude prospective, Hatano et al. mesuraient chez 4 Elite Controllers et 12 Viremic Controllers asymptomatiques, l'effet à 24 semaines d'ARV à base de raltegravir, tenofovir disoproxil fumarate et emtricitabine. Les critères d'inclusion des "HIV-1 controllers" étaient les suivants : VIH+ ; naïfs d'ARV et CV<1000 copies/ml pendant au moins 12 mois. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune différence significative entre la mesure de l'ADN virale total dans le sang périphérique (PBMCs) et dans la muqueuse rectale (biopsie rectale)

avant les ARV et 24 semaines après ($p=0,41$). Cependant, la mesure de l'ADN virale intégré par leucaphérèse chez 5 des 16 "HIV-1 controllers" après l'initiation des ARV a montré une diminution significative de l'ADN viral intégré à la semaine 21 ($p=0,027$).

Ce résultat est confirmé par Li et al. qui ont mené une étude prospective incluant 11 Elite Controllers et 24 Viremic Controllers définis par une $CV < 500$ copies/ml pendant au moins 12 mois en l'absence d'ARV. Les patients de l'étude ont reçu de la rilpivirine, du tenofovir disoproxil fumarate et de l'emtricitabine, et suivi pendant 24 mois. Les résultats de cette étude ont conclu à une stabilité de l'ADN total du VIH avant et 12 mois après le traitement antirétroviral. Les ARV n'ont entraîné aucune baisse significative du réservoir (ADN VIH total).

En revanche, Chun et al. montraient une baisse de l'ADN viral sous ARV. L'étude de Chun mesurait l'effet des ARV sur le réservoir chez 3 "Elite Controllers" et 1 "Viremic Controller". Les "Elite Controllers" étaient définis dans cette étude par une virémie plasmatique du VIH en dessous de 50 copies/ml pendant les 6 années précédant l'étude en l'absence de traitement ARV. Les 4 patients ont reçu du raltegravir, tenofovir disoproxil fumarate et emtricitabine pendant 9 mois. Des prélèvements sanguins et biopsies (colon sigmoïdien) ont été réalisés à M0 (avant la mise sous ARV), à 6 et 9 mois après la mise sous ARV, puis à 3 mois après l'arrêt des ARV. Bien que les tests statistiques, n'aient pas été réalisés du fait du faible échantillon, les résultats de cette étude étaient en faveur d'une diminution (>1 log) des cellules réservoir chez 3 des 4 patients après l'initiation des ARV. En outre, 3 mois après l'arrêt du traitement ARV, le niveau des cellules réservoir a augmenté, atteignant leur niveau pré thérapeutique à M0.

3.2.2.4 Effets des ARV sur l'activation cellulaire et l'inflammation

L'activation cellulaire et l'inflammation ont été mesurées dans 4 des 6 études sélectionnées, et les résultats tendent globalement à montrer une réduction de l'activation cellulaire et de l'inflammation chez les « HIV controllers » sous traitement ARV (16,153,158,160).

L'étude de Li et al. décrite plus haut a montré une réduction significative de l'activation cellulaire CD8 définie par le $\%CD38+HLA-DR+CD8+$ chez les « HIV controllers » après le traitement ARV. Cette réduction était de 15 % à 48 semaines et 26 % à 96 semaines post ARV. De même, bien que non statistiquement significative, cette étude a également montré une réduction modeste de l'activation des cellules CD4+, correspondant à une baisse relative de 8 % et 21 % par rapport aux niveaux pré-TAR à 48 et 96 semaines, respectivement. Une réduction substantielle similaire de l'activation cellulaire exprimée par le CD38 et HLA-DR a été observée par Chun et al. dans le sang périphérique et dans le colon sigmoïdien chez les "HIV-1 controller" sous ARV. Cette réduction n'était plus observée 3 mois après l'arrêt du traitement ARV chez 3 des 4 patients suivis. Enfin, Hatano et al. confirmaient cette diminution des

marqueurs d'activation chez les "HIV-1 controllers" sous ARV dans le sang et dans le tissu lymphoïde de l'intestin à 22 semaines (p=0.014).

Concernant les marqueurs de l'inflammation, certains marqueurs systémiques de l'inflammation tel que : hsCRP (high sensitivity C-reactive protein), IL-6 (interlukin-6), sCD14 (soluble CD14) et D-dimer, ont tendance à baisser sous ARV, toutefois cette différence était non statistiquement significative (16,153).

L'étude de Kim et al. se distingue des autres par la mesure des marqueurs chez 4 "Elite controllers" en comparaison aux personnes séronégatives et aux personnes « non controllers ». Cette étude évaluait l'impact des ARV sur l'activation cellulaire (%CD38+HLA-DR+, ratio CD4/CD8) et la translocation bactérienne (LPS) chez les "HIV-1 controllers" sous raltegravir, tenofovir disoproxil fumarate et emtricitabine pendant 9 mois. Les résultats de cette étude ont montré que l'activation cellulaire et les marqueurs de l'inflammation (LPS, sCD14, TNF α , MIP-1b, IL-17, IP-10, IL-10, et CRP) n'étaient pas différents entre les EC et les patients séronégatifs exceptés les IL-6 et D-dimer et le ratio CD4/CD8.

3.2.2.5 Effets des ARV sur l'évolution immunologique et virologique

Le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale VIH étaient les marqueurs principalement utilisés dans la littérature pour mesurer l'évolution immunologique et virologique. 5 des 6 études sélectionnées pour cette revue se sont intéressées à l'évolution immunologique chez les "HIV-1 controllers" sous traitement ARV (14–16,153,158). Parmi ces études, 2 avaient pour critère de jugement principal le gain de CD4 chez les "HIV-1 controller" comparé aux sujets "non controllers" (14,15).

La première étude publiée en 2010, était celle d'Okulicz et al. qui comparaient l'évolution immunologique sous traitement ARV standard chez 62 "HIV-1 controllers" aux « non controllers ». Les auteurs ont observé une augmentation des CD4 à 48 mois aussi bien chez les "HIV-1 controllers" que chez les personnes infectées par le VIH "non controllers" sous ARV, cependant cette augmentation de CD4, d'environ 50/mm³ chez les "HIV-1 controllers" était moins importante que celle retrouvée chez les "non controllers" sous ARV (151 vs 197 et 200 vs 230 cellules/mm³ à 12 et 24 mois respectivement). En outre, le gain de CD4 tend à baisser davantage lorsque le traitement ARV est débuté chez les "HIV-1 controllers" ayant une charge virale de moins de 400 copies/ml. Par ailleurs, il a également été observé dans cette étude, une baisse de CD4 sous ARV chez certains "HIV-1 controllers" ayant de faibles ou indétectables charge virales à la mise sous ARV. Cela est également rapporté ailleurs (157).

La seconde étude, (Boufassa et al.) était une modélisation de la dynamique des CD4 à 15 mois chez 34 "Elite controllers" comparés aux "Non Controllers". Les "HIV-1 controllers" dans l'étude de Boufassa et al. étaient recrutés dans plusieurs cohortes internationales de "HIV-1 controllers" selon les définitions suivantes en vue d'harmonisation (i) patients avec un

minimum de 5 CV en dessous de 400 copies/ml pendant plus de 5 ans en l'absence d'ARV (définition ANRS) ; (ii) au moins 3 CV inférieur à 50 copies/ml pendant au moins 12 mois en l'absence d'ARV (définition Américaine).

Les auteurs de cette étude ont montré que les ARV entraînent un gain de CD4 après 12 mois d'ARV chez les "HIV-1 controllers" , quoique relativement plus lent comparé aux "Non controllers" sous ARV. A titre d'exemple, le gain de CD4 à 12 mois de traitement ARV chez les "HIV-1 controllers" comparés aux "Non Controllers" ayant initié le traitement à des taux de CD4 similaires de 300/mm³ était respectivement de 80/mm³ et 139/mm³. La cinétique d'évolution des CD4 chez les patients "Non Controllers" sous ARV était décrite en 2 phases, avec une augmentation rapide des CD4 durant les 3 premiers mois d'ARV (+0,63√CD4), suivi par une augmentation moins rapide d'environ (+0,19√CD4) par mois, tandis que la cinétique d'évolution des CD4 chez les "HIV Controllers" sous ARV se fait en une phase et est similaire à la seconde phase observée chez les "Non Controllers". En revanche, pour d'autres auteurs les ARV n'entraînent aucune augmentation significative des CD4 (16,153,158). En effet, dans l'étude de Li et al. l'initiation du traitement ARV n'a pas augmenté de manière significative le nombre de cellules CD4+, mais a été cependant associée à une augmentation significative du rapport CD4/CD8 à 48 et 96 semaines de traitement ARV.

Concernant l'évolution virologique sous ARV, certains auteurs montrent une baisse significative de la charge virale après l'initiation du traitement ARV, et ceux en dépit des faibles niveaux pré thérapeutiques de charges virales chez les "HIV-1 controllers" (techniques de détection ultrasensibles en dessous de seuil de 20 copies/ml). En effet, dans l'étude de Li, 37 % des "HIV-1 controllers" avaient une charge virale <40 copies/ml avant la mise sous ARV, cette proportion a atteint 96%, quatre semaines après la mise sous ARV (p<0.002). On note cependant que cette baisse de la charge virale est plus faible chez les "HIV-1 controllers" comparé aux "Non Controllers" (p<0.001) (15). Hatano et al. confirmaient une diminution précoce et persistante de la CV à la semaine 24 après le début du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers" . De même, Boufassa et al. retrouvaient également une baisse significative de la charge virale chez les "Elite controllers", toutefois, elle ne l'était plus après ajustement sur les autres variables.

Tableau 4 : Etudes incluses dans la revue des ARV chez les "HIV Controllers"

Source: Référence (14–16,153,158,160)

Auteur et référence	Lieu	Type d'étude	Nombre de participants	Définition des controllers	Suivi	ARVs prescrits	Principaux résultats
Okulicz/Clin. Infect. Dis.2010	USA	Cohorte	6 EC et 56 VC	EC : au moins 3 CV en dessous du seuil de détectabilité pendant au moins 12 mois en l'absence d'ARV ; VC : au moins 3 CV en dessous de 2000 copies par ml pendant au moins 12	48 mois	Traitement non détaillés (PI, NNRTI, NRTI)	Augmentation des CD4 chez les "HIV-1 controllers " après les ARV mais moins important que celle retrouvée chez les non controllers sous ARV
Hatano/PLoS Pathog.2013	Canada	Cohorte	16	VIH positif ; absence de traitement ARV ; CV<1000 copies/ml pendant au moins 12 mois	6 mois	Raltegravir Tenofovir Emtricitabine	Les ARV réduisent la CV, l'activation immunitaire plasmatique, rectale et intestinale, en revanche pas d'augmentation des CD4, pas de réduction du réservoir
Chun/J. Infect. Dis.2013	Canada	Cohorte	3 EC et 1 VC	"HIV-1 controllers" et EC sont définis par la capacité une virémie plasmatique du VIH en dessous de 500 et 50 copies/ml respectivement en l'absence de traitement ARV	9 mois	Raltegravir Tenofovir Emtricitabine	Diminution de l'activation des LTCD4 et réduction des cellules du réservoir Pas de différence de la CV avant et après les ARV
Kim/J. Acquir. Immune Defic. Syndr.2014	Canada	Cohorte	4 EC	EC définit par une virémie plasmatique du VIH en dessous 50 copies/ml pendant les 6 années précédentes en l'absence de traitement ARV	9 mois	Raltegravir Tenofovir Emtricitabine	Augmentation de l'IL6 et des D-Dimère, diminution du ratio CD4/CD8

Tableau 4 (suite) : Caractéristiques des études chez les contrôleurs sous ARV

Boufassa/PLoS ONE2014	USA Europe	cohorte	34 EC	EC : 1) patient VIH avec un minimum de 5 CV plasmatique en dessous 400 copies/ml pendant au moins 5 ans en l'absence de traitement ARV ; 2) patient VIH avec un minimum de 3 CV plasmatique en dessous 50 copies/ml pendant au moins 1 an en l'absence de traitement ARV	15 mois	Traitement standard non précisé (PI, NNRTI, NRTI)	Le gain de CD4, 12 mois après la mise ARV était relativement faible chez les EC comparé aux patients "non controllers"
Li JZ/Clin. Infect. Dis.2019	Non précisé 9 sites de ACTG	Cohorte	11 EC et 24 VC	EC : patient VIH avec un minimum de 2 CV plasmatique en dessous 500 copies/ml pendant au moins 1 an en l'absence de traitement ARV ; VC : CV compris entre 500 et 1000 copies/ml	24 mois	Rilpivirine Tenofovir Emtricitabine	Réduction significative de l'activation immunitaire %CD38+HLA-DR+CD8 post ARV ; réduction de plusieurs marqueurs d'inflammation

EC: Elite controller ; VC: viremic controller ; CV: charge virale plasmatique VIH-1

3.2.2.6 Effets des ARV sur la morbi-mortalité

Les études de notre revue n'ont pas évalué l'effet des ARV sur la morbidité et la mortalité du fait de la relative rareté des patients "HIV-1 controllers" d'une part et de la progression par définition très lente, ce qui nécessiterait des études très prolongées. Cependant quelques études ont décrit les évolutions cliniques en termes de morbidités cardiovasculaires, d'hospitalisation et de décès chez les "HIV-1 controllers" sans antirétroviraux en comparaison aux personnes séropositives contrôlées sous ARV et/ou aux personnes séronégatives au VIH. Pour certains auteurs, le risque de maladies cardiovasculaires, d'hospitalisation et de décès chez les personnes contrôlant spontanément le virus n'étaient pas différent de celui observé dans les autres populations de l'étude (142,162,163). Ces résultats contrastent avec d'autres études qui sur la base des surrogates cliniques et biologiques montrent que les "HIV-1 controllers" sont plus à risque de développer les maladies cardio-vasculaires (164,165).

3.2.3 Discussion

Malgré le succès remarquable des ARV dans le contrôle de la charge virale, avec pour conséquence la réduction de la transmission du VIH et de la mortalité, les recommandations de traitement universel chez les "HIV-1 controllers" restent mitigées. Cette revue de la littérature avait pour but de faire la synthèse des avantages du traitement ARV précoce chez les "HIV-1 controllers", mais aussi d'en énumérer les risques possibles d'un traitement au long court. La relative rareté des HIV Controllers, rend quasi impossible la mise en place d'un essai randomisé à large spectre comparant le bénéfice et le risque du traitement ARV, cependant plusieurs études observationnelles ont évalué l'impact des ARV chez les "HIV-1 controllers" .

Le traitement ARV tend à ne montrer aucune réduction de la taille du réservoir. L'étude prospective de Li et al. conduite dans 19 sites cliniques du réseau ACTG (AIDS Clinical Trials Group), représentant à ce jour la plus large étude sur le réservoir chez les "HIV-1 controllers" sous ARVs a montré une stabilité de la taille du réservoir 24 mois après le début des ARVs. Les résultats de Hatano et al. confirment cette absence de réduction de l'ADN total à 6 mois, même si une baisse de l'ADN intégré a été observée chez 5 des 16 "HIV Controllers". En revanche, l'étude de Chun et al. rapportaient que les ARV entraînaient une décroissance du réservoir chez les "HIV Controllers". Cette étude manquait de puissance car limitée par la taille de l'échantillon (3 patients sur 4) et la relative durée de suivi, (158). La question de l'évolution à long terme des réservoirs du VIH chez les "HIV-1 controllers" , peut offrir de nouvelles perspectives sur les mécanismes de persistance du VIH et faire progresser les efforts vers la « cure » du VIH. Dans un récent article, Avettand-Fenoel et Rouzioux ont confirmé que les réservoirs du VIH chez les "HIV-1 controllers" sont beaucoup plus faibles que ceux des adultes et des enfants sous ARV efficace pendant plusieurs années. Il a été également montré une diminution du niveau de l'ADN du VIH au fil des années dans la moitié des "HIV-1

Controllers" sans traitement ARV, ce qui suggère une perte progressive des cellules infectées (146). En outre, la grande majorité de l'ADN proviral intégré chez les "HIV Controllers" est défectueuse et ne peut conduire à la production de virions infectieux (51). Ces résultats permettront d'identifier les "HIV-1 controllers" présentant un faible risque de progression et qui n'auraient peut-être pas besoin de traitement ARV.

Sur le plan immuno virologique, notre revue a montré que les ARV limitaient la réplication virale et entraînaient une augmentation des CD4. Même si cela reste modeste comparé aux personnes "Non Controllers", le faible niveau de réplication en l'absence des ARV sur de longues périodes pourrait compromettre la stabilité immunologique. Pereyra et al. ont montré que la baisse des CD4 était plus fréquente chez les "HIV-1 controllers" ayant des virémies détectables (155).

Il ne fait aucun doute que la réponse immunitaire à l'infection par le VIH dont font preuve les "HIV Controllers" est unique, mais les effets de cette réponse ne sont peut-être pas tous bénéfiques. En effet, plusieurs études ont observé une augmentation des marqueurs de translocation bactérienne, d'activation cellulaire et d'inflammation systémique chez les "HIV-1 Controllers" en l'absence de traitement ARV en comparaison aux personnes séronégatives au VIH (18,154,156,166). Les études de notre revue ont montré que l'initiation des ARV chez les "HIV-1 controllers" entraîne globalement une réduction de l'activation immunitaire et de l'inflammation chronique. Cependant, bien que ces marqueurs inflammatoires soient décrits comme facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes VIH+ (167–170), les conséquences cliniques de ceux-ci, restent peu précis chez les "HIV-1 controllers" (171).

Pour certains auteurs, il existe un risque élevé de morbidité cardiovasculaire et d'hospitalisation chez les "HIV-1 controllers" comparé aux personnes VIH- (164,165). En effet, Crowel et al. ont rapporté une augmentation des hospitalisations pour motifs cardiovasculaires et psychiatriques chez 149 "HIV-1 controllers" suivis entre 2005 et 2011 comparé aux VIH+ contrôlés sous ARV. Dans cette étude, seulement 10 patients "HIV-1 controllers" étaient sous ARV, ce qui ne permettait pas d'évaluer efficacement l'effet des ARV sur l'hospitalisation (172). De même, Hsue et al. ont mesuré l'épaisseur de l'intima média de la carotide chez 494 participants, dont 33 "HIV-1 controllers" et 93 VIH-. Les "HIV-1 controllers" avaient une épaisseur de l'intima média plus élevée que celle des VIH- et similaire à celle des VIH+ non traités par ARV et présentant une virémie détectable. La protéine C-réactive était plus élevée chez les "HIV-1 controllers" que chez les VIH-. Par ailleurs, les ARV étaient également associés à une épaisseur intima-média plus élevée (165). Ce qui soulève la question du bénéfice réel des ARV dans la prévention de la maladie cardiovasculaire chez les "HIV-1 Controllers" étant donné que les ARV en constitue un facteur de risque. Dans la même continuité, Pereyra et al. montraient une prévalence élevée d'athérosclérose coronarienne et des marqueurs d'activation immunitaire chez les "HIV-1 controllers" comparé au VIH- (78 % contre 42 %, P

< 0,05)(164). Ces données sont en faveur d'un bénéfice des ARV chez les "HIV-1 controllers" , même si pour d'autres auteurs, il n'y a aucun sur-risque d'hospitalisation chez les "HIV-1 controllers" . Crowel et al, dans une analyse actualisée couvrant une période plus large (2000-2013), n'ont observé aucune différence malgré une taille d'échantillon plus importante (221 "HIV-1 controllers" suivis). Dans l'ensemble, l'hospitalisation était relativement peu fréquente chez les "HIV-1 controllers" (163). Ces résultats contrastent avec ceux précédemment obtenus par les mêmes auteurs (172), mais sont conformes à ceux de Okulicz et al. qui rapportaient peu de décès, peu de pathologies classant SIDA et peu d'hospitalisation chez les "HIV-1 controllers" comparé aux autres personnes vivant avec le VIH (142). Lucero et al. confirmaient également l'absence de sur risque d'hospitalisations chez les "HIV-1 controllers" comparés aux "Non Controllers" sous ARV (162). Dans son étude, certains "HIV-1 controllers" ont été mis sous ARV, l'analyse par strate de CD4 montre que les ARV n'ont pas modifié le risque d'hospitalisation chez les "HIV-1 controllers" ayant un nadir de CD4 <350 cellules/mm³, en revanche, ils ont réduit le risque pour ceux ayant un nadir de CD4 plus élevé, soulignant donc l'importance d'un traitement ARV précoce même chez les "HIV-1 controllers" .

En conclusion, l'indication du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers" doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection, et d'autre part les contraintes et complications associées au traitement. La perte de contrôle virologique, la réplication virale résiduelle, la persistance de l'activation immunitaire et de l'inflammation chronique sont autant de raisons qui pourraient justifier l'initiation du traitement ARV chez les "HIV-1 controllers». Cependant au vue de l'hétérogénéité chez les "HIV-1 controllers" et l'absence de preuve adéquate sur les risques et les avantages des ARV, la prise de décision du traitement ARV devrait être personnalisée et surtout en accord avec le patient, car une des raisons du faible nombre d'essais évaluant les ARV chez les "HIV-1 controllers" est le refus de l'initiation du traitement chez les personnes asymptomatiques suivis depuis plusieurs années (153).

En effet, le traitement ARV pourrait ne pas être indiqué immédiatement chez des "HIV-1 controllers" décrits comme ayant une absence ou de très faibles niveaux de charge virale, aucun signe de progression clinique, des niveaux stables de cellules CD4 (>500 cellules/ μ l) et un bas niveau de réservoir, car en dépit des avantages des ARV, les risques de toxicité médicamenteuse doivent être prise en considération. Certains de ces sujets présentent ce profil extrême après plus de 20-30 ans d'infection (144,146,173–175). En revanche, l'initiation des ARV chez les "HIV-1 controllers" virémiques apparait bénéfique pour réduire l'activation immunitaire et les comorbidités qui en découlent (176). Les recommandations actuelles proscrivent de retarder le traitement ARV chez toute personne diagnostiquée positive au VIH pour rechercher le statut de "HIV-1 controllers" , cependant on note qu'une surveillance particulière de perte de contrôle chez les patients déjà identifiés comme "HIV-1 controllers" s'avère indispensable, et justifierait définitivement l'initiation d'un traitement ARV.

3.2.4 **Article 2** : Elite et Viremic HIV-1 controllers en Afrique

**Ce chapitre contient l'article "Elite and viremic HIV-1 controller in West Africa "
Soumis.**

Elite and viremic HIV-1 controllers in West Africa

Jean Baptiste N'takpe^{1,2,3*}, Delphine Gabillard^{1,2*}, Raoul Moh^{1,2,3}, Elise Gardiennet⁴, Thomas-d'Aquin Toni^{1,2,5}, Gérard M. Kouame^{1,2,3}, Anani Badje^{1,2,3}, Arlette Emieme^{1,2,5}, Sophie Karcher^{1,2}, Jérôme Le Carrou^{1,2}, Hervé Ménan^{1,2,5}, Christine Danel^{1,2}, Serge P. Eholie^{1,2,3}, Christine Rouzioux^{2,6**}, Xavier Anglaret^{1,2**}, Olivier Lambotte^{7,8**}**

* Jean Baptiste N'takpe and Delphine Gabillard contributed equally

** Serge P. Eholie, Christine Rouzioux, Xavier Anglaret and Olivier Lambotte contributed equally

Author affiliation

- 1 Inserm 1219, University of Bordeaux, IRD, Bordeaux, France
- 2 PACCI/ANRS research center, Abidjan, Côte d'Ivoire
- 3 Département de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire
- 4 AP-HP, CHU Necker Enfants Malades, EA 7327 Université Paris Descartes, Paris, France
- 5 CeDReS, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire.
- 6 Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Paris, France
- 7 AP-HP, Hôpital Bicêtre, Clinical Immunology Department, 94270, Le Kremlin Bicêtre, France.
- 8 Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Center for Immunology of Viral, Auto-immune, Hematological and Bacterial diseases (IDMIT/IMVA-HB), UMR1184, 94270, Le Kremlin Bicêtre, France.

Corresponding author

Jean Baptiste N'takpé

Centre INSERM 1219, Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

E-mail: jean-baptiste.ntakpe@u-bordeaux.fr

Abstract

Background

Data on HIV-1 controllers in Africa are scarce. We report the proportion of HIV-1 controllers in a group of adults prospectively monitored with frequent viral load measurements as part of a clinical trial in West Africa.

Methods

For the Temprano trial, ART-naïve HIV-1 infected adults with no criteria for starting ART were randomized to start ART immediately or defer ART until the WHO starting criteria were met. Plasma viral load was measured every six months. The trial follow-up was 30 months. We considered all Temprano participants randomized to defer ART. Patients with all semestrial viral <2000 copies/ml and still off ART at month-30 were defined as HIV-1 controllers. Controllers with all viral loads <50 copies/ml were defined as elite controllers, the rest as viremic controllers.

Results

Of the 1,023 HIV-1-infected adults randomized in the Temprano deferred-ART group, 18 (1.8%) met the criteria for classification as HIV controllers, of whom 7 (0.7%) were elite controllers and 11 (1.1%) viremic controllers. The HIV-1 controllers had low PBMC HIV-1 DNA and low inflammatory marker levels. They maintained high CD4 counts and percentages and had a low morbidity rate.

Discussion

HIV controllers exist in Africa at a proportion close to that reported elsewhere. They represent a small fraction of all HIV-infected patients but raise important questions. Further studies should assess whether starting ART might represent more risk than benefit for some controllers, and where it does, how to identify these patients before they start ART.

Key Words: HIV-1 controllers; elite controllers; viremic controllers; adults; Sub-Saharan Africa

Introduction

Untreated HIV-1 infection leads to AIDS and death in the vast majority of patients. A minority of HIV-1-infected persons, known as long-term non-progressors, remain asymptomatic and maintain high CD4 cell counts without the use of antiretroviral therapy (ART). A smaller group, known as HIV-1 controllers, control HIV-1 replication spontaneously and persistently without treatment (142,143,145). Factors associated with control of the virus include a low reservoir level, a strong HIV-specific TCD4 and TCD8 immune response, the presence of alleles HLA-B*57 and HLA-B*27, and the presence of antiviral restriction factors, among several other immune or genetic factors (141,174,177–180).

Data on HIV-1 controllers in sub-Saharan Africa are scarce (111,181,182) and opportunities to record new data are getting fewer. In the past, many HIV-1-infected individuals living in sub-Saharan Africa had poor access to routine viral load monitoring before they were put on ART. Because ART is now recommended for all HIV-1-infected individuals irrespective of their CD4 count, data on monitored patients who are not on ART will not be recorded in future.

Here we describe the proportion of HIV-1 controllers identified in Côte d'Ivoire, West Africa, in a group of HIV-infected adults people who were followed without ART in the framework of a clinical trial from 2007 to 2015.

Methods

Patients and follow-up

Temprano ANRS 12136 was a 2x2 factorial plan randomized trial of early ART and Isoniazid Preventive Therapy (IPT), the methods and results for which have been reported previously (11). In summary, 2,056 HIV-infected, ART-naïve adults with no criteria for starting ART were randomized: (i) to start ART immediately (Early-ART group) or defer starting until the WHO criteria for starting ART were met (Deferred-ART group); (ii) to be given or not given six months of IPT. The CD4 count and HIV-1 plasma viral load (VL) were measured on enrollment and every 6 months thereafter. At the end of the trial, the HIV-1 DNA in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was measured in all patients and several plasma inflammatory markers were measured in the first 477 participants, using blood samples that had been taken on enrollment and frozen at -80°C (55,183).

The primary analysis showed that the participants randomized to Early-ART had a lower risk of severe morbidity at 30 months (11). The long-term follow-up analysis showed that participants randomized to IPT and those with low plasma sVCAM-1 and sCD14 at baseline had a lower risk of mortality (107,183).

Here we report data from enrollment to month 30 for all trial participants with a baseline plasma HIV-1 RNA of < 2000 copies/ml who were randomized to the Deferred-ART group.

Definitions

We defined as HIV-1 controllers (HIC) patients still alive and off ART at month30, who had at least 3 VLs measurements between baseline and month-30 and for whom all available VLs were below 2000 copies/ml. Controllers with every VL measurement below 50 copies/ml were defined as elite controllers, and the rest as viremic controllers. One blip interim value of above 50 copies/ml (EC) or above 2000 copies/ml (VL) occurring within a significant morbidity event was accepted (184). All other patients were classified as progressors. In this report, we distinguish progressors who did not start ART (progressors-noART) from those who started ART (progressors-ART) during trial follow-up.

Immunological and virological assays

The CD4 percentage and absolute count (True Count® technique on FACScan®, Becton Dickinson) and plasma HIV-1 RNA (Real-time polymerase-chain reaction assay, Generic HIV Viral Load, Biocentric, threshold of detectability 50 copies per milliliter) were carried out in the CeDReS laboratory at the Treichville University Hospital in Côte d'Ivoire. PBMCs HIV-1 DNA (Real-time PCR, Biocentric, Bandol, France) and inflammatory biomarkers (commercially-available enzyme-linked immunosorbent assays) were carried out in France using techniques previously reported (55,183).

Statistical analysis

This is a post-hoc descriptive analysis of the Temprano trial data. Continuous variables are described using medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables are described using numbers and percentages.

The analysis was conducted using SAS software, version 9.4.

Funder, registration and ethics

The Temprano protocol was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT00495651). Informed consent was given prior to participation in the trial. The study sponsor (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) played no part in the conduct of the study or interpretation of the data.

Results

From March 2008 to June 2012, 1,023 patients were enrolled on the Temprano and randomly allocated to the Deferred-ART group. 91 (9%) of them had a baseline plasma HIV-1 RNA below 2000 copies/ml. Of these 91 participants, 40 started ART before month 30, 2 were lost to follow-up while still off ART, and 49 were still in active follow-up, off ART, at month 30 (Fig.1).

The 49 patients still off ART and alive at month 30 had a total of 211 plasma HIV-1 RNA cell measurements (median 5.0 IQR 4.0-5.0) and 212 CD4 cell (median 5.0 IQR 4.0-5.0) measurements between month 6 and month 30, which corresponds to 86.1% and 86.5% of the 245 semestrial plasma HIV-1 RNA and CD4 cell measurements scheduled in the protocol between month 6 and month 30. Based on the above definition, 7 patients (0.7%) were classified as elite controllers, 11 (1.1%) as viremic controllers, 31 (3.0%) as progressors-noART and 40 (3.9%) as progressors-ART (Fig. 1). The four groups were of similar age, gender and CD4 cell count or percentage distribution at baseline. The elite and viremic controllers had lower baseline HIV-1 DNA values than participants in the progressor groups. The percentage of participants with a baseline HIV-1 RNA < 50 copies/ml was 64% in viremic controllers, 48% in progressors-noART and 17% in progressor-ARTs (Table 1). The majority of participants in all groups were women (Table 1).

Table 2 shows all recorded CD4 counts and plasma HIV-1 RNA values for participants who matched the definition for elite or viremic controller. Two elite controllers (EC1 and EC7) had a single VL blip above 50 copies/ml, and one viremic controller (VC4) had a single interim VL of above 2000 copies/ml during a documented malaria episode. Of the 30 CD4 counts measured for the elite controllers over the entire follow-up, 2 (6.7%) were below 350/mm³, 3 (10.0%) were between 350 and 499/mm³ and 25 (83.3%) were 500/mm³ or higher. Of the 50 CD4 counts measured for the viremic controllers over the entire follow-up, 3 (6.0%) were below 350/mm³,

19 (38.0%) were between 350 and 499/mm³ and 28 (56.0%) were 500/mm³ or higher. Of the 89 patients in the four groups, 43 patients participated in the sub-study of immunoinflammatory markers, including 2 elite controllers, 5 viremic controllers, 23 progressors-ART and 13 progressors-noART. Figure 2 shows the values for all groups.

For the 40 patients who started ART before month 30, a total of 103 plasma HIV-1 RNA measurements (median 2.0; IQR 2.0-4.0) and 103 CD4 cell measurements (median 2.0; IQR 2.0-4.0) were carried out between month 6 and starting ART. Of these 40 patients, 31 started ART because they reached at least one clinical or immunological starting criterion from those listed in the WHO guidelines at the time, and 9 because they were pregnant. Before they started ART, 22 patients had less than 3 semestrial VL measurements and 18 patients had 3 or more. Among the latter, the pre-ART viral loads were all below 2000 copies/ml in 3 patients. The other 15 all had one or more viral loads of above 2000 copies/ml.

Discussion

Several definitions have been proposed for classifying individuals as HIV controllers (93,140,143,144). For this study the US definition was used, in which patients not on ART monitored for at least one year are defined as elite controllers if at least three consecutive HIV-1 RNA tests are below 50 copies/ml; and as viremic controllers if at least three consecutive plasma HIV-1 RNA tests are below 2,000 copies/ml, with some above 50 copies/ml (141,142).

To our knowledge, this is the first prospective estimate of the proportion of HIV controllers in Western Africa. In this cohort with semestrial viral load monitoring and a mean of 6 viral load measurements per person, 1.8% of 1,023 adults were classified as HIV-1 controllers, including 0.7% of elite controllers and 1.1% of viremic controllers. These rates are higher than those recently estimated in Uganda and Ethiopia (181,182), and within the range of those found in other continents (142,143,181,182,185). Unlike studies in Europe or North America, the HIV-1 controllers in our study and those in the Ugandan and Ethiopian studies were mostly female, which is consistent with HIV epidemic characteristics in sub-Saharan Africa.

In our study, controllers had low reservoirs and low levels of inflammatory markers. They maintained high CD4 counts and percentages in the medium term, and had few episodes of

severe morbidity. Whether HIV controllers with such a low risk profile should be considered as a group deserving specific guidelines for starting ART is a debatable issue. (75,176)

On the one hand, it is well known that a few controllers ultimately lose virologic control, increase their viral load, decrease their CD4 count and develop HIV-related diseases (93,140,142–144,147–149,186). There can be no doubt that controllers who are destined to subsequently lose virologic control should start ART before the loss of control occurs. In addition, even if they maintain low plasma HIV-1 RNA levels and high CD4 counts in the long term, controllers may have residual viral replication, persistent immune activation and chronic inflammation. This may increase the risk of various diseases while they still apparently control replication (142,162–165).

On the other hand, an unknown percentage of elite controllers may never lose apparent virologic control or have deleterious residual viral replication if they stay off ART, and therefore may not derive any benefit from ART. The fact that these people represent a small percentage of HIV-1 controllers and a tiny percentage of all HIV-1 patients does not remove the question of their individual care. The recommendation to treat all people infected with HIV is based on a favorable collective benefit/risk ratio. If this rule would disadvantage a small number of individuals with an unfavorable individual benefit/risk ratio, it is the responsibility of the healthcare system to identify these individuals and establish specific guidelines for them.

HIV subtypes were not analyzed in this study. In sub-Saharan Africa, a variety of HIV subtypes are in circulation, with a predominance of subtype C (187). In Côte d'Ivoire, the predominant subtype is CRF02_AG (188). The fact that there are apparently as many controllers in an African country with predominant subtype C as in other regions with predominant subtype B may suggest that the HIV subtype may not play a major role in HIV control.

In conclusion, this study provides prospective evidence that HIV controllers exist in West Africa at a proportion close to that previously reported in high-income countries. In accordance with the WHO 2015 guidelines, HIV controllers will now start ART immediately. This will have two consequences. First, it will not be known that they HIV controllers since the current definition is based on a number of measurements repeated over time for patients not on ART. Second, if it were shown that a sub-group of controllers incurred more risks than benefits from starting ART, there are currently no markers to identify people in this sub-group before they

start ART. Further studies should try to confirm whether this sub-group exists, and if it does, identify markers indicating they need not start ART (189).

Acknowledgements

The Temprano trial was supported by grants from the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253): Brigitte Bazin, Géraldine Colin, Jean François Delfraissy, François Dabis, Thierry Menvielle, Claire Rekacewicz

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

We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePReF, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulaire, PACCI, PNLs, PNLT, NPSP, CEPAC international, RIP-plus and INSERM 1219 teams.

Conflicts of interest

All authors report no conflict of interest.

Author contributions

Serge P. Eholié (SPE) Xavier Anglaret (XA) were co-chairs of the Temprano trial.

Jean-Baptiste Ntakpé (JBN), Delphine Gabillard (DG), Christine Rouzioux (CR), SPE, XA and Olivier Lambotte (OL) formulated the hypotheses and research questions.

Anani Badje (AnB), Raoul Moh (RM), Gérard M. Kouame (GMK), Jérôme Le Carrou (JLC), Sophie Karcher (SK), CD, SPE, and XA recruited and followed the patients and collected clinical data.

Arlette Emieme (AE), Elise Gardiennet (EG), Hervé Menan (HM) and CR performed the biological tests.

DG and JBN performed the statistical analysis.

JBN, DG and XA drafted the manuscript. All authors provided critical input into the manuscript.

References

1. Sajadi MM, Constantine NT, Mann DL, Charurat M, Dadzan E, Kadlecik P, et al. Epidemiologic characteristics and natural history of HIV-1 natural viral suppressors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 1;50(4):403–8.
2. Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 May;6(3):163–8.
3. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1;41(7):1053–6.
4. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1163–9.
5. Thèze J, Chakrabarti LA, Vingert B, Porichis F, Kaufmann DE. HIV controllers: a multifactorial phenotype of spontaneous viral suppression. *Clin Immunol*. 2011 Oct;141(1):15–30.
6. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, Wegner S, Weintrob A, Ganesan A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis*. 2009 Dec 1;200(11):1714–23.
7. Pereyra F, Addo MM, Kaufmann DE, Liu Y, Miura T, Rathod A, et al. Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008 Feb 15;197(4):563–71.
8. Sáez-Cirión A, Sinet M, Shin SY, Urrutia A, Versmisse P, Lacabaratz C, et al. Heterogeneity in HIV suppression by CD8 T cells from HIV controllers: association with Gag-specific CD8 T cell responses. *J Immunol*. 2009 Jun 15;182(12):7828–37.
9. Lambotte O, Ferrari G, Moog C, Yates NL, Liao H-X, Parks RJ, et al. Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2009 May 15;23(8):897–906.
10. Côrtes FH, Passaes CP, Bello G, Teixeira SL, Vorsatz C, Babic D, et al. HIV controllers with different viral load cutoff levels have distinct virologic and immunologic profiles. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 1;68(4):377–85.
11. Sáez-Cirión A, Pancino G, Sinet M, Venet A, Lambotte O, ANRS EP36 HIV CONTROLLERS study group. HIV controllers: how do they tame the virus? *Trends Immunol*. 2007 Dec;28(12):532–40.
12. Avettand-Fenoel V, Bayan T, Gardienet E, Boufassa F, Lopez P, Lecuroux C, et al. Dynamics in HIV-DNA levels over time in HIV controllers. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(1):e25221.

13. UNAIDS_Global HIV & AIDS statistics-2019 fact sheet [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
14. Kayongo A, Gonzalo-Gil E, Gümüşgöz E, Niwaha AJ, Semitala F, Kalyesubula R, et al. Brief Report: Identification of Elite and Viremic Controllers From a Large Urban HIV Ambulatory Center in Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 01;79(3):394–8.
15. Kiros YK, Elinav H, Gebreyesus A, Gebremeskel H, Azar J, Chemtob D, et al. Identification and characterization of HIV positive Ethiopian elite controllers in both Africa and Israel. *HIV Med*. 2019;20(1):33–7.
16. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
17. Affi R, Gabillard D, Dunyach-Remy C, Ntakpe J-B, Moh R, Badje A, et al. 0.1. Association of plasma sVCAM-1 and sCD14 with mortality in HIV-1 infected West African adults with high CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Oct 14;
18. N'takpe JB, Gabillard D, Moh R, Gardiennet E, Emieme A, Badje A, et al. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts. *EBioMedicine*. 2020 Jun;56:102815.
19. 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.
20. Sörstedt E, Nilsson S, Blaxhult A, Gisslén M, Flamholc L, Sönerborg A, et al. Viral blips during suppressive antiretroviral treatment are associated with high baseline HIV-1 RNA levels. *BMC Infect Dis*. 2016 21;16:305.
21. Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, Young EH, Olson AD, Naranbhai V, et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. *AIDS*. 2014 Jan 14;28(2):149–62.
22. Canouï E, Lécuroux C, Avettand-Fenoël V, Gousset M, Rouzioux C, Saez-Cirion A, et al. A Subset of Extreme Human Immunodeficiency Virus (HIV) Controllers Is Characterized by a Small HIV Blood Reservoir and a Weak T-Cell Activation Level. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx064.
23. Olson AD, Meyer L, Prins M, Thiebaut R, Gurdasani D, Guiguet M, et al. An evaluation of HIV elite controller definitions within a large seroconverter cohort collaboration. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86719.
24. Naicker P, Sayed Y. Non-B HIV-1 subtypes in sub-Saharan Africa: impact of subtype on protease inhibitor efficacy. *Biol Chem*. 2014 Oct;395(10):1151–61.

25. Toni T d'Aquin, Masquelier B, Minga A, Anglaret X, Danel C, Coulibaly A, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance in recently infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire: A 4-year survey, 2002-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Sep;23(9):1155–60.
26. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
27. Noël N, Saez-Cirion A, Avettand-Fenoël V, Boufassa F, Lambotte O. HIV controllers: to treat or not to treat? Is that the right question? *Lancet HIV*. 2019 Dec;6(12):e878–84.
28. Chereau F, Madec Y, Sabin C, Obel N, Ruiz-Mateos E, Chrysos G, et al. Impact of CD4 and CD8 dynamics and viral rebounds on loss of virological control in HIV controllers. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0173893.
29. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, Benito JM, Leal M, Lopez-Galindez C, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *AIDS*. 2016 15;30(8):1209–20.
30. Madec Y, Boufassa F, Porter K, Prins M, Sabin C, d'Arminio Monforte A, et al. Natural history of HIV-control since seroconversion. *AIDS*. 2013 Sep 24;27(15):2451–60.
31. Noel N, Lerolle N, Lécuroux C, Goujard C, Venet A, Saez-Cirion A, et al. Immunologic and Virologic Progression in HIV Controllers: The Role of Viral 'Blips' and Immune Activation in the ANRS CO21 CODEX Study. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0131922.
32. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1059–67.
33. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012 Nov 28;26(18):2409–12.
34. Lucero C, Torres B, León A, Calvo M, Leal L, Pérez I, et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm³. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Aug;29(8):1161–7.
35. Crowell TA, Ganesan A, Berry SA, Deiss RG, Agan BK, Okulicz JF, et al. Hospitalizations among HIV controllers and persons with medically controlled HIV in the U.S. Military HIV Natural History Study. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20524.
36. Eholie 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 Mar;28 Suppl 2:S101-104.

Table 1. HIV-1 infected adults randomized in the Deferred ART group of Temprano with a plasma HIV-1 RNA below 2000 copies/ml (N=89*)

	<i>Did not start ART before 30 months</i>			<i>Started ART before 30 months</i>
	<i>Elite controllers n=7</i>	<i>Viremic controllers n=11</i>	<i>Progressors noART n=31</i>	<i>Progressors ART n=40</i>
Baseline				
Age, years, median (IQR)	34 (27-49)	35 (32-44)	36 (31-42)	34 (30-42)
Sex, female, n (%)	6 (85.7)	10 (90.9)	26 (83.9)	38 (95.0)
WHO clinical stage 1 or 2, n (%)	7 (100)	11 (100)	29 (93.5)	37 (92.5)
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	24.0 (21.4-26.6)	25.0 (22.8-29.7)	24.3 (21.8-26.9)	22.9 (21.0-26.0)
Hemoglobin, g/liter, median (IQR)	128 (116- 131)	118 (110- 124)	114 (107- 127)	109 (99-117)
Positive HBs Antigen, n (%)	0 (0)	1 (9.1)	2 (6.5)	3 (7.5)
CD4 cell count/mm ³ , median (IQR)	595 (508-685)	514 (471-611)	556 (476-668)	451 (336-521)
CD4 percentage , median (IQR)	31.2 (21.7-35.4)	28.2 (22.8-32.3)	25.5 (23.0-28.5)	21.5 (18.6-25.9)
Plasma HIV-1 RNA, n (%)				
<50 copies/ml	7 (100)	7 (63.6)	15 (48.4)	7 (17.5)
50-2000 copies/ml	0	4 (36.4)	16 (51.6)	33 (82.5)
HIV-1 DNA, log ₁₀ copies/10 ⁶ PBMC, Median (IQR)	0.0 (0.0-1.3)	1.6 (1.4-1.7)	2.1 (1.9-2.5)	2.4 (2.0-2.7)
Follow-up				
Received Isoniazid Preventive Therapy, n (%)	3 (42.9)	6 (54.5)	11 (35.5)	23 (57.5)
Delta CD4 count M0 to M30, median (IQR)	-38 (-166 ; +62)	+38 (-1 ; +85)	-71 (-143 ; +83)	+103 (+34 ; +245)
Serious adverse event (SAE), n (%)				
Patients with at least one SAE	0 (0)	1 (9.1)	1 (3.2)	4 (10.0)
Number of SAE	0	1†	1††	5†††

Footnotes to Table 1

* The 2 patients lost to follow-up while still off ART are not included in this table

† Pyelonephritis in a patient with decompensated diabetes

†† Pelvic carcinosis, n=1

††† Pulmonary Tuberculosis, n=3 ; Pyelonephritis, n=1 ; Profound Lymph-node Tuberculosis, n=1

IQR: Interquartile range

WHO: World Health Organization

ART: Antiretroviral Therapy

PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells

DNA: deoxyribonucleic acid

RNA: ribonucleic acid

Table 2. Baseline characteristics and CD4 and HIV-1 viral load values over time in Elite Controllers and Viremic Controllers

<i>Patient</i>	<i>SEX</i>	<i>AGE</i>	<i>Baseline HIV-1 DNA *</i>	<i>Baseline HIV-1 RNA **</i>	<i>M6 HIV-1 RNA **</i>	<i>M12 HIV-1 RNA **</i>	<i>M18 HIV-1 RNA **</i>	<i>M24 HIV-1 RNA **</i>	<i>M30 HIV-1 RNA **</i>	<i>Baseline CD4 Count† (%)</i>	<i>M6 CD4 Count† (%)</i>	<i>M12 CD4 Count† (%)</i>	<i>M18 CD4 Count† (%)</i>	<i>M24 CD4 Count† (%)</i>	<i>M30 CD4 Count† (%)</i>
EC 1	F	34	46	0	0	0	125	0	0	592 (35%)	426 (38%)	598 (37%)	619 (40%)	536 (37%)	528 (31%)
EC 2	F	35	17	0	0	0	Missing	0	0	508 (24%)	517 (28%)	735 (32%)	Missing	1153 (27%)	342 (16%)
EC 3	M	26	22	0	0	0	0	0	0	612 (31%)	624 (40%)	661 (32%)	773 (38%)	565 (45%)	674 (42%)
EC 4	F	30	0	0	0	0	Missing	Missing	0	599 (22%)	498 (23%)	290 (21%)	Missing	Missing	359 (20%)
EC 5	F	27	0	0	0	0	0	Missing	Missing	502 (39%)	802 (41%)	595 (45%)	553 (50%)	Missing	Missing
EC6	F	49	0	0	0	0	0	0	0	782 (34%)	740 (35%)	807 (32%)	1096 (28%)	929 (31%)	771 (30%)
EC 7	F	53	0	0	0	188	0	0	0	685 (22%)	787 (26%)	639 (23%)	918 (25%)	761 (24%)	748 (26%)
VC 1	F	30	27	0	0	0	0	324	Missing	1456 (30%)	1307 (33%)	1392 (30%)	1148 (37%)	522 (41%)	Missing
VC 2	F	48	43	0	0	0	0	997	0	611 (41%)	578 (37%)	798 (41%)	470 (42%)	464 (42%)	497 (34%)

Table 2 (continued). Baseline characteristics, CD4, and HIV-1 viral load values over time in Elite Controllers and Viremic Controllers

<i>Patient</i>	<i>SEX</i>	<i>AGE</i>	<i>Baseline HIV-1 DNA *</i>	<i>Baseline HIV-1 RNA **</i>	<i>M6 HIV-1 RNA **</i>	<i>M12 HIV-1 RNA **</i>	<i>M18 HIV-1 RNA **</i>	<i>M24 HIV-1 RNA **</i>	<i>M30 HIV-1 RNA **</i>	<i>Baseline CD4 Count† (%)</i>	<i>M6 CD4 Count† (%)</i>	<i>M12 CD4 Count† (%)</i>	<i>M18 CD4 Count† (%)</i>	<i>M24 CD4 Count† (%)</i>	<i>M30 CD4 Count† (%)</i>
VC 3	F	44	0	0	0	0	1371	0	0	471 (24%)	530 (28%)	557 (26%)	495 (24%)	473 (23%)	589 (33%)
VC 4	F	24	217	0	499	0	23324	1317	215	547 (21%)	445 (21%)	565 (28%)	357 (30%)	575 (25%)	524 (25%)
VC 5	F	35	35	786	1022	0	0	708	Missing	514 (32%)	321 (31%)	383 (35%)	282 (26%)	435 (39%)	Missing
VC 6	F	35	40	1452	715	1654	869	493	0	504 (23%)	592 (29%)	683 (27%)	666 (26%)	563 (26%)	505 (25%)
VC 7	F	36	Missing	1449	619	0	1030	0	417	309 (34%)	470 (30%)	420 (28%)	403 (28%)	479 (29%)	347 (30%)
VC 8	F	32	152	0	0	353	Missing	901	0	578 (27%)	732 (25%)	557 (27%)	Missing	514 (25%)	674 (27%)
VC 9	M	44	40	0	0	0	0	455	413	354 (22%)	378 (24%)	373 (22%)	452 (27%)	438 (27%)	353 (28%)
VC 10	F	51	20	0	0	0	2066	715	371	502 (29%)	667 (38%)	540 (36%)	479 (30%)	547 (35%)	578 (35%)
VC 11	F	34	49	1377	Missing	Missing	1388	749	453	702 (28%)	Missing	Missing	669 (33%)	512 (29%)	787 (29%)

Footnotes to Table 2

M0: Month 0 (baseline);

M6: Month 6

‰: percentage

EC: Elite Controller

VC: Viremic Controller

* copies per 10^6 Peripheral Blood Mononuclear Cells

** copies per milliliter

† per cubic millimeter

RNA: ribonucleic acid

DNA: deoxyribonucleic acid

List of Figures

Figure 1: Flow chart

Footnotes to Figure 1

* These 2 patients were lost to follow-up while still off ART and after only one viral load measurement.

† These 40 patients started ART before the end of the trial.

Figure 2: Baseline biomarker levels in Elite controllers, Viremic controllers and Progressors

Footnotes to Figure 2

Each boxplot display the minimum, first quartile (Q1), median, third quartile (Q3), and maximum value of the marker. Dots below and above the minimum and maximum values are outliers.

Interferon gamma-induced Protein 10 and d-dimer

IL1-RA: Interleukin-1 Receptor Antagonist

sCD14: soluble Cluster of Differentiation 14

sVCAM : Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1

CD 163: Cluster of Differentiation 163

US CRP: Ultra Sensitive C-Reactive Protein

IL6: Interleukine 6

Prog-no ART : Progressors –no ART

Prog-ART : Progressors –AR

Figure 1

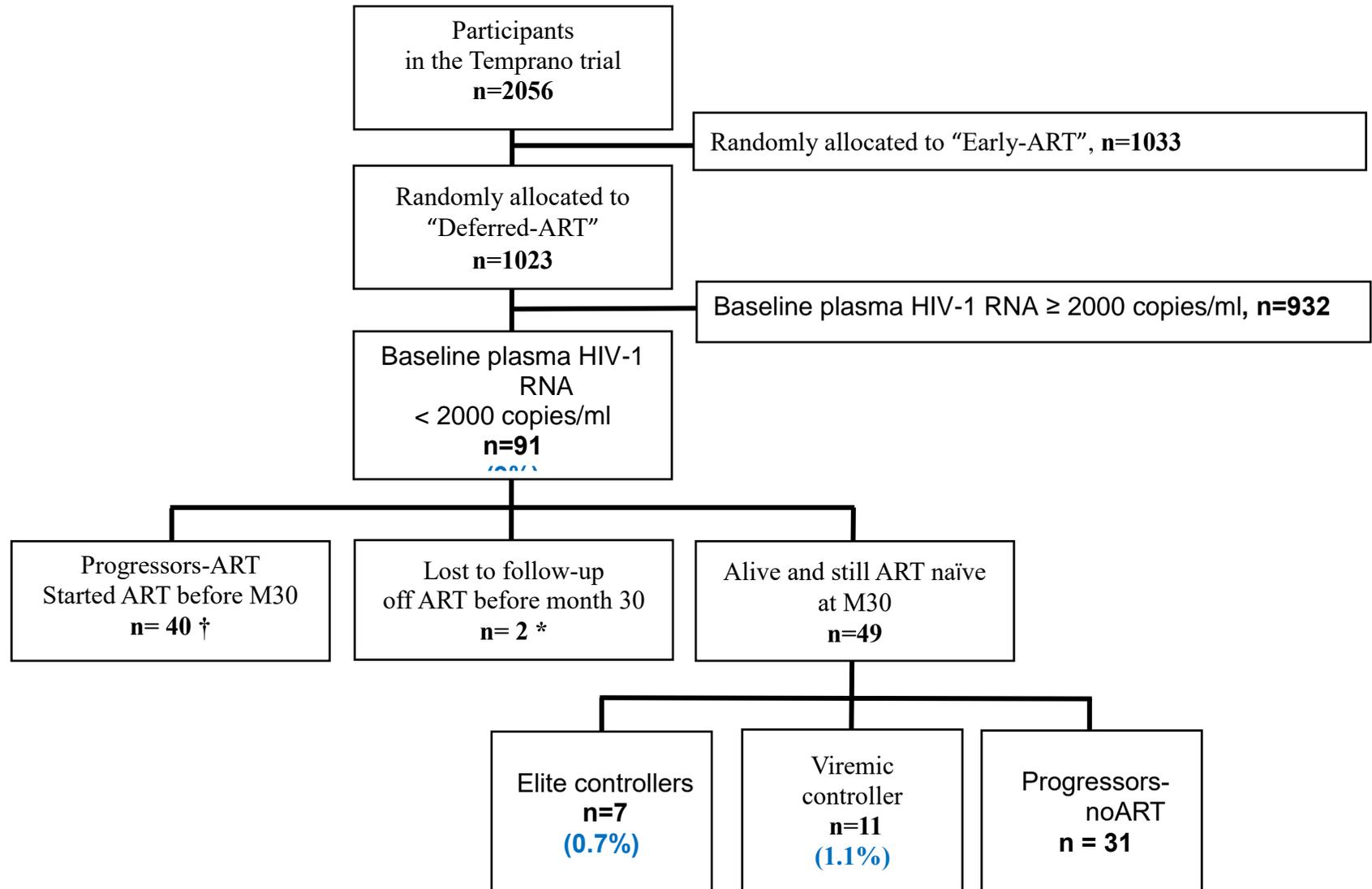


Figure 2

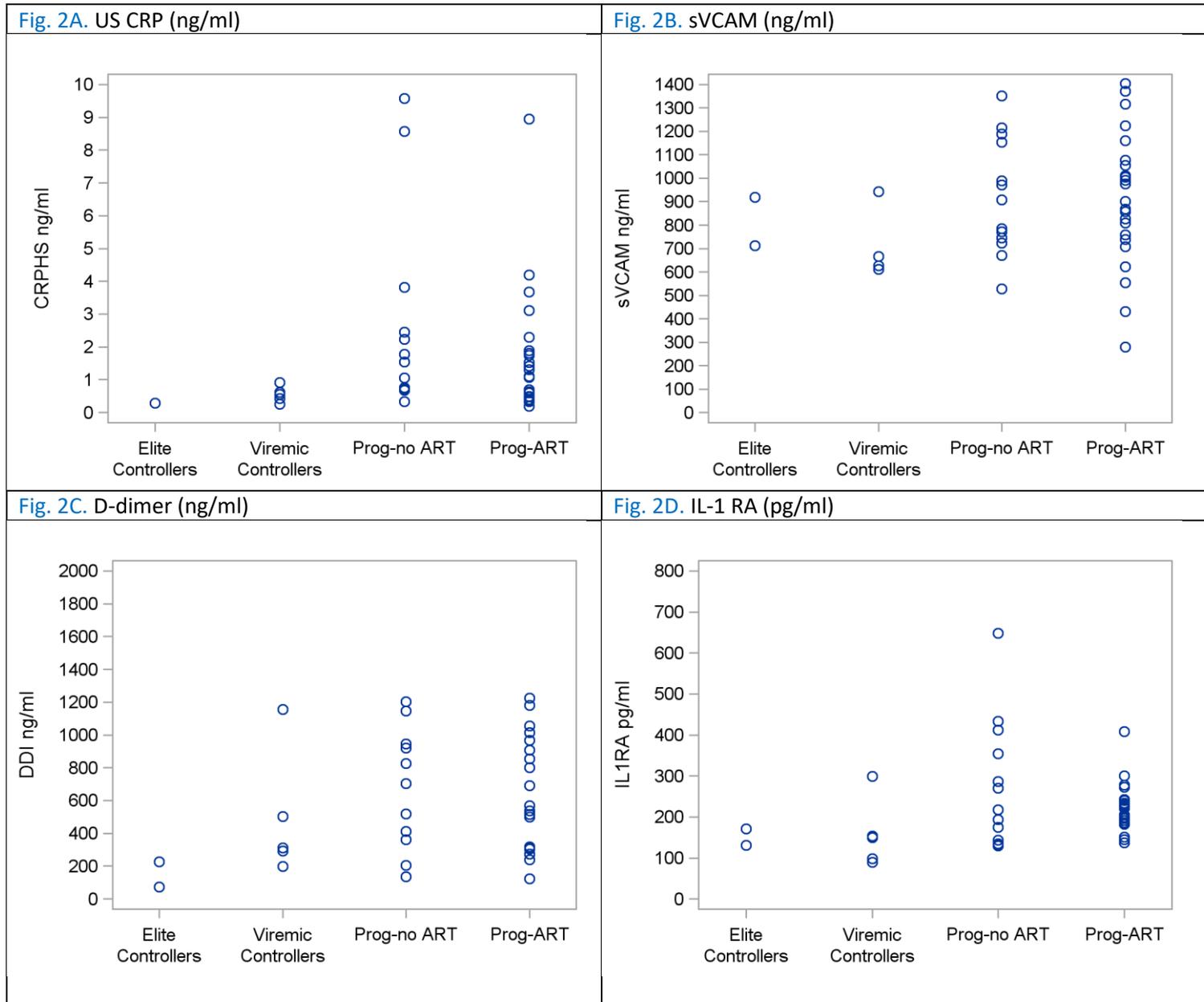


Fig. 2E. CD163 (ng/ml)

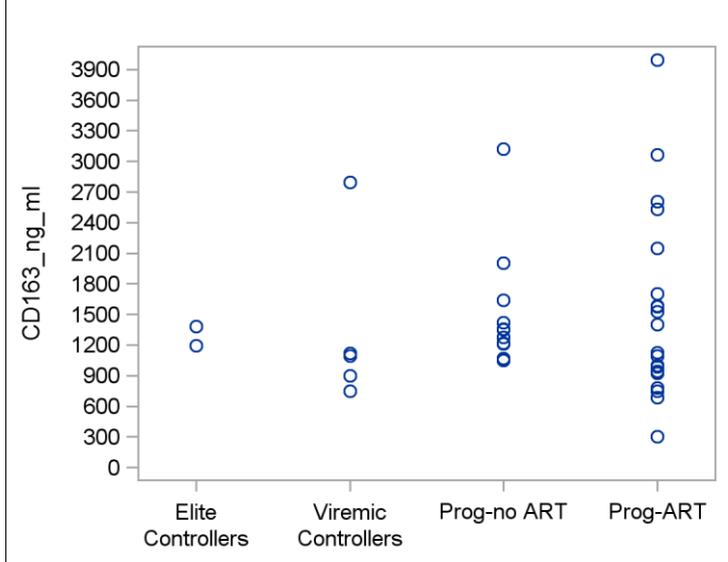


Fig. 2F. sCD14 (ng/ml)

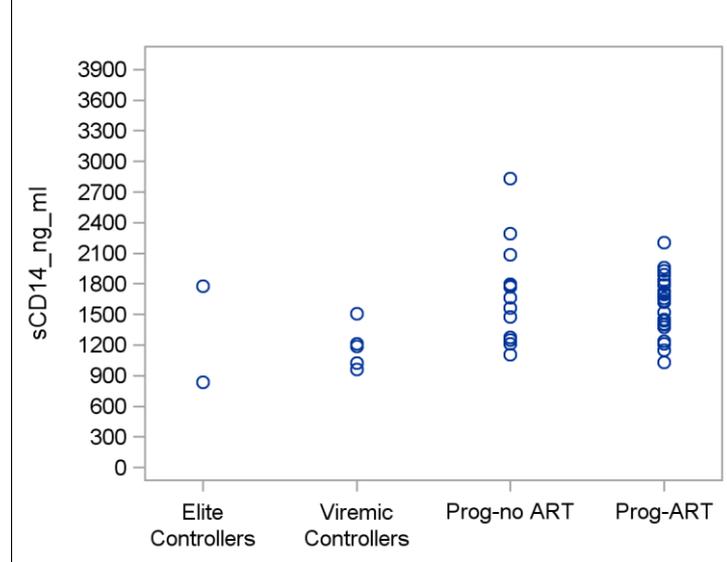


Fig. 2G. IL 6 (pg/ml)

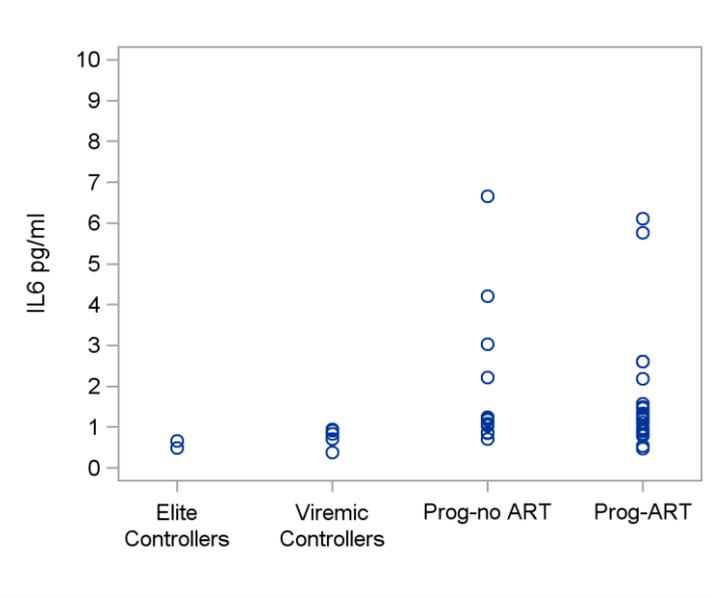
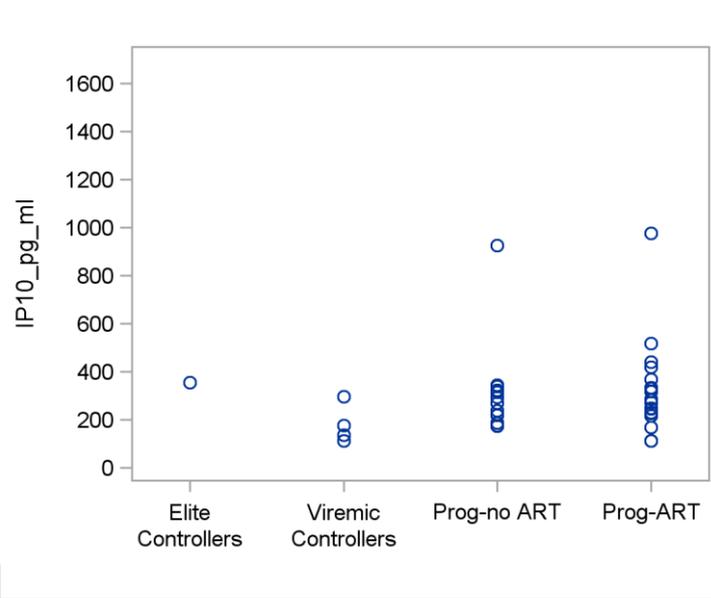


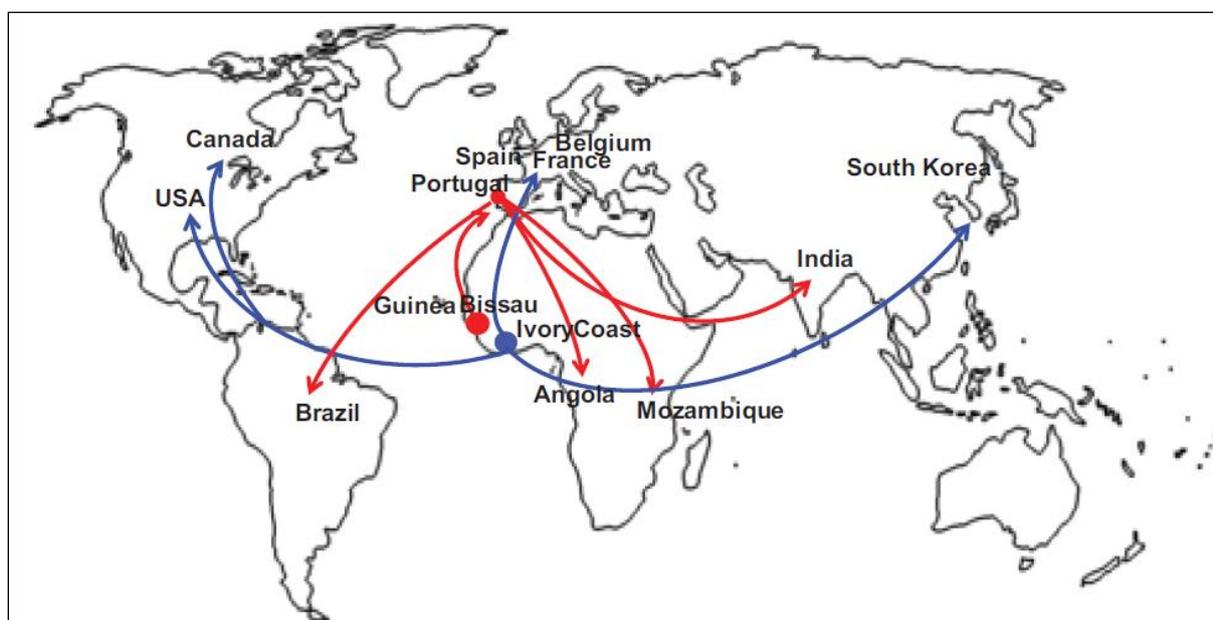
Fig. 2H. IP 10 (pg/ml)



3.3 Traitement universel précoce et infection par le VIH-2

L'infection à VIH-2 est majoritairement localisée en Afrique de l'Ouest, en particulier en Guinée-Bissau (prévalence la plus élevée), au Sénégal, au Cap-Vert, en Côte-d'Ivoire, au Mali, et au Burkina-Faso. Elle s'est propagée dans d'autres régions en Afrique, en Europe, en Inde et aux États-Unis à la faveur des échanges commerciaux et des mouvements migratoires avec l'Afrique de l'Ouest. **Figure 8.**

Les données précises et actualisées sur la prévalence sont rares, ni le Programme commun des Nations unies pour la lutte contre le VIH (ONUSIDA), ni l'OMS ne disposent de systèmes de surveillance officiels pour le VIH-2 (75). Toutefois, les personnes infectées par le VIH-2 sont estimées à 10-20 % des personnes VIH+ en Afrique de l'Ouest et représentent environ 1 à 2 millions des personnes à l'échelle mondiale (19,190).



*En bleu : Principales voies de propagation à partir de l'épicentre de la Côte d'Ivoire
En rouge : Principales voies impliquant les liaisons lusophones*

Figure 8 : Principales voies de propagation du VIH-2 à l'échelle mondiale

Source: référence (92-94,191)

Outre sa localisation géographique, le VIH-2 se distingue du VIH-1 par une période de latence clinique asymptomatique plus longue, une déplétion plus lente des cellules CD4, une charge virale au « set point » 10 à 30 fois plus basse et des virémies plus faibles jusqu'aux stades cliniques (192–195). En conséquence, une transmission plus faible tant au niveau horizontal que vertical, une morbidité sévère et une mortalité moins fréquente que dans le cas de l'infection par le VIH-1. Environ 80 % des patients infectés par le VIH-2 se comportent comme des asymptomatiques à long terme ("Long Term Non Progressors") et environ 25 à 40 % des

patients non traités se comportent comme des "Elites controller" (19,191,196–198). Cependant, en absence de traitement ARV adapté, l'infection par le VIH-2 évolue vers le stade Sida et le décès dans la majorité des cas (190,199–202).

Sur le plan thérapeutique antirétrovirale, le VIH-2 se caractérise par sa résistance intrinsèque aux INNTIs (203) et à l'enfuvirtide (inhibiteur de fusion) (204), présente une réponse sous-optimale à certains IP (205) et présente une faible barrière génétique à la résistance aux INTIs (206), limitant ainsi les options de traitement.

La stratégie thérapeutique pour les personnes vivant avec le VIH-2 reste un défi, le VIH-2 est peu abordé dans les recommandations de traitement ARV. Les directives 2010 de l'OMS, adoptées par les différents pays d'Afrique de l'Ouest, préconisaient l'utilisation du lopinavir boosté par du ritonavir comme option privilégiée ou un traitement à base de trois INTI comme alternative (116), tandis que les directives britannique et française recommandaient d'initier deux INTIs associés à un IP boosté ou à un inhibiteur d'intégrase, et excluent l'utilisation de trois INTIs comme traitement de première ligne chez les personnes vivant avec le VIH-2 (207,208). Aux USA, les directives révisées 2019, ne recommandent aucun régime spécifique pour l'infection à VIH-2, mais, spécifient les traitements à proscrire (191). En 2019, l'OMS recommandait comme traitement de première ligne chez les personnes qui débutent les ARV, le dolutégravir (DTG) en combinaison avec deux INTIs, sans aucune spécification concernant le VIH-2 (74). La mise en œuvre de cette recommandation dans les pays à ressources faibles reste limitée du fait de la non disponibilité en routine du DTG et l'utilisation de cette molécule dans les centres de références comme traitement de 3^e ligne (209).

En absence d'essai contrôlé randomisé sur la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH-2, il n'y a pas de consensus sur les questions de « quand commencer le traitement ARV chez les patients VIH-2 » et « quel choix thérapeutique utilisé en première ou en second intention » (75,191,210). Concernant le choix thérapeutique, deux essais ont récemment été publiés. Le premier était un essai de phase 2 non comparatif qui évaluait chez 30 adultes infectés par le VIH-2, l'efficacité du raltégravir/tenofovir/emtricitabine. 12 (40%) des 30 participants était en succès à 48 semaines (211). Le second qui évaluait l'elvitegravir/cobicistat/emtricitabine et le ténofovir chez 30 adultes infectés par le VIH-2 n'a retrouvé aucun décès et aucun évènement clinique classant SIDA à 48 semaines (212). D'autres essais non encore publiés dont l'essai FIT-2 (First-Line Treatment for HIV-2 ; NCT02150993), randomisé multi-pays, en Afrique de l'Ouest, de phase IIb non comparative, chez 210 adultes infectés par le VIH-2, naïfs d'ARV, évaluée à 96 semaines l'efficacité et la sécurité de la zidovudine vs. lopinavir/ritonavir vs. raltegravir en association avec 2 INTIs (213) et enfin l'essai NCT03224338 qui évalue le dolutégravir chez 30 adultes infectés par le VIH-2.

Si la recherche progresse sur les choix de traitement efficace contre le VIH-2, la question du meilleur moment pour initier le traitement ARV demeure non résolue. Les données existantes

sur le VIH-2, issues de cohortes observationnelles, de petites séries de cas, de données in-vitro, et l'extrapolation des données sur le VIH-1 recommandent que le traitement ARV soit initié au moment du diagnostic du VIH-2 ou peu après afin de prévenir la progression de la maladie et la transmission (75,214). Cependant, au vue de la récupération lente des CD4, de l'échec virologique et de l'apparition de résistances virales chez les personnes séropositives au VIH-2 qui suivent un traitement ARV d'une part, et de la limitation des options thérapeutiques de deuxième et troisième ligne d'autre part, la question de l'initiation précoce du traitement ARV chez les patients VIH-2 méritent d'être discuté, en tenant compte du bénéfice et des risques pour le patient et des ressources disponibles.

Plusieurs études montrent un gain de CD4 sous-optimal chez les patients infectés par le VIH-2 sous thérapie antirétrovirale (190,198,200,202). Matheron et al. dans la cohorte française ANRS CO5 HIV-2 observaient une très faible augmentation au cours du premier mois (48 CD4/mm³) et une augmentation presque nulle (10 CD4/mm³) au cours des 12 mois suivants (215). Une faible récupération des CD4 chez les patients atteints du VIH-2 a même été observée après ajustement à la charge virale plasmatique avant traitement (216), ce que certaines hypothèses attribuent à une mauvaise récupération des CD4. Des études plus récentes avec des régimes à base d'IP boostée et d'INI offrent des réponses immunologiques variables (202,212,217). Ba et al observaient une augmentation des CD4 en médiane de 161 CD4/mm³ à la semaine 48 chez des patients sous l'elvitegravir/cobicistat emtricitabine et ténofovir (212), tandis que Matheron et al. retrouvaient une moins bonne réponse immunologique chez les patients sous Raltégravir/Tenofovir/Emtricitabine avec un gain médian 87 CD4/mm³ (211). Les données sur la reconstitution des CD4 à long terme sont rares. Seules quelques études sur le VIH-2 ont eu un délai de suivi supérieur à 12 mois, ce qui limite la compréhension de l'évolution des réponses au traitement dans le temps. Minchella et al. évaluaient, en Côte d'Ivoire, la reconstitution des CD4 à long terme selon le type du VIH chez 3487 patients sous ARV pendant 4 ans en médiane. La proportion de patients ayant atteint des CD4 \geq 500/mm³ après 3 ans et 6 ans était de (VIH-1 : 30% et 57%; VIH-1+2: 23% et 54% et VIH-2: 20% et 42 %) (216). Ces proportions étaient encore plus faibles lorsque les ARV ont été débuté à moins de 200/ mm³.

Concernant la charge virale, les patients VIH-2 ont une charge virale indétectable à la mise sous ARV dans 10 à 40 % des cas (190). Dans l'étude de Raugi et al. qui évaluait les résultats à long terme de la thérapie antirétrovirale chez 291 personnes VIH-2 suivi dans les programmes de soins au Sénégal, entre 2005 et 2018, 38,9 % des participants n'ayant jamais reçu de traitement ARV et 76,3 % de ceux qui en recevaient avaient une charge virale à l'inclusion inférieure à 50 copies/mL (considérée comme "supprimée virologiquement" avant la mise sous ARV) (198). En outre, les gains médians de CD4 sous ARV par année étaient généralement modestes et plus de 25 % de patients ont baissé les CD4 malgré le traitement ARV et/ou ont développé des infections opportunistes (198).

Un autre élément à prendre en compte dans les cohortes de personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV est le taux élevé de perdus de vue. Une revue de la littérature montre que 56 % des personnes vivant avec le VIH-2 dans les continuums de soins en Afrique de l'Ouest sont perdus de vue (218). Cette notion de perdus de vue est fonction des définitions utilisées et reste fortement liée à plusieurs facteurs (refus de soins en général dû au caractère asymptomatique ou pauci symptomatique de l'infection à VIH-2, patients transférés ou déplacés, mortalité...). Il est donc difficile de mesurer la part liée à l'initiation précoce du traitement chez les personnes asymptomatiques et stables. Toutefois, 25 % des personnes de la cohorte IeDEA-Afrique de l'Ouest HIV-2 (consortium regroupant 13 sites cliniques dans 5 pays) ont été perdus de vue après initiation du traitement ARV.

En outre, il existe de plus en plus d'échec au traitement ARV chez les patients VIH-2. Charpentier, et al, ont montré sur les données de la cohorte IeDEA, que sur 145 patients VIH-2 sous ARV, 37 (25%) étaient en échec virologique au seuil de 50 copies /mm³. Et parmi les patients en échec, 21/25 (84%) étaient résistants aux INTIs et 20/29 (69%) aux IPs. Ces taux élevés d'échec sont liés à la difficulté à proposer la bonne séquence d'initiation des régimes ARV disponibles, des problèmes liés à l'observance ainsi que l'absence de tests de routine de la charge virale du VIH-2, ce qui compromet la survie des patients VIH-2 en échec (219,220). Tchounga et al. décrivaient la survie à 5 ans chez les patients VIH-2 majoritairement sous IP, en échec virologique avec au moins une mutation de résistance. 32,3 % des patients étaient décédés et 13 % étaient perdus de vue. La probabilité de survie à 5 ans était de 65 % (209). Dans cette étude, seuls, 9 % des patients qui avaient des virus résistants sont passés au raltégravir, aucun d'entre eux n'a reçu de dolutégravir. Parmi les patients décédés ou perdus de vue, seuls 7 % et 14 % respectivement, sont passés à un INI et au darunavir (209). Un autre facteur à prendre en compte dans la survenue des échecs est la rupture des stocks de médicaments. Une enquête récente a fait état de ruptures de stock d'ARV dans 21,8% des établissements de santé sénégalais (198).

Dans ce contexte, où le traitement du VIH-2 est compliqué du fait de la disponibilité limitée des ARV actifs contre le VIH-2 et l'accès insuffisant aux tests de charge virale et de résistance, le traitement universel pourrait complexifier davantage la prise en charge des patients vivant avec le VIH-2 qui, devront initier plus précocement les seuls régimes ARV disponibles où les choix de deuxième ligne de traitement sont limités en cas de résistance (205,209,220).

3.4 Traitement universel précoce et erreurs diagnostiques

3.4.1 Problématique

L'identification des patients infectés par le VIH est une étape primordiale à l'ère du traitement universel précoce, car elle constitue la porte d'entrée dans le processus de soins et de traitement.

Depuis le début de l'épidémie, de nombreux outils ont été développés pour améliorer le diagnostic de l'infection par le VIH et favoriser l'instauration précoce du traitement ARV.

Afin de permettre un meilleur accès aux services de dépistage du VIH dans les pays à ressources limitées, des tests de diagnostic rapide (TDR) ont été déployés à large échelle. Les TDR préqualifiés par l'OMS ont une sensibilité élevée dépassant 99 % et une spécificité dépassant 98 % et se sont révélés très fiables dans différents contextes en Afrique et au Brésil (221). De plus, ils sont peu onéreux, faciles d'utilisation, ne nécessitant pas une chaîne de froid pour le stockage, ni du personnel de laboratoire hautement qualifié. Les TDR ont permis de décentraliser le dépistage vers des centres périphériques et de raccourcir le délai de mise sous traitement des patients infectés par ce virus.

Toutefois, les rapports faisant état de diagnostics erronés de la séropositivité sont préoccupants. Les données publiées sur les programmes en Afrique indiquent des diagnostics faussement positifs allant de moins de 1 % à plus de 10 % (24,26,222–225).

Pour renforcer la précision et la fiabilité de ces tests rapides, l'OMS recommande aux états, une stratégie ou un algorithme de dépistage associant l'utilisation séquentielle de deux TDR dans les régions à forte prévalence du VIH (> 5%) et de recourir à trois tests positifs consécutifs pour établir un diagnostic de séropositivité au VIH dans les milieux à faible prévalence du VIH, (<5%). En outre, l'OMS, recommande de re-tester toute personne anciennement ou nouvellement dépistée positive au VIH pour confirmer la séropositivité avant le début du traitement. Les tests de vérification sont supplémentaires et consécutifs aux deux ou trois tests utilisés, menant à un premier diagnostic positif et devrait se faire de préférence en utilisant un nouvel échantillon chez la personne initialement séropositive et en faisant appel à un prestataire différent utilisant le même algorithme de test (226,227) [Figure 9](#).

Malheureusement, ces recommandations ne sont pas toujours mises en œuvre et de nombreux pays utilisent encore des algorithmes dans lesquels deux TDR positifs sur trois constituent un diagnostic de séropositivité suffisant pour initier le traitement.

Plusieurs rapports ont montré que les tests de dépistage du VIH ne sont pas toujours effectués de manière appropriée (228), et dans certains pays, les systèmes de qualité n'ont pas suivi l'extension des tests. De même, une revue publiée en 2020 sur l'adhésion des Etats aux directives de l'OMS sur le dépistage dans le but d'améliorer la qualité du diagnostic, montre une faible adoption mondiale des recommandations, avec seulement 26 % des stratégies de dépistage conformes aux orientations de l'OMS (226) [Table 5](#).

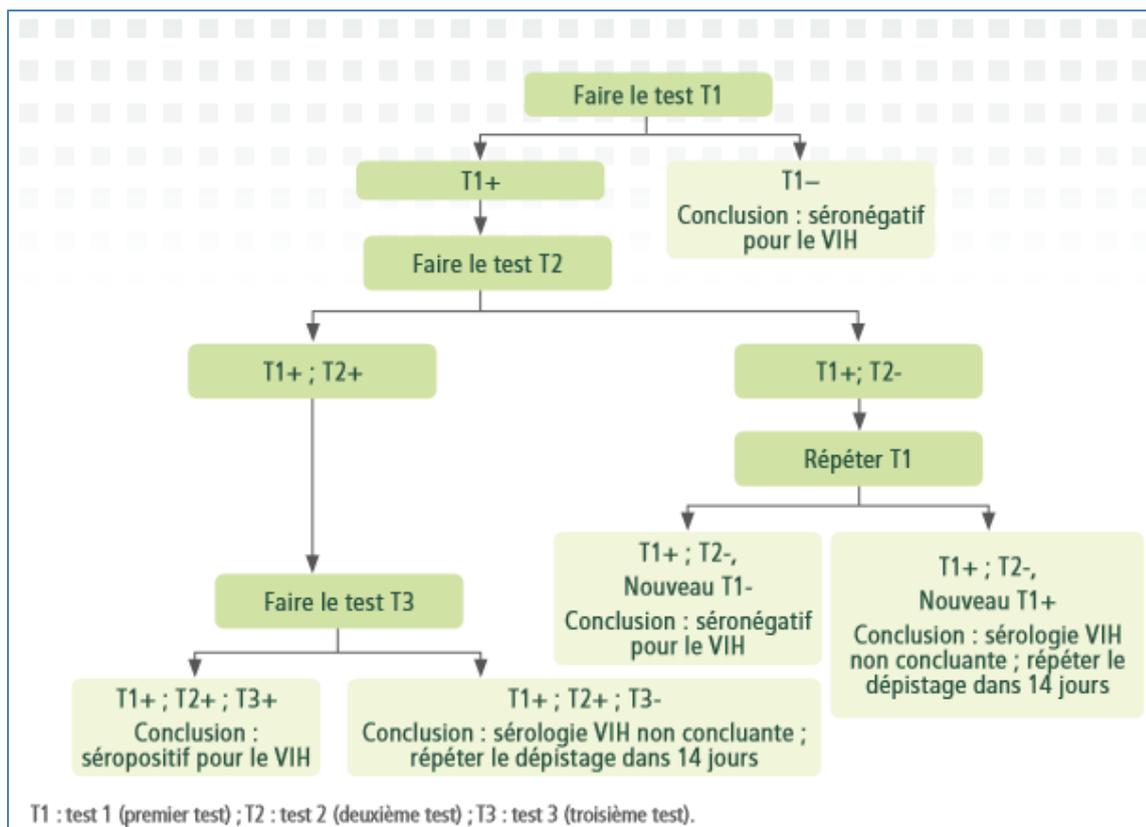


Figure 9 : Stratégie de dépistage du VIH recommandée par l’OMS,

La stratégie s’appuie sur trois tests positifs consécutifs pour établir un diagnostic de séropositivité au VIH

Source: Référence (221)

Avec la généralisation du traitement pour tous, il devient indispensable de connaître avec précision le statut VIH de chaque personne avant d’initier d’emblée le traitement ARV car fournir un traitement ARV à vie à une personne diagnostiquée à tort comme séropositive a des conséquences émotionnelles, financières et psychosociales considérables pour l’individu (25,222,229), ainsi que des implications significatives en termes de réputation et de coûts pour les programmes (230,231).

Dans l’essai Temprano, tous les patients déclarés positifs au VIH ont été systématiquement retester avec les tests ELISA et confirmation au Western blot avant inclusion dans l’essai. Ce contrôle nous a permis de déceler 4 patients faussement positifs au VIH sur 2076 patients inclus (0,2%).

L’objectif de cette synthèse est de décrire les Faux Positifs dans les programmes de soins, identifier les facteurs associés à ces mauvaises pratiques de dépistage du VIH et décrire les conséquences de ces erreurs diagnostiques à l’ère du traitement précoce universel.

Tableau 5 : Directives de dépistage de l’OMS par région*Source : Référence (226)*

Bureau régional de l'OMS	Adhésion à la recommandation OMS	Re-tester avant la mise sous ARV
Afrique (n=32)	9 (28%)	16 (50%)
Méditerranée orientale (n=11)	5 (45%)	4 (35%)
Europe (n=14)	3 (21%)	0 (0%)
Amérique et Caraïbe (n=16)	1 (6%)	1 (6%)
Asie du Sud Est (n=8)	5 (63%)	1 (13%)
Pacifique occidental (n=10)	1 (10%)	0 (0%)

3.4.2 Revue de la littérature d'Afrique subsaharienne

Les erreurs diagnostiques font référence à tout test où un diagnostic est manqué, retardé de manière inappropriée ou incorrect (soit Faux Positif ou Faux Négatif) (232). Nous nous limiterons dans le cadre de cette revue, exclusivement aux Faux Positifs. Bien que, les données sur l'ampleur des Faux Positifs au VIH soient limitées, certaines études ont permis de les documenter au sein des programmes de soins en Afrique subsaharienne. [Table 6](#)

Dans le cadre de la mise en œuvre de nouvelles procédures qui consistent à soumettre les personnes à haut risque à un nouveau test de dépistage pour confirmer leur statut VIH, un audit des tests de dépistage du VIH a été réalisé dans les programmes de Médecins sans Frontières (MSF) au cours de la période 2005-2008. La République Démocratique du Congo (RDC), l’Ethiopie et le Burundi ont été choisis parmi les 22 programmes MSF subsahariens. Les critères pour re-tester les patients étaient : $CD4 > 500/mm^3$ et absence de progression de la maladie. En RDC, sur 54 patients identifiés pour le re-testing, 38 (70%) étaient négatifs au VIH, 4,7 % en Ethiopie et 2,6 % au Burundi. Ces chiffres alarmants ont conduit à l’introduction d’un test de confirmation utilisant Western Blot ou OIC-HIV (Orgenics Immunocomb CombfirmH) pour tous les TDR doublement positifs. L’évaluation prospective de cette stratégie a permis de baisser la prévalence de Faux Positifs au cours du temps avec des taux de 10,3 % ; 7,1 % et 0 % respectivement en RDC, Ethiopie et au Burundi (222).

Les prévalences élevées de Faux Positifs ont également été rapportées dans d’autres programmes de soins. Au Swaziland, dans le cadre de la mise en œuvre du traitement précoce pour tous, une évaluation réalisée en 2017 dans 13 centres de santé primaires et l’hôpital régional, a révélé un taux de Faux Positifs de 13 % chez des personnes qui avaient une charge virale pré thérapeutique indétectable (25). Parmi ces Faux Positifs, 64% avaient déjà débuté le traitement ARV. Une prévalence de 7 % de Faux Positifs a également été retrouvée dans une cohorte de femmes enceintes en Afrique du Sud, ayant une charge virale pré thérapeutique indétectable (21). Ces résultats sont probablement sous-estimés car la confirmation n’a été réalisée que pour les personnes dépistées positives avec charges virales indétectables.

Dans une étude en Ouganda, 3388 personnes ont été dépistées et 984 (29 %) étaient VIH+ après deux TDR consécutifs positifs. 29 autres, initialement discordants (T1+ et T2-), ont été considérées comme positives après la réalisation d'un troisième TDR (positives lors du test Determine, négatives lors du test STAT-PAK, et positives lors du test Uni-Gold). Cependant, lorsque les 29 échantillons ont été re-testés par PCR qualitative de l'ADN, 14 (48,2 %) étaient séronégatifs (22). Kufa et al. confirmaient également cette forte proportion de FP chez les personnes discordantes aux deux TDR. En effet, dans leur étude réalisée en milieu communautaire en Afrique du Sud, 50 % des patients discordants après 2 TDR, étaient négatifs après confirmation au laboratoire par deux tests de 4^e génération (Vironostika HIV, Biomerieux ; The Elecsys® HIV, Roche Diagnostics). Toutefois, le taux de discordance dans cette étude était faible (0,1%)(233).

A l'instar de l'Ouganda, plusieurs pays préconisent l'utilisation d'un troisième test rapide dit approche « tie-breaker » pour confirmer ou infirmer les résultats discordants, au lieu de considérer ces résultats comme "non concluants" et de refaire les tests 14 jours plus tard comme recommandé par l'OMS (221). Des études antérieures ont montré que cette approche était potentiellement source de résultats faussement positif au VIH (22,224,234).

Par ailleurs, les prévalences plus basses sont également observées dans de nombreux programmes de soins en Afrique subsaharien.

Kosack et al. dans une étude multicentrique standardisée menée dans six sites en Afrique subsaharienne, évaluaient les performances des algorithmes de dépistage du VIH utilisés en routine, dans les conditions réelles chez 2786 patients dépistés positifs entre 2011 et 2015. Le premier TDR utilisé sur ces sites était le Determine HIV-1/2 (Alere, USA) et le second test variait selon les sites (Tableau 6). Après confirmation par les tests ELISA et Line-Immunoassay, les prévalences de Faux Positifs identifiées étaient de 0 % ; 0,9 % ; 1,4 % ; 1,8 % ; 2,2 % et 3,6 %, respectivement à Conakry (Guinée), homa Bay (Kenya), Arua (Ouganda), Kitgum (Ouganda), Baraka (RDC) et Douala (Cameroun)(20).

Hsiao et al. évaluaient les Faux Positifs au sein d'une cohorte de femmes enceintes dans un établissement de soins primaires, en Afrique du Sud, entre 2013 et 2014. 952 femmes enceintes ont été dépistées positives au VIH sur la base de deux tests rapides de 3^e générations (SD Bioline HIV-1/2, South Korea et Alere Determine HIV ½, USA). Parmi celles-ci, 43 (4,5%) avaient une charge virale pré-thérapeutique indétectable. La réalisation des tests de confirmation chez les 43 patientes avirémiques révèle trois femmes négatives au VIH soit une prévalence de 0,3% (3/952, 95% CI: 0,07–0,9)(21).

Au Mozambique dans un district de forte prévalence du VIH, le taux cumulé de Faux Positifs était de 0,11 % en 2017 sur les 100 421 personnes dépistées (225). D'autres études menées dans différents pays d'Afrique du Sud, de l'Est et du centre ont mis en évidence des prévalences de Faux Positifs en nette diminution (233,235).

Tableau 6 : Etudes incluses dans la revue des erreurs diagnostiques(20,22,25,222,233)

Auteur et référence	Pays	Algorithme	Test de confirmation	Prévalence du VIH	Doublement positif au 2 TDR	Négatif après confirmation (N, %)
S. Baveewo et al. BMC Res Not. 2012	Ouganda	Determine (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) STAT-PAK (ChembioDiagnostics)	DNA PCR QL test	29,6 %	29	14 (48.2)
L. Shanks et al. Plos one 2013	RDC	Determine HIV-1/2 (Abbott Laboratories) Capillus HIV-1/HIV-2 (Trinity Biotech)	Western Blot Organics Immunocomb Combfirm®	19,3 %	330	34 (10,3)
	Burundi	Determine HIV-1/2 Genie II HIV-1/HIV-2 (Bio-Rad)		5,0 %	0	0 (0 %)
	Ethiopie	Determine HIV -1/2 Uni-Gold HIV		13,9 %	407	29 (7,1 %)
S. Khan et al. JIAS 2017	Swaziland	Determine HIV ½ Uni-Gold HIV 1/2	HIV Ag/Ab combo tests, Architect and Genscreen Ultra	-	105	14 (13)
C. Kosack et al. JIAS 2017	Guinée, Conakry	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) ImmunoFlow HIV-1–HIV-2 (Core Diagnostics, UK)	ELISA test (Vironostika® HIV Uni-Form II Ag/Ab, bioMérieux, France) Line-Immunoassay (LIA, INNO-LIA HIV I/II Score, Innogenetics NV, Ghent, Belgium)	2,7 %	574	0 (0)
	Ouganda, Kitgum	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) Uni-Gold HIV (Trinity Biotech, Ireland)		8,3 %	218	4 (1,8)
	Ouganda, Arua	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) HIV-1/2 Stat-Pak (Chembio, USA)		4,9 %	212	3 (1,4)
	Kenya, Homa Bay	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) Uni-Gold HIV (Trinity Biotech, Ireland)		26 %	223	2 (0,9)
	Cameroun, Douala	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) ImmunoCombII HIV-1&2 BiSpot (Organics/Alere, Israel)		-	222	8 (3,6)
	RDC, Baraka	Determine HIV-1/2 (Alere, USA) Uni-Gold HIV (Trinity Biotech, Ireland)		0,8%	226	5 (2,2)

Tableau 6 (suite) : Etudes incluses dans la revue des erreurs diagnostiques

Auteur et référence	Pays	Algorithme	Test de confirmation	Prévalence du VIH	Doublement positif au 2 TDR	Négatif après confirmation (N, %)
T. Kufa et al. JIAS 2017	Afrique du Sud	Alere Determine HIV-1/2, Matsudo, Japan) UniGold HIV, Trinity Biotech, Bray, Ireland	Vironostika HIV Uniform II Ag/ Ac (Biomerieux, The Netherlands) The Elecsys® HIV Combi PT 4th Gen Assay, Roche Diagnostics, Germany)	-	326	2 (0,6)

3.4.3 Discussion

Le recours aux tests rapides pour accélérer le diagnostic de l'infection par le VIH et faciliter le traitement ARV immédiat est essentiel pour atteindre l'objectif 90-90-90 de l'ONUSIDA dans de nombreux pays à ressources limitées. Toutefois, la qualité des services de diagnostic et la performance des TDR utilisés constituent une condition essentielle pour limiter les erreurs diagnostiques, aux causes diverses et aux conséquences parfois dévastatrices.

Il est difficile de déterminer avec précision les causes des erreurs diagnostiques, cependant, plusieurs études en ont identifié les facteurs suivants comme ayant fortement contribué à ces erreurs:

1. Utilisation sous optimale des recommandations de l'OMS en terme de dépistage

Plusieurs écarts aux directives de l'OMS ou d'utilisation inappropriée de l'algorithme de test ont été relevés dans plusieurs programmes de soins dans les pays subsahariens. Certains ont recours à un premier TDR très spécifique et un second test sensible (20,236), l'utilisation d'un seul TDR pour les diagnostics de séropositivité (222) et l'utilisation d'une stratégie de dépistage à forte prévalence (deux TDR positifs) dans un contexte de faible prévalence (trois TDR positifs requis). De plus, de nombreux pays, n'ont pas établi de procédures de re-test pour confirmer le dépistage initial avant l'initiation des ARV (221).

2. Erreurs biologiques : réactions sérologiques croisées

Certains facteurs biologiques (réaction croisée des antigènes, liaison non spécifique des IgG ou protéines contaminantes) ou affections (tuberculose, paludisme, lèpre, Trypanosomiase humaine africaine, Leishmaniose viscérale et la polyarthrite rhumatoïde...), peuvent modifier la performance des TDR (223,237–239). L'activation polyclonale des cellules B et l'hypergammaglobulinémie, observées dans certaines maladies tropicales peuvent être responsables de résultats faussement positifs (237,240).

Dans un programme de soins de MSF en Ethiopie, il a été remarqué que les patients atteints de Leishmaniose viscérale avaient un risque élevé d'erreur diagnostique (algorithme en série Determine/Unigold). Entre 2007 et 2008, le taux de discordance observé était de 15,6 % (83/532) chez les personnes atteintes d'une Leishmaniose viscérale et 4,7 % (275 / 5879) pour les personnes n'ayant pas la LV (OR 3,77 ; 95% CI 2,87-4,95 ; p<0,001). Une étude plus récente n'a pas confirmé les résultats précédemment observés, toutefois, la spécificité des tests et la valeur prédictive positive étaient plus faible chez les patients atteints de LV (234). Des taux extrêmes de Faux positifs (90 %) ont été retrouvés par Bonnet et al. chez des patients Angolais atteints de trypanosomiase humaine africaine (THA)(238), de même, la fausse positivité a été fortement associée à l'augmentation des niveaux d'IgG1 du ver *Schistosoma haematobium* (Bilharziose urinaire) chez les adolescents (241).

Dans une étude dont l'objectif était d'estimer le taux de Faux positifs au VIH chez des enfants de plus de 2 ans et des adultes atteints de paludisme simple, Gasasira et al. ont constaté une forte association entre le jeune âge et les résultats faussement positifs des tests immunologiques (240). Fonseca et al. confirmaient cette forte corrélation entre le paludisme et les résultats faussement positifs au VIH pour l'un des trois tests immunologiques effectués sur un échantillon de travailleurs migrants au Brésil (242). Cependant, d'autres études n'ont pas mis en évidence cette association (241,243).

Notons que la majorité des résultats Faux positifs a été observée avec des tests de première génération, toutefois, les Faux positifs ont été retrouvés plus récemment avec des tests de quatrième génération (223,244,245).

3. Mauvaise performance des algorithmes de dépistage :

Les algorithmes de dépistage peuvent être influencés par les interférences non spécifiques : géographique, environnementale et populationnelle. Des études ont montré que la performance des TDR en condition de vie réelle peuvent varier selon le contexte (20,24,234,237). Kosack et al. dans leur évaluation de huit TDR dans 5 pays d'Afrique subsaharienne ont montré une baisse de sensibilité et de la spécificité des TDR selon les zones géographiques, bien que ces tests aient précédemment satisfait aux critères de performance de l'OMS ($\geq 99\%$ sensibilité et $\geq 99\%$ spécificité)(20,23). De même, l'utilisation dans plusieurs pays Africains de l'approche « tie-breaker » pour les résultats discordants s'avère être associée à un risque élevé de Faux positifs (22,221,246).

4. Erreurs dues aux utilisateurs et les défauts de fabrication:

Ces erreurs sont liées à une réalisation incorrecte des tests ou une difficulté à interpréter les résultats faiblement réactifs. Dans une cohorte de plus de 15 000 personnes dépistées au sud-ouest de la Tanzanie, Kroidl et al. ont montré des taux très élevés de Faux positifs attribuable au résultats faiblement réactifs (bande de lecture faible). En effet, seul, 0,02 % des tests « Determine » faiblement réactifs sur du sang total et 0,06 % sur du plasma étaient réellement positif au VIH. De même, 0,45 % faiblement positif au « STAT-PAK » étaient de vrais positif. La Valeur prédictive positive dans cette population était de 83 % pour le plasma et seulement de 33 % pour le sang total (247). Bien que la faible réactivité ait été démontrée comme ayant une faible spécificité dans certains contextes, les instructions des fabricants indiquent généralement que toute réactivité, faible ou forte, doit être interprétée comme un résultat positif (24,223), augmentant ainsi le risque de résultats faussement positifs.

Les erreurs peuvent être également liées à une importante charge de travail, une pénurie de personnel, un manque de formation, une absence de procédure opérationnelle ou de procédure conforme. Les conditions de transport et de conservation des tests (trop chaud

ou trop froid). Les défauts de fabrication dus à une défaillance du système de gestion de la qualité peuvent constituer des sources d'erreur (221).

Les conséquences d'un mauvais diagnostic de la séropositivité sont graves et ont des répercussions négatives tant sur l'individu que sur le système de santé.

Un diagnostic de VIH faussement positif peut entraîner la stigmatisation, la discrimination, et des tensions dans les relations familiales et communautaires (230). Dans l'étude de Shanks et al. le temps moyen entre le résultat VIH initial faussement positif et la confirmation du résultat négatif chez les 47 personnes était de 484 jours, avec des extrêmes de 1287 jours (3,5 ans). Une des femmes s'était mariée à un homme séropositif et a eu des relations sexuelles non protégées pendant trois ans. Une autre avait divorcé de son mari séronégatif et s'était remariée avec un autre homme séropositif après avoir été diagnostiquée faussement séropositive. Certaines personnes ont été chassées de leur domicile. D'autres, ont été inutilement exposées à des ARV pendant près de 2 ans et à une toxicité médicamenteuse à court terme, mais aussi à des effets délétères potentiels à long terme (222). Cette situation est particulièrement inquiétante lorsque, après avoir reçu un résultat positif au VIH, les patients se voient proposer un traitement ARV immédiatement, sans tenir compte de l'évaluation clinique et immunologique, qui par le passé constituaient un filet de sécurité. L'on pourrait craindre avec le « Test and Treat » que ces erreurs de diagnostic et d'initiation inappropriée des ARV soient plus fréquentes, compromettant ainsi la lutte contre le VIH et l'atteinte des objectifs mondiaux de dépistage (248).

De même, le recrutement et l'initiation à tort d'une thérapie antirétrovirale peuvent entraîner une perte de crédibilité des services de santé et représentent un important gaspillage de ressources déjà limitées, notamment des stocks de médicaments, du temps de travail, et des bilans de suivi de la thérapie antirétrovirale (charge virale, CD4 et autres tests de laboratoire). Hsiao et al. dans une cohorte de femmes enceintes ont montré que la confirmation en laboratoire du VIH chez les personnes dont la charge virale est indétectable avant le traitement ARV est moins coûteuse que le coût à vie du traitement ARV pour les personnes ayant fait l'objet d'un diagnostic erroné (21). Une autre étude a comparé les coûts d'un nouveau test et ceux d'un traitement ARV pendant 30 ans chez des personnes faussement positive dans une population de 10 000 personnes, les résultats de cette étude révèle que le coût du nouveau test est rapidement récupéré par rapport au coût d'un traitement ARV sur 30 ans (231). Enfin, Lasry et al. dans une récente étude, estimaient les coûts de l'implémentation du « re-testing » avant les ARV dans 50 pays d'Afrique sur une période de 10 ans comparé aux coûts des ARV pour les patients potentiellement FP du fait du « non retesting ». Les résultats de cette modélisation montrent que le coût total du « re-testing » pour l'ensemble des pays sur 10 années s'élèvent à 475 millions de dollars US, tandis que le coût total du « non re-testing » s'élèvent à 1,192 milliard de dollars US. Bien que les coûts supplémentaires liés aux conséquences individuelles

d'un faux positif (stigmatisation, discrimination, violence, perte de la productivité...) n'aient pas été pris en compte, ces chiffres mettent en évidence des économies substantielles à l'adoption de « re-testing » avant la mise en route des ARV (230).

Aucun test diagnostic n'est parfait. Toutefois, mal classer et traiter inutilement des personnes séronégatives à vie est inéthique. Il est essentiel pour les états d'adapter leurs politiques et pratiques de dépistage rapide du VIH afin de minimiser ces erreurs diagnostiques. Les programmes doivent :

1. Respecter scrupuleusement les directives internationales en matière de dépistage.

En effet, le risque de Faux positifs est très faible, lorsque 3 TDR pour les régions de faible prévalence (<5%) du VIH, et 2 TDR pour les zones de fortes prévalence (>5%) sont utilisés pour le diagnostic du VIH. Les TDR séquentiels positifs avant le début des ARV sont un gage de précision diagnostique, car l'effet multiplicateur de la combinaison de TDR très spécifiques rend les erreurs diagnostiques extrêmement rares. Selon l'OMS, l'approche séquentielle des TDR a une valeur prédictive positive (VPP) de plus de 99 % par rapport aux tests de références (21). Dans l'étude de Kosack et al., la mise en place d'un algorithme alternatif contenant un simple test de confirmation a permis d'augmenter la spécificité et VPP par rapport à l'algorithme local (20).

Par ailleurs, l'implémentation du « retesting » avant la mise sous ARV, rares dans notre contexte, serait un moyen supplémentaire « coût-efficace » pour éliminer les Faux positifs. Au Zimbabwe, une étude portant sur 1729 personnes nouvellement dépistées positives au VIH dans 45 établissements de santé, 639 (37 %) seulement ont subi un nouveau test de dépistage du VIH, dont 105 (16,4 %) après l'initiation des ARV. 99 % des personnes ayant subi un nouveau test ont été confirmées séropositives, tandis que six (1 %) se sont révélées séronégatives (227). Au Malawi, le retesting avant la mise sous ARV a permis de déceler 7,7% (534/7007) de personnes faussement positives (248).

2. Valider les algorithmes et ou les TDR au niveau local ou sous régional

Les performances des algorithmes varient selon les régions, souvent dues à des réactions croisées causées par les sous-types du VIH circulants, les co-infections, les comorbidités et les éventuels problèmes liés à l'environnement. Des articles récemment publiés ont montré que certains TDR avaient une sensibilité et une spécificité plus faibles que celles attendues lors de leur utilisation dans certaines régions (20,249). Les données variables selon les régions ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, mais suggèrent, une validation locale/régionale, indispensable qui pourrait apporter plus de précisions sur les facteurs épidémiologiques, géographiques et démographiques pouvant influencer la performance des TDR (250).

3. Mettre en œuvre des systèmes complets de gestion de la qualité des tests VIH rapides.

Les précédents rapports sur les erreurs diagnostiques dans les pays à ressources limitées ont été également du fait des utilisateurs. Certaines d'entre elles sont évitables par la mise en place et le respect des procédures opérationnelles standardisée, une formation adéquate des équipes et une évaluation externe rigoureuse de la qualité (248).

En conclusion, la faible adoption des recommandations de l'OMS et singulièrement du re-testing avant la mise sous ARV est dû à une faible diffusion de l'ampleur des erreurs de diagnostic et des préoccupations concernant d'éventuels coûts et des ressources supplémentaires nécessaires. Les études récentes ont montré que le re-testing avant ARV permettaient de réaliser des économies même dans les contextes ayant de faibles prévalences de Faux positifs.

3.5 Traitement universel précoce et défis structureaux

Le traitement précoce du VIH est un outil efficace dans la riposte au sida, pour prévenir les maladies et les décès, pour éviter de nouvelles infections et pour réduire les dépenses de santé inhérents à cette pathologie (251)(13).

Malgré les avancées rapides dans la mise en œuvre, l'adoption de ces nouvelles recommandations est confrontée dans certains pays en Afrique subsaharienne à des obstacles structureaux, économiques et logistiques tels, l'accès au dépistage, la disponibilité des ARV à toutes les personnes dépistées, la faiblesse des infrastructures de soins. Cette situation de précarité déjà existante est accentuée par la réduction des aides extérieures pour le financement du VIH / SIDA (252,253). En effet, plusieurs pays à faibles revenus ont bénéficié depuis les années 2000, d'importants soutiens financiers dans la mise en œuvre des programmes de lutte, et ne sont pas en mesure de compenser entièrement cette réduction de l'aide (253). Par ailleurs, des difficultés en termes de tolérance, d'adhérence au traitement et de rétention dans les programmes de soins, d'échec thérapeutique et d'émergence de résistances inhérentes aux traitement ARV chez des personnes asymptomatiques constituent des barrières supplémentaires au traitement universel précoce dans le contexte subsaharien.

A ce jour, les objectifs susmentionnés sont loin d'être atteints, et la question est de savoir si les pays sont suffisamment équipés et préparés pour mettre en œuvre le traitement universel précoce et atteindre les "objectifs 90-90-90" de l'ONUSIDA.

3.5.1 « Diagnostic Universel »: accès au dépistage

Le dépistage précoce reste le premier défi pour atteindre le premier « 90 » de l'initiative « 90-90-90 » de l'ONUSIDA. En 2005, on estimait que 12 % seulement des personnes qui souhaitaient faire un test de dépistage du VIH pouvaient y accéder ; et que 10 % seulement des personnes séropositives en Afrique connaissaient leur statut (254). Depuis le début des années 2010 à ce jour, le Plan d'urgence du Président des États-Unis pour la lutte contre le sida

(PEPFAR) a financé plusieurs stratégies de dépistage ciblé dans plusieurs pays à ressources limitées fortement affectés afin d'en améliorer la qualité, la couverture et l'impact de la riposte au VIH / sida. Ces stratégies comprennent : le dépistage et les conseils à l'initiative des prestataires ; le conseil et le dépistage volontaire et indépendant; le dépistage à domicile, mobile, ainsi que dans les campagnes de dépistage dans les communautés; le dépistage de nuit dans les milieux à haut risque ; et le dépistage dans les lieux de travail, les écoles, les lieux de culte et les lieux de passage et de transit. Pour l'année 2019, le PEPFAR, a soutenu des services de dépistage pour près de 79,6 millions de personnes (255).

Malgré les efforts enregistrés, de nombreux patients en Afrique subsaharienne sont encore diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. On estime que 45 à 70 % des personnes vivant avec le VIH sont dépistés à moins de 200 CD4/mm³ (256–258). En 2019, 81 % des personnes infectées par le VIH connaissaient leur statut sérologique dans le monde. Cette proportion était de 67% en Afrique occidentale et centrale (111). Dans de nombreux pays, des lacunes considérables existent au niveau des services liés au VIH pour la prévention et le dépistage. Les raisons qui expliquent le retard de dépistage sont surtout le manque de proposition de dépistage par les soignants mais également une faible acceptation du dépistage du VIH par les personnes (259). En Côte d'Ivoire, Inghels et al. ont rapporté que plus de 65 % des participants n'avaient jamais été testés pour le VIH avant le test qui a conduit à leur diagnostic positif, et 77 % avaient déclaré avoir manqué au moins une opportunité de test au cours des 5 années précédant leur diagnostic (260). De même, plusieurs études en Afrique subsaharienne ont montré que la stigmatisation, la discrimination des personnes séropositives, l'absence de confidentialité, les longs délais d'attente dans les établissements de soins, parfois l'éloignement des lieux de dépistage et la crainte des effets indésirables liés aux traitements constituent des freins à l'atteinte de l'objectif mondial lié au dépistage (261–263). Par ailleurs, la forte fréquentation des populations à des cabinets non médicaux (médecine traditionnelle) en Afrique subsaharienne constitue un motif de diagnostic tardif du VIH. Dans l'étude de Wanyenze et al. en Ouganda, 48 % des personnes dépistées nouvellement positives au VIH avaient un taux de CD4 \leq 250/mm³ et, 67 % n'avaient jamais consulté dans un centre de santé conventionnel (257).

Pour améliorer la couverture de dépistage et réduire la dépendance aux professionnels de santé, il était donc indispensable d'innover pour diversifier l'offre de dépistage tout en respectant la vie privée des patients et pouvoir renverser le cours de l'épidémie. Ainsi, l'OMS a recommandé en 2016, l'utilisation de l'autodépistage du VIH comme une approche supplémentaire pour surmonter les barrières liées au dépistage classique (264).

Selon l'OMS, l'autotest VIH est un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) de l'infection à VIH utilisé par une personne souhaitant connaître son statut VIH, qui prélève son propre échantillon (fluide gingival ou sang capillaire par piqure au bout du doigt), exécute elle-même le test et en interprète le résultat, le plus souvent en privé ou en présence d'une autre

personne de confiance (264). L'autotest du VIH ne peut toutefois fournir un diagnostic positif définitif : il s'agit d'un test initial qui suppose des tests supplémentaires réalisés par un agent de santé. Il constitue un nouvel outil de dépistage complémentaire, potentiellement intéressant en direction de la population générale et des populations « clés » à haut risque, comme les professionnelles du sexe et leurs clients, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, ou encore les adolescents. De nombreux pays ont désormais recours à des démarches novatrices pour développer et soutenir l'autodépistage du VIH au moyen de plateformes numériques, cependant, malgré l'efficacité, la faisabilité et l'acceptabilité par les populations de l'autotest du VIH montrées dans plusieurs études, pilotes ou observationnelles, principalement menées dans des pays anglophones, l'utilisation par les différents programmes nationaux n'est pas optimale (265).

Introduite dans les directives nationales de certains pays d'Afrique du Sud et de l'Est (87,88), la mise en pratique de l'autotest de dépistage du VIH reste limitée en Afrique francophone de l'Ouest et du centre **Figure 10**. Une étude pilote est en cours en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire, Mali et Sénégal) dans le cadre du projet ATLAS avec pour objectif à terme de poser les bases nécessaires au déploiement à grande échelle de cette stratégie de dépistage.

En conclusion, le dépistage précoce constitue une étape importante dans la cascade de soins et l'OMS encourage tous les pays à adopter une stratégie standard de dépistage du VIH qui s'appuie sur trois tests réactifs consécutifs pour établir un diagnostic de certitude au lieu de deux dans la plupart des pays à forte charge du VIH. Cette nouvelle approche permettra aux pays de parvenir à une meilleure précision du dépistage et limiter les faux positifs (268).

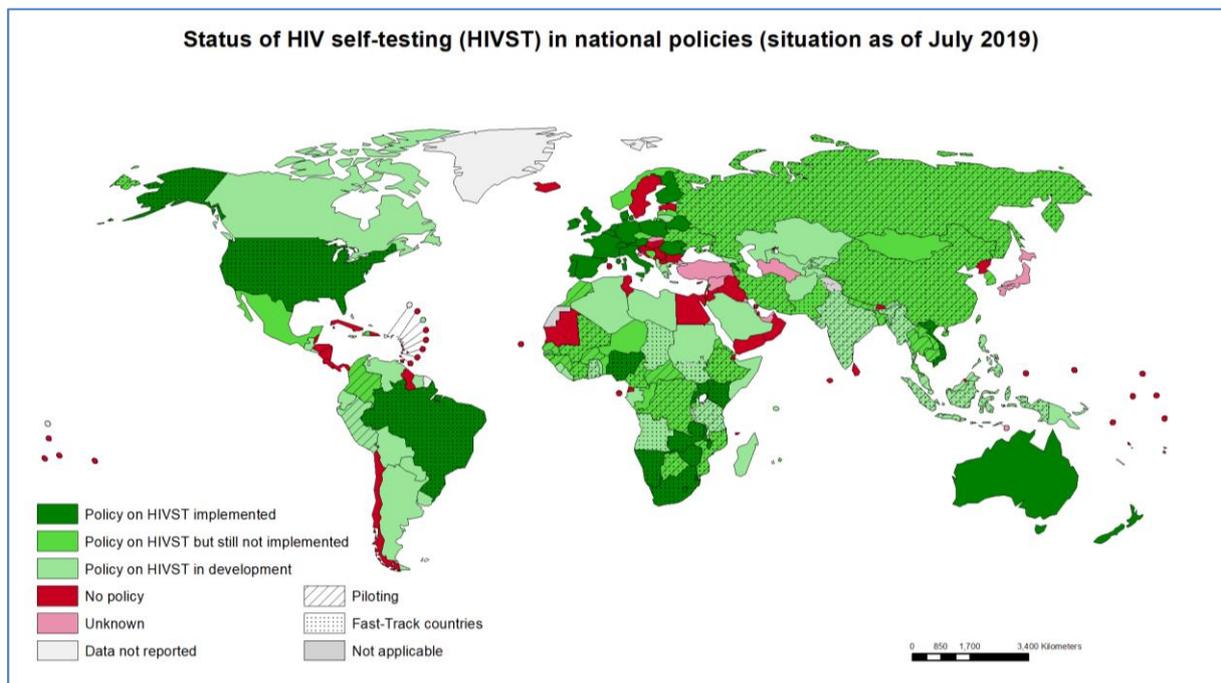


Figure 10 : Mise en œuvre de l'autotest de dépistage dans les recommandations nationales.
 Source : Global AIDS Monitoring, https://www.who.int/hiv/topics/self-testing/HIVST-policy_map-jul2019-a.png?ua=1

3.5.2 « Traitement Universel »: accès aux antirétroviraux

La recommandation du traitement universel précoce a créé une dynamique de mobilisation pour l'accès aux ARVs. L'Afrique sub-Saharienne, la région la plus gravement touchée par la pandémie du VIH a également mené cet effort d'accélération de l'accès au traitement ARV passant de 739 000 personnes sous traitement en 2005 à 17,9 millions en 2019 (3). Ce résultat a été obtenu grâce aux efforts considérables réalisés par les différents programmes nationaux de lutte contre le Sida, de la société civile et des partenaires internationaux. Le déploiement de la thérapie ARV a sauvé des millions de vies et évité des millions de nouvelles infections, même si, le constat est que son objectif emblématique en 2020 n'a pas été atteint. Depuis 2015, 3,5 millions d'infections à VIH et 820 000 décès supplémentaires liés au sida sont imputables à des objectifs non atteints (269). En 2019, un peu plus de 12,6 millions sur les 38 millions vivant avec le VIH n'avaient pas accès au traitement vital (Tableau 7). En outre, il existe, d'énormes disparités de l'accès aux ARV entre les régions et les pays, accentuant les inégalités existantes entre les différentes populations de personnes infectées : professionnel(le)s du sexe, les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, les consommateurs de drogues injectables, les détenus, les réfugiés et les enfants chez qui aucun des objectifs de traitement pédiatrique fixés en 2016 n'a été atteint avec une couverture du traitement chez ceux-ci loin derrière celle des adultes dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne (Figure 11) (270). La couverture en ARV varie entre 52 et 78%, pour les régions d'Afrique du sud tandis qu'elle oscille entre 36 et 66% pour les régions d'Afrique de l'Ouest et du Centre (271).

Tableau 7 : Nombre d'adultes sous ARV dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, 2019

Source : référence (3).

Région géographique	Personnes infectées par le VIH	Personnes sous traitement ARV	Couverture
Afrique de l'Est et du Sud	20,7 millions	15 millions	72 %
Afrique de l'Ouest et du Centre	4,9 millions	2,9 millions	58%
Amérique latine	2,1 millions	1,3 millions	60 %
Caraïbes	330 000	210 000	63 %
Moyen Orient et Afrique du Nord	240 000	92 000	38 %
Europe de l'Est et Asie centrale	1,7 millions	730 000	34 %

De nombreux obstacles à l'accès au traitement ARV, demeurent toujours présents. Parmi eux, l'insuffisance des lieux de traitement avec pour conséquences une concentration de ceux-ci dans les zones urbaines, la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH, les insuffisances/ruptures de stocks d'ARV et l'insuffisance des efforts déployés pour répondre aux besoins des populations vulnérables, et les effets indésirables liés aux traitement.

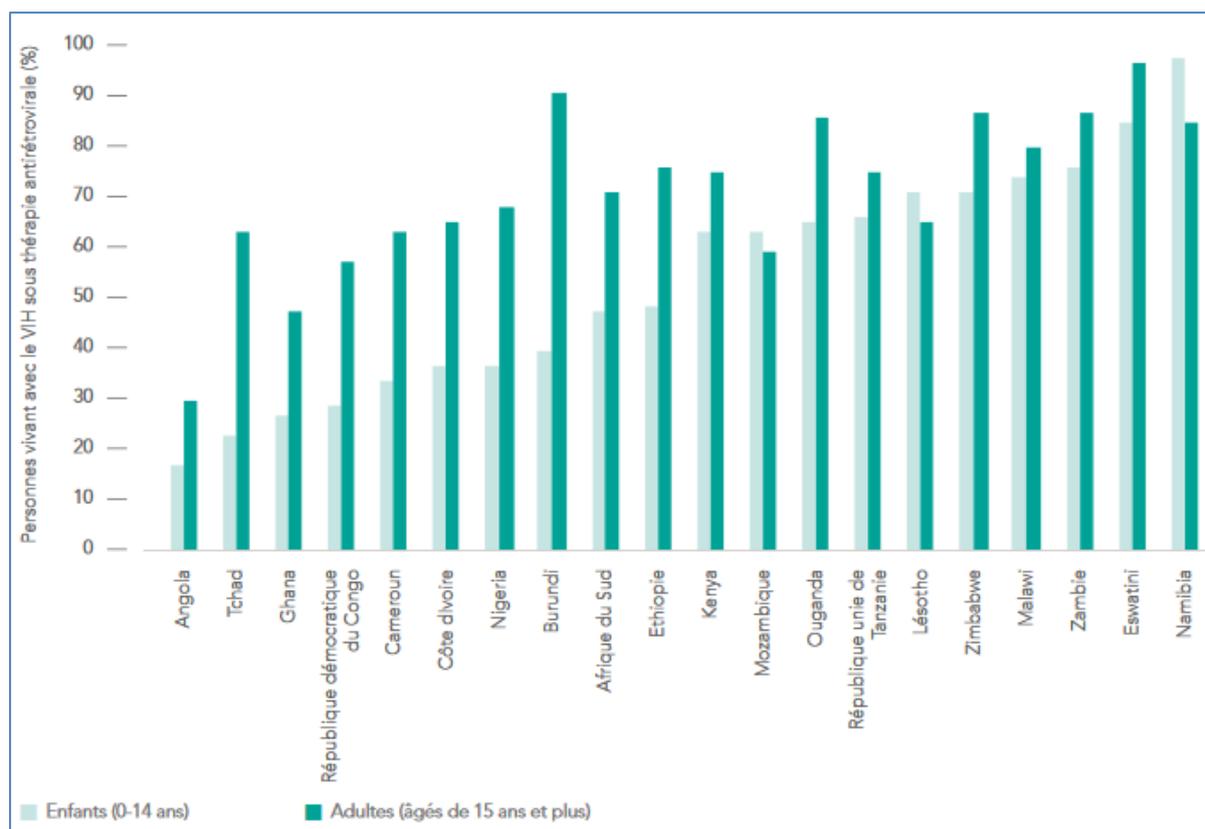


Figure 11 : Couverture en traitement ARV en Afrique subsaharienne, 2019

Source : Estimations épidémiologiques de l'ONUSIDA pour 2020. Référence (269)

3.5.3 Limitation des ressources

Les ressources financières restent la clé de voute pour le développement de tout système sanitaire et ses limites constituent une contrainte universelle à laquelle tous les systèmes de santé sont confrontés. Cette situation est plus perceptible dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires qui consolident leur système sanitaire à travers les aides au développement pour la santé. De 2000 à 2015, 32% de l'aide au développement pour la santé provenait du gouvernement américain et 26% était dédié au VIH/Sida (272). Depuis les années 2010, la tendance est la réduction progressive de l'aide au développement, avec surtout une réorganisation des priorités. En effet, la santé maternelle et infantile se place parmi les principaux domaines d'intervention en matière de santé, avec une croissance relativement faible pour le VIH/Sida, le paludisme et la tuberculose (272,273).

Selon le Kaiser Family Foundation, les dépenses des gouvernements donateurs destinées à la lutte contre le VIH dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires ont atteint 7,8 milliards de dollars en 2019. Cette somme est en recul par rapport à 2018 (8 milliards de dollars) et équivaut pratiquement au niveau de financement qu'il y a dix ans malgré une augmentation de 24 % du nombre de personnes vivant avec le VIH au cours de cette période (274) Figure 12. Cette baisse de l'aide, majoritairement imputable à la réduction du financement

bilatéral des États-Unis, et les changements d'orientation auront des effets néfastes sur les services de santé dans certains pays à ressources limitées en général et sur les efforts mondiaux de lutte contre le VIH en particulier, ce d'autant plus que selon les projections, les financements nationaux ne seront pas en mesure de combler le gap (253).

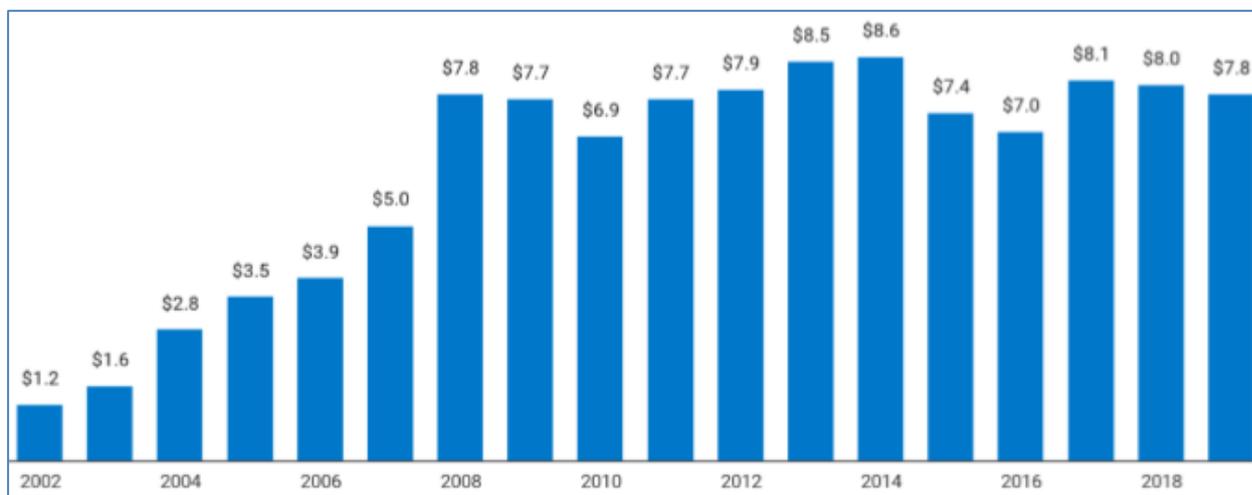


Figure 12 : Financement de la lutte contre le VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 2002-2019

Les chiffres sont en dollars US.

Source : référence (274).

« Chaque dollar qui n'est pas investi aujourd'hui se traduit par des morts imputables au sida et par de nouvelles infections au VIH », a déclaré Winnie Byanyima, directrice exécutive de l'ONUSIDA dans le cadre de son plaidoyer pour inciter les donateurs à ne pas se détourner des programmes de financement du VIH dans les pays à revenu faible et intermédiaire (275). Cette situation pourrait davantage s'aggraver avec la pandémie de la COVID-19 qui perturbe gravement les services de lutte contre le VIH et dont l'impact se fait sentir sur les budgets des gouvernements donateurs et pèse de plus en plus sur la santé et les économies du monde entier.

Dans ce contexte, n'est-on pas en droit d'être proactif et se poser la question de la priorisation des ARV chez ceux qui en ont le plus « urgemment » besoin lorsque les budgets ne peuvent pas couvrir tous les patients ?

3.5.4 Discussion

Le traitement précoce universel est une approche indispensable et dont le bénéfice n'est pas remis en cause lorsque cela est possible pour tous. Cependant, lorsque cela est loin d'être le cas, il est légitime de se poser la question d'étendre la couverture et de rendre plus précoce la mise

sous traitement en priorité à ceux qui en ont un besoin « urgent » avant de se préoccuper de ceux qui en ont un besoin « moins urgent ».

En 2007, Hardon et al. énuméraient comme obstacles à l'accès aux soins et aux traitements, les coûts liés au transport, les longs délais d'attente, la faim, la stigmatisation, les effets indésirables et le manque de personnels soignants (276). Plus d'une décennie après, malgré les progrès accomplis, les mêmes obstacles à l'accès aux soins et aux traitements persistent (261,263,277).

En effet, malgré la recommandation du traitement universel précoce, environ 11 % des pays à faibles et moyens revenus ne l'ont pas encore mis en œuvre (278). L'éligibilité universelle recommandée, ne rime toujours pas avec l'accès universel. Dans beaucoup de pays, la couverture en ARV est encore très insuffisante et les personnes VIH+ sont souvent diagnostiquées et traitées beaucoup trop tard. Certains établissements n'offrent pas de soins complets pour le VIH, ou n'offrent tous les services que de manière intermittente (277). Dans ce contexte, on peut imaginer que les moyens limités existants pourraient à la fois être consacrés à mettre sous traitement le plus rapidement possible ceux qui en ont le plus besoin, et à préparer en même temps la mise sous traitement chez les autres dans les meilleures conditions d'éducation thérapeutique et d'appropriation individuelle, donc avec les meilleures chances de succès. En outre, le contexte économique actuel imposera que l'achat des ARV pour toutes les personnes positives se ferait vraisemblablement au détriment d'autres investissements en santé tel que la construction de centre de soins de proximité, les équipements, le personnel soignant, rendant ainsi le traitement universel précoce contre-productif (253), car de plus en plus de personnes deviendraient éligibles, mais les systèmes de santé ne seraient pas en mesure d'y faire face (279). Ainsi, tirer le meilleur profit des fonds disponibles pour le VIH est plus que jamais indispensable.

Il est admis que les décisions d'allocations de ressources sont éclairées par des critères basés sur le rapport cout efficacité, afin de maximiser les avantages pour la santé avec les ressources disponibles et sauver plus de vies (280). La question fondamentale est de savoir s'il est éthique et justifiable de privilégier le traitement différé lorsque les ressources sont rares ?

Dans le cadre de la conception du programme optimal VIH en Afrique du Sud, une simulation mathématique, intégrant les données de l'histoire naturelle du VIH, l'efficacité des ARV et les coûts des soins, montrait que le traitement différé, initié à des taux de $CD4 < 500/mm^3$ était deux fois plus rentables que le traitement initié précocement en terme d'année de vie gagnée, et d'années de vie en parfaite santé gagnée (QALY : quality adjusted life-years). Le traitement tardif coûtait 96 \$ par année de vie sauvée contre 186 \$ pour le traitement précoce (281,282). Dans ce contexte, où les budgets actuels ne couvrent que la moitié des patients dans la cascade des soins, la priorité pourrait être accordée aux patients plus malades, plus à risque de contaminer et de développer des complications. D'un point de vue éthique, il est plus pertinent

de sauver des patients symptomatiques, en détresse que de consacrer le peu de moyen existants aux patients asymptomatiques (253,283).

La prévention de la transmission de l'infection à VIH est une indication majeure de l'initiation précoce du traitement ARV (8). Cependant, selon certains auteurs, différer le traitement expose à autant de risque de contamination par patient et par période que le traitement précoce (253), car selon eux, la primo infection et la phase tardive de SIDA représentent les phases les plus contagieuses de l'infection à VIH. La primo infection et le stade SIDA sont respectivement 26 fois et 7 fois plus infectieuses que la phase asymptomatique chronique (284). Or, en règle général, les patients sont diagnostiqués à la phase chronique, car la primo infection aiguë, reste généralement trop brève pour une mise en route précoce du traitement ARV.

Il peut sembler étrange de proposer de prioriser le traitement chez les personnes qui en ont le plus besoin, compte tenu de la limitation des ressources. Cependant, la réalisation des objectifs mondiaux en matière de santé exige des pays qu'ils mobilisent et hiérarchisent leurs dépenses de santé aussi efficacement que possible afin d'en maximiser l'impact (280). Ce raisonnement ne concerne que les personnes qui sont encore en stade précoce de leur maladie au moment de l'entrée dans les soins (chez les autres l'urgence de la mise sous traitement ne se discute plus). C'est par ailleurs un raisonnement individuel, qui pousse à s'intéresser au cas par cas, et ne doit remettre en aucun cas en cause les recommandations collectives de traitement universel. C'est donc un raisonnement de médecine personnalisée, qui implique de bien connaître les facteurs associés à la progression de la maladie, pour prendre la bonne décision au bon moment chez un individu donné.

3.6 Traitement universel précoce et marqueurs pronostiques

Les chapitres précédents consacrés aux "HIV-1 controllers" et aux défis structureaux ont évoqué la possibilité que certaines sous-populations puissent un jour avoir des recommandations spécifiques de mise sous traitement ARV les faisant sortir de la règle du traitement précoce universel. Nous ne savons pas encore si ces sous groupes existent. S'ils existent, ils sont très minoritaires, et le fait de s'y intéresser ne remet pas en question le principe du traitement précoce universel.

Si ce besoin d'adaptation personnalisée d'une règle collective se confirme un jour, il sera indispensable de disposer de marqueurs pronostiques permettant d'identifier les individus concernés avant qu'il ne débutent le traitement ARV.

Dans ce chapitre nous rapportons trois analyses pronostiques importantes ayant été réalisées par l'équipe Temprano : la première sur la valeur pronostique de l'ADN VIH-1 cellulaire; la deuxième sur la valeur pronostique d'un certain nombre de marqueurs d'inflammation et d'activation; et la troisième sur l'efficacité de la chimioprévention de la tuberculose pour réduire le risque de mortalité.

3.6.1 Article 3 : rôle de l'ADN VIH-1 cellulaire

Ce chapitre contient l'article «Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts» publié à la revue *EBioMedicine*

Dans cet article nous avons recherché l'association entre le réservoir viral (ADN du VIH-1 dans les PBMC) et la mortalité à long terme chez les adultes africains qui ont initié précocement un TARV. Nous avons constaté que les patients qui avaient un niveau élevé d'ADN du VIH-1 présentaient un risque de mortalité à six ans plus élevé que les autres patients, indépendamment de la charge virale plasmatique, du nombre de cellules CD4 et du TARV. C'est la première étude à mettre en évidence cette association. Des études de cohortes précédentes menées dans des pays industrialisés avec des effectifs relativement faibles et des suivis plus courts ont montré que des niveaux élevés d'ADN sont étroitement associés au pronostic, en utilisant un critère combinant morbidité sévère, mortalité et baisse du nombre de cellules CD4. Même si les niveaux initiaux d'ADN et d'ARN du VIH-1 étaient significativement corrélés, la corrélation avait un faible coefficient, suggérant un rôle différent pour ces deux marqueurs dans la physiopathologie de l'infection par le VIH-1. L'association observée en analyse univariée entre l'ARN du VIH-1 plasmatique pré thérapeutique et la mortalité a été annulée par l'effet de l'ADN du VIH-1 cellulaire en analyse multivariée, ce qui suggère que les cellules infectées jouent un rôle majeur dans la progression de la maladie. Par conséquent, l'ADN du VIH-1 pré-thérapeutique, semble être un meilleur marqueur pronostic à long terme, l'ARN du VIH étant la référence pour le suivi de l'efficacité des traitements.

Notre étude permet également de mettre en perspective l'utilité pratique de l'ADN cellulaire du VIH-1 et de l'ARN plasmatique du VIH-1 dans le suivi clinique. L'ADN viral, reflet du stock viral total avec la capacité de production virale et l'ARN viral reflet de la réplication virale.

A l'instar des CD4 et l'ARN viral, les niveaux d'ADN du VIH-1 pourraient servir de marqueur supplémentaire pour fournir des informations aux cliniciens en vue d'une prise en charge thérapeutique. Il existe plusieurs situations cliniques dans lesquelles il peut être instructif : par exemple, chez les patients bénéficiant d'un traitement efficace à long terme, de faibles niveaux d'ADN total du VIH indiquent un faible risque de progression de la maladie, un faible risque de rebond viral et le développement d'une résistance aux médicaments. Au contraire, chez les patients ayant un niveau élevé d'ADN VIH total, il est important de leur expliquer le risque élevé de rebond viral, donc de décès en cas de non-observance du traitement.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

Research paper

Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts



Jean Baptiste N'takpe^{a,b,1,*}, Delphine Gabillard^{a,b,1}, Raoul Moh^{a,b,c}, Elise Gardiennet^d, Arlette Emieme^{a,b,e}, Anani Badje^{a,b}, Gérard M. Kouame^{a,b}, Thomas-d'Aquin Toni^{a,b,e}, Sophie Karcher^{a,b}, Jérôme Le Carrou^{a,b}, Hervé Ménan^{a,b,e}, Christine Danel^{a,b}, Serge P. Eholie^{a,b,c}, Christine Rouzioux^{b,d,1}, Xavier Anglaret^{a,b,1}

^a Centre Inserm 1219, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

^b PACCI/ANRS research site in Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire

^c Département de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

^d AP-HP, CHU Necker Enfants Malades, EA 7327 Université Paris Descartes, Paris, France

^e CeDRes, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

ARTICLE INFO

Article History:
Received 31 March 2020
Revised 12 May 2020
Accepted 13 May 2020
Available online xxx

Keywords:
HIV-1 DNA
Adults African
ART
Prognostic
Mortality

ABSTRACT

Background: High HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were associated with a higher risk of severe morbidity and a faster decline in CD4 count in ART-naïve patients. We report the association between HIV-1 DNA and mortality in HIV-infected adults in a trial of early ART in West Africa.

Methods: In the Temprano trial, HIV-infected adults were randomly assigned to start ART immediately or defer ART. After trial termination, HIV-1 DNA was measured in whole blood samples frozen at baseline. We analyzed the association between baseline PBMC HIV-1 DNA and long-term mortality.

Findings: 2019 patients were followed for 9253 patient-years (median 4.9 years). At baseline, the median CD4 count was 462/mm³ [IQR 368–571], the median plasma HIV-1 RNA 4.7 log₁₀ copies/ml [IQR 4.0–5.2], and the median HIV-1 DNA 2.9 log₁₀ copies/million PBMC [IQR 2.5–3.3]. During follow-up, 86 participants died. In univariate analysis, the hazard ratio [HR] of death was 2.67 (95% CI, 1.68–4.22) for patients with HIV-1 DNA ≥3 log₁₀ copies/million PBMC vs. others, and 2.10 (95% CI, 1.38–3.21) for patients with HIV-1 RNA ≥5 log₁₀ copies/ml vs. others. In multivariate Cox regression analysis, HIV-1 DNA levels ≥3 log₁₀ copies/million PBMC were strongly associated mortality (adjusted HR = 2.09, 95% CI 1.24–3.52, p = 0.005) while the association between baseline plasma HIV-1 RNA and mortality was not significant.

Interpretation: In these African adults who started ART with high CD4 counts, HIV-1 DNA was a strong independent predictor of death. The HIV reservoir still plays a prognostic role in the early ART era.

Funding: This trial was supported by the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, 12224 and 12253)

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

The persistence of the Human Immune deficiency Virus (HIV) in reservoirs is a obstacle to its eradication [1,2]. The reservoir of infected cells is established very early and then influences the evolution of the disease [3]. HIV-1 DNA level in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) is a proxy for reservoir size [4,5]. Previous studies

show that HIV-1 DNA predicts HIV disease progression in untreated subjects, therapeutic success in people on antiretroviral therapy (ARV), and virologic rebound in subjects with treatment failure, all of this independently of CD4 count and plasma HIV-1 RNA level [6–9]. These studies were mainly cohorts conducted in industrialized countries with relatively small numbers of participants, and before the WHO recommendation that all HIV-infected individuals should be treated regardless of their clinical, immunological or virological status [10–12].

We conducted the Temprano trial between 2008 and 2015. Temprano was a randomized controlled trial evaluating the benefits and risks of early ART and isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-

* Corresponding author at: Centre Inserm 1219, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France.

E-mail address: jean-baptiste.ntakpe@u-bordeaux.fr (J.B. N'takpe).

¹ These authors contributed equally to this manuscript.

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

We searched PubMed with search terms “HIV-1 DNA [Title] AND (clinical OR Prognosis or death), on July 31, 2019, for articles published in English. There were no date restrictions. Before this study, evidence from cohort studies suggested that HIV-1 DNA predicts HIV disease progression in untreated subjects, therapeutic success or failure in people on antiretroviral therapy (ARV), and virologic rebound in subjects with treatment failure, all of this independently of CD4 count and plasma HIV-1 RNA level. These studies were conducted before WHO recommended that all HIV-infected individuals should start ART regardless of their clinical, immunological or virological status.

Added value of this study

We analyzed the association between HIV-1 DNA in PBMC and long-term mortality in African adults who started ART early. We found that patients with high HIV-1 DNA level at baseline had a higher 6-year mortality risk than other patients, irrespective of plasma viral load, CD4 cell count and ART. This is the first study to report this association. Previous cohort studies conducted in industrialized countries with shorter follow-ups have shown that high DNA levels are closely associated with the prognosis, using an outcome combining severe morbidity, mortality and CD4 cell count evolution. This study also help put into perspective the practical utility of cellular HIV-1 DNA and plasma HIV-1 RNA in clinical monitoring. Even if baseline HIV-1 DNA and RNA levels were significantly correlated, the correlation had a poor coefficient, suggesting a different role for these two markers in the pathophysiology of HIV-1 infection. The association observed in univariate analysis between pre-therapeutic plasma HIV-1 RNA and mortality was quashed by the effect of cellular HIV-1 DNA in multivariate analysis, which suggests that infected cells play a major role in the progression of the disease. Therefore, with regard to pre-therapeutic markers, HIV-1 DNA seems to be a better predictor of the long-term prognosis. In terms of on-treatment markers though, HIV-RNA is the gold standard for monitoring ART efficacy.

Implications of all the available evidence

The reservoir of HIV-1 continues to play a key role in the prognosis in patients who start ART early, regardless of plasma viral load. Cellular HIV-1 DNA is an interesting clinical marker for use in future research. At present, the pre-therapeutic level of DNA can be used as a predictor of treatment success. In the future, the evolution of HIV-1 DNA under treatment may become attractive for comparing new strategies with effective reservoir action.

infected West African adults with high CD4 counts. The participants were followed for 30 months and the primary endpoint was severe morbidity [10]. At the end of the 30-month follow-up, each patient was invited to participate in a prolonged post-trial follow-up until the last patient in Temprano had completed the 30 months of follow-up (January 2015). The endpoint of the post-trial phase was mortality [13].

In the present article, we look for an association between HIV-1 DNA levels in PBMC and long-term mortality in HIV-infected adults who participated in Temprano.

2. Methods

2.1. Temprano trial

Temprano was a 2 × 2 factorial RCT conducted in Côte d'Ivoire. The trial design and results have been reported previously [10]. In summary: the inclusion criteria were HIV infection, age ≥18 years, CD4 count ≤800/mm³ and no criteria for starting ART according to the most recent WHO guidelines. Participants were randomized into one of four arms: Arm-1 ('Deferred-ART'), in which ART was deferred until the WHO criteria for starting ART were met; Arm-2 ('Deferred-ART+IPT'), in which ART was deferred and a 6-month IPT was prescribed; Arm-3 ('Immediate-ART'), in which ART was started immediately; Arm-4 ('Immediate -ART+IPT'), in which ART was started immediately and a 6-month IPT was prescribed.

After randomization, all participants had a series of blood tests including CD4 count and plasma HIV-1 RNA. Plasma and whole blood samples were also frozen at -80 °C. All participants were followed for 30 months. The primary endpoint was severe morbidity, defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies and non-AIDS-invasive bacterial diseases. The main results of the Temprano trial at month 30 were that early ART and IPT both reduced severe morbidity significantly [10].

2.2. Post-trial phase

The first Temprano participant completed 30 months of follow-up in September 2010. From this date on, it was suggested to all patients who reached their 30-month visit that they continue to be followed in a post-trial phase until the last patient had completed the 30 months of follow-up specified for the trial [13].

Temprano and the post-trial phase had similar procedures. In the post-trial phase, as in Temprano: patients made quarterly visits to their care center; CD4 count and plasma HIV-1 RNA were measured every six months; CD4 count, viral load and antiretroviral drugs were supplied free of charge; patients who did not attend for a trial appointment were traced by experienced social workers. Patients followed in the post-trial phase were subject to the same rules regarding ART prescription as those who were still being followed for the trial in the same calendar period. Patients assigned to the Deferred-ART strategy started ART when they reached the most recent WHO criteria for starting ART, during the trial if these criteria were met <30 months after enrolment, or during the post-trial phase if the criteria were met >30 months after enrolment. Patients who did not reach these criteria before the closing date never started ART, either during the trial or in the post-trial phase. Death assessment procedures were exactly the same during the trial and post-trial phases, including verification of evidence of death by an event documentation committee. However, access to care and treatment other than ART differed between the trial and post-trial phases. In case of a morbidity event in the trial phase, transportation for unscheduled visits, investigations, hospital admission, and non-antiretroviral drugs were free of charge. In the post-trial phase, patients had to pay for tests and treatment, just as any other patient followed up in routine condition in the same care center. Due to these differences, the validation of diagnoses by the Event Documentation Committee was limited to the trial phase.

2.3. HIV-1 DNA measurement

PBMC HIV-1 DNA levels were measured on whole blood samples frozen at baseline. The HIV-1 DNA real time PCR was performed in the laboratory of virology at the Necker University Hospital in Paris. The technique was based on the amplification of the Long Terminal Repeat (LTR) gene well adapted to HIV-1 non B subtypes and referring to the 8E5 cell line containing one HIV copy per cell (HIV DNA cell, Biocentric, Bandal, France) [14]. The threshold of the technique was 5

copies of HIV-1 DNA per PCR well. The HIV-1 DNA load was expressed as a proportion of infected cells among the target cells. Results were expressed as the HIV-1 DNA log₁₀ copy number per million PBMC [3,5]. HIV1 RNA levels were measured using the Biocentric assay as previously reported [10].

2.4. Statistical analysis

We used the Kaplan-Meier method to estimate the cumulative probability of death. Mortality rates were estimated by dividing the number of deaths by the cumulative person time at risk. The time at risk started at randomization and ended on January 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 appointment and no further information on their vital status was available within the 6 months preceding the closing date of the database.

Cox proportional hazards models were used to look for an association between baseline PBMC HIV-1 DNA level and mortality by the end of the post-trial phase, adjusting the Hazard Ratio for the trial strategies (Early-ART vs. Deferred-ART; IPT vs. no-IPT), baseline CD4 cell count, baseline plasma HIV-1 RNA level, age, sex, and trial center (as a random effect). We refer to trial 'strategies' whenever data combining patients assigned to 'IPT' (arm-2-and-4), 'No-IPT' (arm-1-and-3), 'Early-ART' (arm-3-and-4) and 'Deferred-ART' (arm-1-and-2) is given.

We then carried out two sensitivity analyses: (i) we replaced adjustment for Early vs. Deferred ART trial strategy with adjustment

for actual ART initiation as a time-dependent variable; (ii) we censored follow-up at the time of ART initiation to better appreciate the association between HIV-1 DNA and mortality during the period when patients did not receive ART.

The interaction between variables was tested. The assumption of the proportional hazards was examined. Statistical analyses were performed with SAS® 9.3 software.

2.5. Funder, registration and ethics

At the end of the 30-month follow-up for the trial, we asked patients to renew their informed consent for participating in the post-trial phase. The Temprano protocol, which included the post-trial phase, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT00495651). The sponsor (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) had no role in the conduct of the study and interpretation of the data.

3. Results

3.1. Baseline and follow-up characteristics

Between March 2008 and July 2012, 2076 patients were included in Temprano and randomly assigned to start ART immediately (N = 1041) or to defer ART until the WHO criteria for starting ART

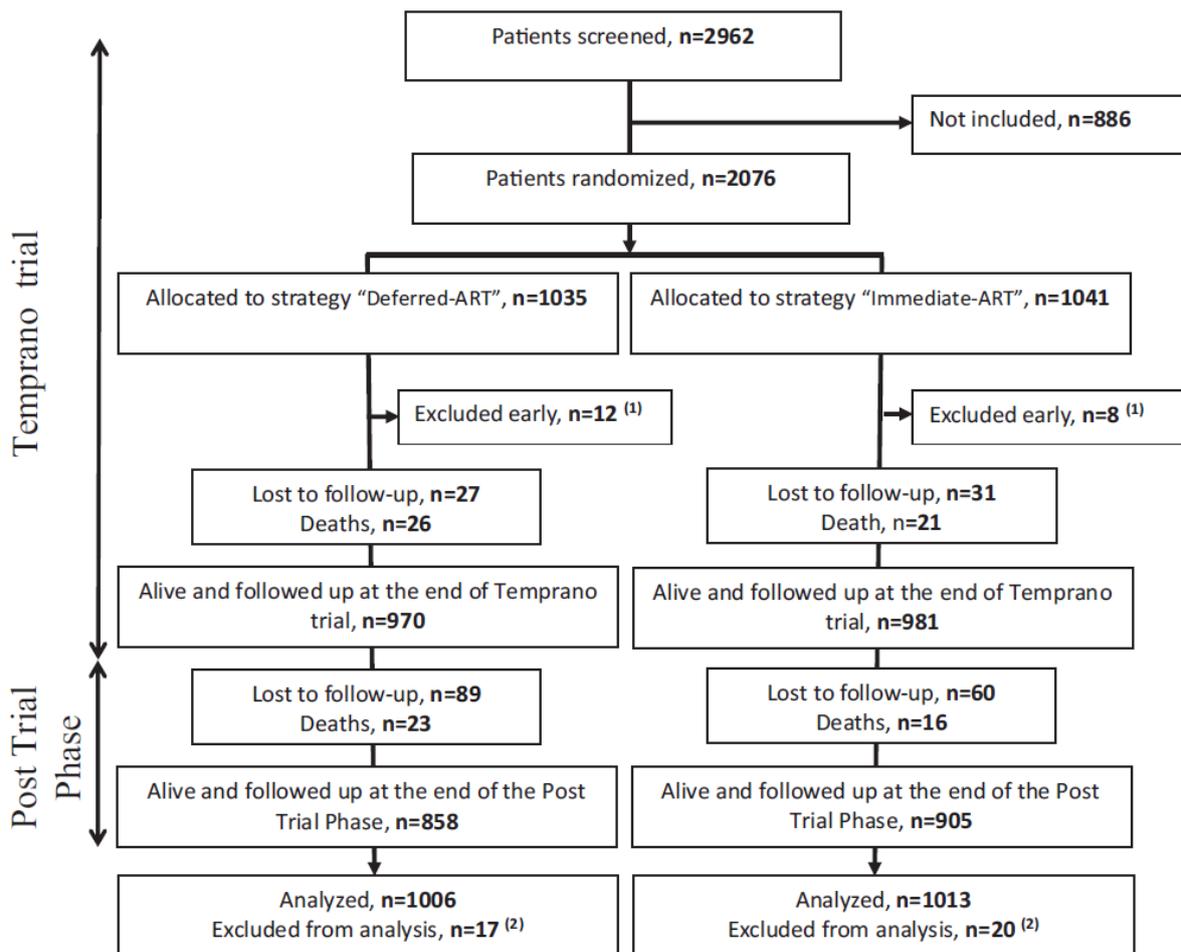


Fig. 1. Temprano trial and post-trial Flow Chart.

[1] 20 patients who underwent randomization were excluded early (see detail in Reference 10)

[2] These patients were alive and followed up at the end of Temprano long term follow-up but were excluded from analysis for the present paper because they had missing HIV-1 DNA values at baseline.

were met ($N = 1035$). 20 (1%) were subsequently excluded and 2056 were included in the Temprano analysis at 30 months. All participants who were still alive and followed up at 30 months agreed to participate in the post-trial phase. Of the 2056 patients included in the Temprano analysis, 37 (1.8%) were further excluded because of missing HIV-1 DNA value at baseline, and 2019 were included in the present analysis (Fig. 1).

Baseline and follow-up characteristics of the 2019 patients are shown in Table 1.

The 2019 participants were followed for a total 9253 person-years, including 4674 during the trial and 4579 during the post-trial phase. The median follow-up time was 4.9 years overall (Interquartile Range [IQR] 3.4 - 5.8). Of the 2019 patients, 1601 (79%) ever started ART, including: 1013 who were randomized in the immediate ART Temprano strategy and therefore started ART at inclusion; and 588 who were randomized in the deferred ART strategy and later met the most recent WHO starting criteria during follow-up.

Baseline HIV-1 RNA and HIV-1 DNA levels were significantly correlated (Spearman's correlation: $R = 0.59$; $p < 0.0001$) (Fig. 2). At the

end of the post trial phase, 206/2019 (10.2%) patients were lost to follow-up, including 106/1089 (9.7%) patients with baseline PBMC HIV-1 DNA < 3 and 100/930 (10.8%) with baseline PBMC HIV-1 DNA ≥ 3 \log_{10} copies/ 10^6 cells.

3.2. HIV-1 DNA and risk of death

During follow-up, 86 deaths were recorded. The percentage of deaths increased with increasing baseline PBMC HIV-1 DNA value. The number and percentage of death among the total number of patients having a baseline HIV-1 DNA < 2 , $2 \leq \text{DNA} < 2.5$, $2.5 \leq \text{DNA} < 3$, $2.5 \leq \text{DNA} < 3$ and $\text{DNA} \geq 3.5 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC was 3/183 (1.6%), 6/311 (1.9%), 17/595 (2.9%), 35/665 (5.3%), and 25/265 (9.4%), respectively.

The incidence of death was 1.40 per 100 person-years in patients with baseline HIV-1 DNA ≥ 3 and 0.52 per 100 person-years in patients with baseline HIV-1 DNA $< 3 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC. The 6-year probability of death was 7.9% (95% CI 6.1–10.3) in patients with baseline HIV-1 DNA ≥ 3 and 3.4% (95% CI 2.2–5.2) in patients with baseline HIV-1 DNA < 3 (Fig. 3a). The median time to death was 40.3 months (IQR 27.0–53.4) in patients with baseline HIV-1 DNA $< 3 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC and 23.6 months (7.9–40.2) in those with HIV-1 DNA $\geq 3 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC.

The Hazard Ratio of death for patients with baseline HIV-1 DNA ≥ 3 compared to baseline HIV-1 DNA < 3 was 2.67 (95% CI 1.68–4.22) in univariate analysis, and 2.09 (95% CI 1.24–3.52) in multivariate analysis adjusted for the ART strategy, IPT, trial center, baseline CD4 count, sex, age and plasma HIV-1 RNA. Other factors significantly associated with death were IPT and plasma HIV-1 RNA in univariate analysis. In multivariate analysis, the risk of death remained significantly higher in patients with no IPT, but was no longer significantly associated with baseline plasma HIV-1 RNA (Table 2).

Fig. 3b shows the probability of death over time by groups of HIV-1 DNA and HIV-1 RNA. The 6-year probability of death was 7.7% in patients with HIV-1 DNA ≥ 3 and HIV-1 RNA ≥ 5 , 5.3% in patients with HIV-1 DNA ≥ 3 and HIV-1 RNA < 5 , 4.3% in patients with HIV-1 DNA < 3 and HIV-1 RNA ≥ 5 , and 2.3% in patients with HIV-1 DNA < 3 and HIV-1 RNA < 5 .

Fig. 3c shows the probability of death over time by groups of HIV-1 DNA and Temprano ART strategy. The 6-year probability of death was 8.8% in patients randomized to deferred ART with HIV-1 DNA ≥ 3 , 3.4% in patients randomized to deferred ART with HIV-1 DNA < 3 , 6.9% in patients randomized to early ART with HIV-1 DNA ≥ 3 , and 3.4% in patients randomized to early ART with HIV-1 DNA < 3 .

Of the 86 deaths, 56 were considered to be of unknown cause. In the case of 30 deaths, a possible or probable cause was identified (Table SA1 in the Supplemental Appendix). The percentage of deaths with identified causes was similar in patients baseline HIV-1 DNA $\geq 3 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC and in those with HIV-1 DNA < 3 (21/60 [35%] vs. 9/26 [35%], $p = 0.97$). In patients who started ART, the last available plasma viral load was more frequently detectable in patients with baseline HIV-1 DNA ≥ 3 (23% vs. 18%); and the percentage of patients who died among those with detectable viral load tended to be higher in patients with baseline HIV-1 DNA ≥ 3 (7% vs. 3%) (Table SA2 in the Supplemental Appendix).

3.3. Sensitivity analysis

The Hazard Ratios of patients with HIV-1 DNA ≥ 3 compared to < 3 and patients with HIV-1 RNA ≥ 5 compared to < 5 remained similar in univariate and multivariate analysis when the Temprano ART strategy was replaced with actual ART initiation and when censoring follow-up at ART initiation (Table 2).

Table 1
Baseline and follow up characteristics ($n = 2019$).

Baseline	
Age, years, median (IQR)	35 (30–42)
Sex, female, n (%)	1584 (78)
Randomized to, n (%)	
Deferred ART	1006 (49.8)
Early ART	1013 (50.2)
WHO clinical stage 1 or 2, n (%)	1822 (90)
CD4 cell count/ mm^3	
Median (IQR)	462 (368–571)
Categories, n (%)	
< 350	423 (21)
$350\text{--}499$	770 (38)
≥ 500	826 (41)
Plasma HIV-1 RNA, \log_{10} copies/ml	
Median (IQR)	4.7 (4.0–5.2)
Categories, n (%)*	
$< 5 \log_{10}$ copies/ml	1315 (65)
$\geq 5 \log_{10}$ copies/ml	699 (35)
PBMCs HIV-1 DNA, \log_{10} copies/ 10^6	
Median (IQR)	2.9 (2.5–3.3)
Categories, n (%)	
$< 3 \log_{10}$ copies/ 10^6	1089 (54)
$\geq 3 \log_{10}$ copies/ 10^6	930 (46)
Follow-up	
Ever started ART, n (%)	1601 (79)
First-line regimen, n (%)	
TDF–FTC plus EFV	1113 (70)
TDF–FTC plus LPV/r	372 (23)
Other §	116 (7)
Duration of follow up, patient-years	
Overall follow-up	9253
Temprano trial	4674
Post Trial Phase	4579
Lost to follow-up, n (%)	
Overall follow-up	206 (10.2)
Temprano trial	57 (2.8)
Post Trial Phase	149 (7.4)
Death, n (%)	
Overall follow-up	86 (4.3)
Temprano trial	47 (2.3)
Post Trial Phase	39 (1.9)

IQR: Interquartile range; WHO: World Health Organization; ART: Antiretroviral Therapy; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ZDV: zidovudine; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; § Other regimens were: TDF–FTC–ZDV ($n = 80$); ZDV–3TC–LPV/r ($n = 25$); ZDV–3TC–EFV ($n = 3$); ZDV–3TC–nevirapine ($n = 3$); didanosine–3TC–EFV ($n = 1$); stavudine–3TC–EFV ($n = 1$); stavudine–3TC–LPV/r ($n = 1$); 3TC–abacavir–LPV/r ($n = 1$); TDF–FTC–stavudine ($n = 1$); * $N = 2014$ (5 missing values).

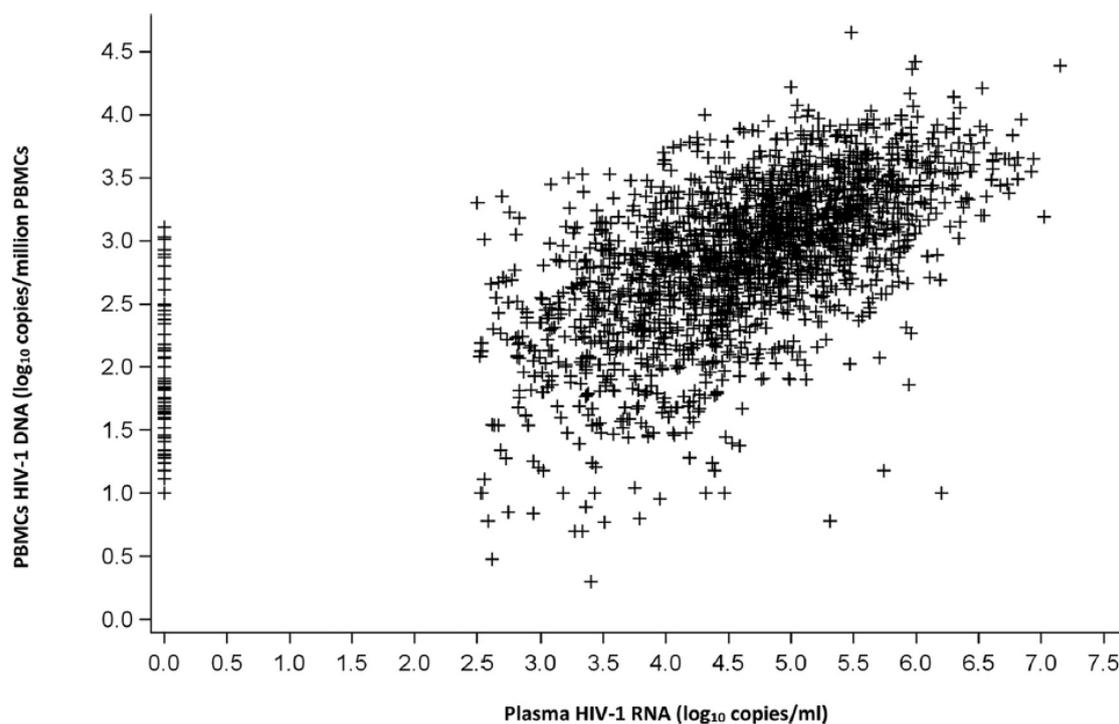


Fig. 2. Spearman's correlation between plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA levels ($N = 2014$).

PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; Spearman's correlation coefficient: $R = 0.59$, $p < 0.0001$.

4. Discussion

We analyzed the association between HIV-1 DNA in PBMC and medium-term mortality in African adults who started ART early, in a country where patients are mainly infected with HIV-1 non B subtypes.

We found that patients with high HIV-1 DNA level at baseline had a higher 6-year mortality risk than other patients, irrespective of plasma viral load, CD4 cell count and ART.

To the best of our knowledge, this is the first study to report this association. Previous cohort studies conducted in industrialized countries with shorter follow-ups have shown that high DNA levels are closely associated with the prognosis, using an outcome combining severe morbidity, mortality and CD4 cell count evolution [3,8,9,15–17]. In previous studies, a low level of pre-therapeutic HIV-1 DNA was also associated with the virological success of ART [7,18–21].

The distribution of HIV-1 DNA levels in our patients was very similar to the one we previously measured in a cohort of recently-infected adults in Abidjan in the 1990s [15,16]. This is consistent with the long-acknowledged notion that the reservoir is established very early in infection and varies little thereafter [22].

Our findings help put into perspective the practical utility of cellular HIV-1 DNA and plasma HIV-1 RNA in clinical monitoring. Baseline HIV-1 DNA and RNA levels were significantly but moderately correlated, suggesting a different role for these two markers in the pathophysiology of HIV-1 infection. The association observed in univariate analysis between pre-therapeutic plasma HIV-1 RNA and mortality was quashed by the effect of cellular HIV-1 DNA in multivariate analysis, which suggests that infected cells play a major role in the progression of the disease. Therefore, with regard to pre-therapeutic markers, HIV-1 DNA seems to be a better predictor of the long-term prognosis. In terms of on-treatment markers though, HIV-RNA is the gold standard for monitoring ART efficacy. Under effective ART, plasma HIV-1 RNA becomes undetectable while cellular HIV-1 DNA

decreases slightly but remains at a level close to the pre-therapeutic level [23]. For HIV-1 DNA to become a useful marker for treatment monitoring and comparing treatment strategies in research, we would need powerful new treatments for HIV with effective reservoir action [24].

In our study, both early-ART and actual ART initiation tended to reduce the risk of death compared to deferred-ART, but this did not reach significance. This may be due to a lack of power. Our study was supported by a large sample size and a long follow-up period. Our findings were robust in sensitivity analyses. However, there were also several limitations.

Firstly, the association of a marker with the prognosis in a cohort study must be interpreted with caution, as there is always the possibility of one or several confounding factors unrecorded in the database.

Secondly, while we reported the rate of severe morbidity events at 30 months in the initial Temprano paper, long-term morbidity data is not reported in the present paper. During the trial phase, the Event Documentation Committee used standardized criteria to validate and classify all severe morbidity events. These criteria were a combination of clinical definitions and laboratory and radiological test results. Some clinical definitions included evolution under standardized care and treatment [10]. 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 PTP but focused our efforts on documenting mortality.

In conclusion, the reservoir of HIV-1 continues to play a key role in the prognosis in patients who start ART early, regardless of plasma viral load. Cellular HIV-1 DNA is an interesting clinical marker for use in future research. At present, the pre-therapeutic level of DNA can be used as a predictor of treatment success. Since HIV-1 DNA does not decrease significantly on ART, measuring DNA in patients on ART would currently not be of much use on a routine basis. However, if new treatments were to have the effect of reducing the reservoir in

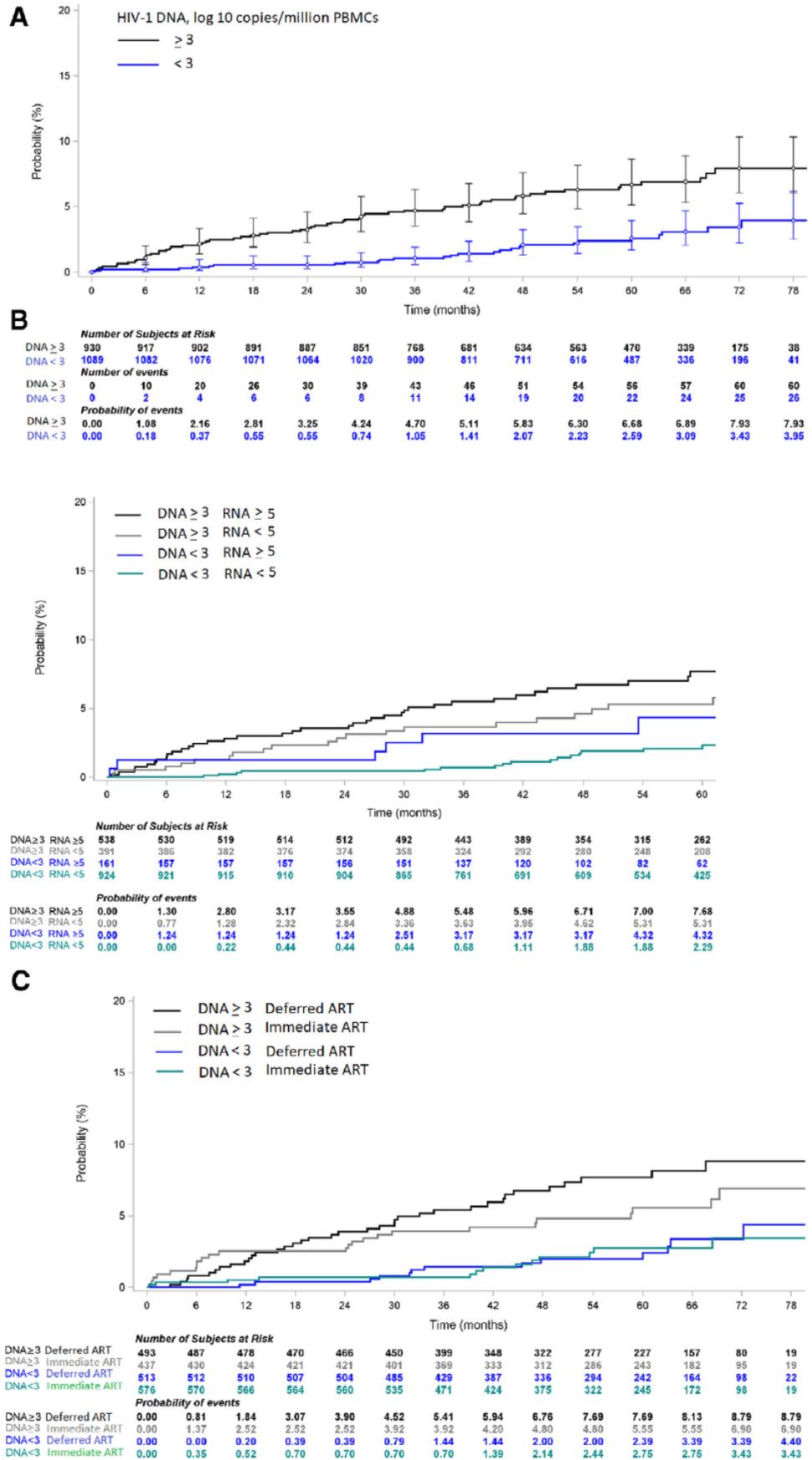


Fig. 3. (a) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level ($N = 2019$).
 PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; Log-rank: $p < 0.0001$.
 (b) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level and baseline plasma HIV-1 RNA level ($N = 2014$).
 PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; Log-rank: $p < 0.0001$.
 (c) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level and Temprano ART strategy ($N = 2019$).
 PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; ART: Antiretroviral Therapy; Log-rank: $p < 0.0001$.

Table 2
Baseline characteristics associated with the risk of death.

	Univariate analysis			Multivariate analysis (N = 2014)		
	HR	95% IC	p	aHR	95% IC	p
ART strategy: early vs. deferred	0.74	0.48–1.13	0.17	0.76	0.49–1.16	0.20
IPT strategy: yes vs. no	0.64	0.41–0.98	0.04	0.63	0.41–0.97	0.03
Sex: Male vs. female	1.50	0.94–2.39	0.08	1.39	0.86–2.24	0.17
Plasma HIV-1 RNA: ≥ 5 vs. < 5 log ₁₀ copies/ml	2.10	1.38–3.21	0.0006	1.44	0.90–2.32	0.13
PBMC HIV-1 DNA: ≥ 3 vs. < 3 log ₁₀ copies/10 ⁶ cells	2.67	1.68–4.22	<0.0001	2.09	1.24–3.52	0.005
CD4+ cell count:			0.18			0.31
350–500 vs. < 350 cells/mm ³	0.90	0.54–1.48	0.67	0.99	0.59–1.64	0.96
≥ 500 vs. < 350 cells/mm ³	0.60	0.34–1.06	0.08	0.68	0.37–1.21	0.19

Characteristics associated with the risk of death, sensitivity analysis N°1: replacing Temprano ART strategy with actual ART initiation						
	Univariate analysis*			Multivariate analysis* N = 2014		
	HR	95% IC	p	aHR	95% IC	p
ART really started ¹	0.91	0.54–1.52	0.71	0.78	0.46–1.34	0.37
IPT strategy: yes vs. no	0.64	0.41–0.98	0.04	0.63	0.41–0.97	0.04
Sex: Male vs. female	1.50	0.94–2.39	0.08	1.39	0.86–2.24	0.18
Plasma HIV-1 RNA: ≥ 5 vs. < 5 log ₁₀ copies/ml	2.10	1.38–3.21	0.0006	1.44	0.89–2.32	0.13
PBMC HIV-1 DNA: ≥ 3 vs. < 3 log ₁₀ copies/10 ⁶ cells	2.67	1.68–4.22	<0.0001	2.12	1.26–3.57	0.005
CD4+ cell count:			0.18			0.26
350–500 vs. < 350 cells/mm ³	0.90	0.54–1.48	0.67	0.97	0.58–1.61	0.89
≥ 500 vs. < 350 cells/mm ³	0.60	0.34–1.06	0.08	0.64	0.36–1.17	0.15

Characteristics associated with the risk of death, sensitivity analysis N°2: patients randomized to deferred ART strategy with follow-up censored at ART initiation						
	Univariate analysis*			Multivariate analysis* N = 1004		
	HR	95% IC	p	aHR	95% IC	p
IPT strategy: yes vs. no	0.35	0.14–0.90	0.029	0.32	0.13–0.83	0.018
Sex: Male vs. female	1.47	0.60–3.57	0.40	1.38	0.55–3.50	0.49
Plasma HIV-1 RNA: ≥ 5 vs. < 5 log ₁₀ copies/ml	4.75	2.01–11.2	0.0004	2.68	1.07–6.69	0.035
PBMC HIV-1 DNA: ≥ 3 vs. < 3 log ₁₀ copies/10 ⁶ cells	7.25	2.45–21.42	0.0003	4.99	1.57–15.82	0.006
CD4+ cell count:			0.31			0.37
350–500 vs. < 350 cells/mm ³	0.92	0.29–2.92	0.89	0.90	0.28–2.90	0.86
≥ 500 vs. < 350 cells/mm ³	0.48	0.14–1.62	0.24	0.48	0.14–1.72	0.26

N : number of patient; HR : Hazard ratio; aHR : adjusted Hazard ratio (Adjusted for study centre and for all other variables shown in the table); ART : antiretroviral treatment; IPT : Isoniazid preventive therapy; CI : confidence interval; PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA : deoxyribonucleic acid; RNA : ribonucleic acid.

*Cox proportional hazards models; N : number of patient; aHR : adjusted Hazard ratio (adjusted for study centre and for all other characteristics shown in the table); IPT : Isoniazid preventive therapy; CI : confidence interval; PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA : deoxyribonucleic acid; RNA : ribonucleic acid; (1) : ART was started vs. ART was never started (time dependant variable) during trial and post-trial follow-up.

*Cox proportional hazards models; N : number of patient; aHR : adjusted Hazard ratio (adjusted for study centre and for all other characteristics shown in the table); IPT : Isoniazid preventive therapy; CI : confidence interval; PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA : deoxyribonucleic acid; RNA : ribonucleic acid.

the future, the evolution of HIV-1 DNA under treatment would become an important marker for evaluating the effectiveness of these new treatments.

Declaration of Competing Interest

All authors report no conflict of interest.

Acknowledgments

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

We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePREf, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, centre La Pierre Angulaire, PACCI, PNLs, PNLT, NPSP, CEPAC international, RIP plus and INSERM 1219 teams.

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

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.ebiom.2020.102815.

References

- [1] Sharaf RR, Li JZ. The alphabet soup of HIV reservoir markers. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017;14(2):72–81.
- [2] Kimata JT, Rice AP, Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir. *Curr Opin Immunol* 2016;42:65–70.
- [3] Avettand-Fenoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(4):859–80.
- [4] Alidjinou EK, Bocket L, Hober D. Quantification of viral DNA during HIV-1 infection: a review of relevant clinical uses and laboratory methods. *Pathol Biol*. 2015;63(1):53–9.
- [5] Rouzioux C, Avettand-Fenoël V. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence. *Retrovirology* 2018;15(1):30.
- [6] Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, Scaggiante R, Ferretto R, Manfrin V, et al. Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):258–63.
- [7] Masquelier B, Taieb A, Reigadas S, Marchou B, Cheneau C, Spire B, et al. Cellular HIV-1 DNA quantification and short-term and long-term response to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(7):1582–9.
- [8] Williams JP, Hurst J, Stöhr W, Robinson N, Brown H, Fisher M, et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *Elife* 2014;3:e03821.
- [9] Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Goujard C, Katzenstein TL, Minga AK, et al. Impact of HIV type 1 DNA levels on spontaneous disease progression: a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28(4):366–73.

- [10] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808–22.
- [11] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
- [12] World Health Organization, World Health Organization, Department of HIV/AIDS. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/>.
- [13] 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.
- [14] Rouet F, Chaix M-L, Nerrienet E, Ngo-Giang-Huong N, Plantier J-C, Burgard M, et al. Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(4):380–8.
- [15] Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix M-L, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(3):350–4.
- [16] Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005;192(1):46–55.
- [17] Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M-L, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):709–15.
- [18] Hatzakis AE, Touloumi G, Pantazis N, Anastassopoulou CG, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Cellular HIV-1 DNA load predicts HIV-RNA rebound and the outcome of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(17):2261–7.
- [19] McDermott JL, Giri AA, Martini I, Bono M, Giacomini M, Campelli A, et al. Level of human immunodeficiency virus DNA in peripheral blood mononuclear cells correlates with efficacy of antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 1999;37(7):2361–5.
- [20] Hoen B, Cooper DA, Lampe FC, Perrin L, Clumeck N, Phillips AN, et al. Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy: QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):381–90.
- [21] Tierney C, Lathey JL, Christopherson C, Bettendorf DM, D'Aquila RT, Hammer SM, et al. Prognostic value of baseline human immunodeficiency virus type 1 DNA measurement for disease progression in patients receiving nucleoside therapy. *J Infect Dis* 2003;187(1):144–8.
- [22] Trêmeaux P, Rouzioux C, Avettand-Fènoël V. Cell and tissue reservoirs of HIV-1: dynamics during infection. *Virologie (Montrouge)* 2019;23(4):211–28.
- [23] Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis* 2015;60(11):1715–21.
- [24] Vitoria M, Rangaraj A, Ford N, Doherty M. Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14(2):143–6.

3.6.2 Marqueurs d'activation et d'inflammation

L'activation immunitaire et l'inflammation chronique jouent un rôle majeur dans la pathogénèse de l'infection à VIH. En dépit de l'efficacité du traitement ARV dans la suppression virologique, cette activation immunitaire et l'inflammation persistent de façon résiduelle chez les personnes infectées par le VIH sous ARV. Avant les recommandations du traitement ARV « universel », il a été montré en Amérique du Nord et en Europe, une association entre certains marqueurs d'activation/inflammation (hsCRP, IL-6, D-dimères et sCD14) et la morbi-mortalité.

Vu la variabilité de ces marqueurs selon le contexte géographique, nous avons entrepris de rechercher l'association entre onze marqueurs de l'inflammation/activation et la mortalité à moyen terme chez 477 adultes africains randomisés dans l'essai Temprano.

En effet, au terme du suivi prolongé de l'essai Temprano, 11 marqueurs reflétant l'inflammation systémique et vasculaire (IL-6, high-sensitivity C-reactive protein [hsCRP] et le fibrinogène, soluble vascular adhesion molecule-1 [sVCAM-1]), l'activation immunitaire (sCD14, sCD163, Interferon γ -induced protein [IP]-10, D-dimer) et la translocation bactérienne (Bacterial 16S Ribosomal [16S rDNA]) ont été réalisés sur des échantillons sanguins collectés à l'inclusion et conservés à -80°C . Les analyses réalisées chez 477 patients suivis pour un total de 2646 personnes-année (5,8 ans en médiane) ont montré que les patients qui avaient des niveaux pré-thérapeutiques élevés de sVCAM-1 et de sCD14 présentaient un risque de mortalité à six ans plus élevé que les autres patients, indépendamment de la charge virale, des CD4 et du traitement ARV. La probabilité de décès à 6 ans était de 14,4% (IC 95% 9,1-22,6) chez les patients ayant un taux de sVCAM-1 initial de 1458 ng/mL, et 3,8% (IC 95% 2,2-6,4) chez ceux ayant un taux initial de sVCAM-1 <1458 ng/mL. Elle était de 14,5 % (95 % IC 9,0-22,9) chez les patients ayant un taux de sCD14 initial à 2187 ng/mL, et 3,8 % (95 % IC 2,2-6,5) chez ceux ayant un taux initial de sCD14 <2187 ng/mL. Nos résultats robustes en analyse de sensibilité (mortalité et perte de vue) ont été confirmés par d'autres études. Le taux de sCD14 a été associé à la mortalité dans deux cohortes menées dans les pays du Nord et dans une cohorte en Ouganda chez des patients fortement immunodéprimés. Concernant, le sVCAM-1, bien que ce marqueur soit prédictif de la mortalité dans divers contextes physio- pathologiques (personnes âgées, maladies cardiovasculaires septiques, insuffisance rénale terminale, malnutrition), il existe peu de données en rapport avec le VIH. À notre connaissance, notre étude est la première à montrer l'association entre le sVCAM-1 et la mortalité chez les patients infectés par le VIH en stade précoce de la maladie (183).

3.6.3 Traitement préventif de la tuberculose

Un des deux objectifs de l'essai Temprano était d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie de la tuberculose par 6 mois d'INH (TPI) à l'absence de tuberculose active. Les résultats ont montré avec un niveau de preuve élevée que la TPI réduisait le risque de morbidité sévère à 30 mois (11). Afin d'apporter des arguments supplémentaires pour convaincre les états qui hésitent encore à adopter la TPI malgré sa recommandation par l'OMS en 1993 (285), nous avons entrepris d'enrichir les données sur l'efficacité de la TPI pour réduire la mortalité à partir du suivi à long terme de l'essai Temprano. Nous avons montré que la TPI était un facteur pronostic du décès (et pas seulement le risque de tuberculose). En effet, nous avons montré que la TPI a entraîné une réduction de 37 % de la mortalité, indépendamment du traitement ARV et des CD4 à la mise sous TPI. Les bénéfices de cette TPI de 6 mois semblaient se maintenir 6 ans plus tard (107). Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle six mois de TPI et de traitement ARV pourraient améliorer l'efficacité de l'un et de l'autre par des mécanismes complémentaires.

Avant l'ère des ARV, les essais ont montré le rôle protecteur de la TPI contre la tuberculose, mais aucun effet sur la réduction de la mortalité. De plus, les résultats suggéraient une perte d'efficacité au cours du temps. Les essais étaient réalisés chez des personnes ayant une immunodépression plutôt avancée, et l'absence de mise en évidence d'une réduction de la mortalité n'était pas lié à la puissance de ces essais. Les incidences de décès étaient similaires dans les groupes avec et sans TPI, et les Hazard ratio généralement supérieurs à 1,0 (286,287).

Sous traitement ARV, le premier essai réalisé en Afrique du Sud a montré une réduction du décès chez les personnes sous chimio prophylaxie comparé à ceux n'ayant pas reçu (incidence : 1,2/100 personne-années vs. 0,9/100 personne-années), toutefois cette différence n'était pas statistiquement significative par manque probable de puissance (288). Temprano retrouve un effet protecteur statistiquement significatif de la TPI contre la mortalité malgré un suivi cumulé deux fois supérieur. Ces deux essais nous permettent de montrer également que les ARV et la TPI ont une action combinée.

En conclusion, nous avons montré qu'une TPI de 6 mois a un effet protecteur durable, réduisant la mortalité toutes causes confondues chez les personnes séropositives, même chez celles ayant un nombre élevé de CD4 et qui ont commencé un traitement ARV. La TPI doit être proposée à tous les adultes qui commencent un traitement ARV quel que soit le niveau immunitaire, bien entendu sans aucune preuve de tuberculose active en cours.

4 Discussion et perspectives

Les données disponibles issues des essais randomisés permettent d'affirmer à ce jour que le traitement précoce universel réduira la morbidité et la mortalité des personnes vivant avec le VIH, ainsi que le risque de transmission du VIH.

Nous avons rapporté des résultats suggérant que les patients qui ont débuté un traitement ARV immédiatement avaient un taux d'échec virologique plus faible et un score de sensibilité

génotypique plus élevé à 30 mois que ceux ayant différé le traitement. Ces résultats permettent de souligner un avantage supplémentaire du traitement précoce : celui de la réduction du risque d'échec virologique et donc d'accumulation de résistance à moyen terme. Ce bénéfice est moins connu que celui concernant la réduction de la morbidité sévère et la mortalité, qui étaient le principal critère de jugement dans les essais Temprano, HPTN 052 et START. Ce bénéfice est particulièrement important dans les pays à ressources faibles où le monitoring virologique des patients sous ARV (accès à la charge virale) ne se fait pas en routine et les options thérapeutiques réduites.

Le traitement précoce universel est une approche collective indispensable dont le bénéfice n'est pas remis en cause. De plus, les raisons pour initier un traitement ARV le plus précocement sont probablement beaucoup plus fortes en Afrique sub-Saharienne qu'ailleurs. En effet, le traitement précoce représente une réelle opportunité pour réduire considérablement la propagation de l'épidémie dans le contexte sub-saharien, qui enregistre la plus forte prévalence de l'infection mais aussi de nouvelles contaminations et de décès. En outre, les problèmes liés à la faiblesse des systèmes de santé, à l'accès aux soins de qualité, et le spectre de morbidité dominé par des prévalences élevées de maladies bactériennes invasives et la tuberculose, suffisent à justifier les traitements ARV de plus en plus précoces.

Cependant, les difficultés éventuelles liées à la mise en œuvre du traitement précoce à large échelle sont aussi potentiellement plus nombreuses en Afrique sub-Saharienne que dans d'autres contextes. La mise en route de traitement à vie, chez des personnes souvent asymptomatiques avec des molécules disponibles, souvent les plus anciennes et les moins bien tolérées posent des problèmes d'adhérence au traitement, de rétention dans les soins, d'échecs, et de mutation de résistances. Pour nombre de ces aspects, on pourrait se demander si le fait de commencer plus tôt n'aggraverait pas les choses, ou plutôt dans quelles conditions cela pourrait les aggraver au lieu de les améliorer (289).

A ces pratiques de traitement et d'organisation de soins se rajoutent des questions culturelles et économiques, allant de la dépendance importante des pays aux bailleurs de fonds occidentaux au problème complexe de la priorisation des ressources. Si on admet que le rationnement n'est pas la privation d'un bien par une partie de la population, mais l'allocation d'un bien ou d'une ressource qui n'est pas suffisante pour tous, la question à laquelle font face nos gouvernements n'est pas de « rationner ou non » mais « comment rationner » et tirer le meilleur profit des fonds disponibles pour efficacement lutter contre la pandémie (290). Dans ce contexte, la question de la priorisation des ARV chez ceux qui en ont le plus « urgemment » besoin lorsque les budgets ne peuvent pas couvrir tous les patients est éthique et légitime (253,283).

Les connaissances actuelles sur le bénéfice des ARV précoces chez les "HIV Controllers" sont insuffisantes. Ces personnes ont un faible réservoir viral, une activation immunitaire et inflammatoire réduite et un profil de risque de progression faible. Une fraction probablement

faible mais peut être pas nulle des "Elite Controllers" pourrait peut-être ne jamais perdre le contrôle virologique et donc ne tirer aucun bénéfice du traitement ARV. Même si ces personnes représentent une fraction des contrôleurs du VIH-1 et une infime partie de tous les patients atteints du VIH-1, cela ne supprime pas la question qui se pose quant à leur prise en charge individuelle. La recommandation de traiter toutes les personnes infectées par le VIH est fondée sur un rapport bénéfice/risque collectif favorable. Si cette règle défavorisait un petit nombre de personnes présentant un rapport bénéfice/risque individuel défavorable, il incombe au système de santé d'identifier ces personnes et de leur proposer des lignes directrices spécifiques.

Avec les recommandations actuelles, certains "HIV-1 controllers" ont déjà débuté les ARV pour des raisons diverses (perte de contrôle virologique, baisse des CD4, recommandation OMS de traitement précoce...). Des études sur l'évolution à long terme des réservoirs viraux, des paramètres immunitaires (LT CD4, ratio CD4/CD8, HLA-DR, CD38, LT CD8), des paramètres inflammatoires (hsCR, IL-6, sCD14, sVCAM, IP10...), de la morbidité chez ces "HIV-1 controllers" sous ARV, pourraient permettre d'apprécier le bénéfice et le risque possibles des ARV et pourraient offrir de nouvelles perspectives sur les mécanismes de contrôle du VIH et faire progresser les efforts vers la « cure » du VIH. La cohorte de patients "HIV-1 controllers" identifiés dans l'essai Temprano et au sein des files actives des sites ayant participé à l'étude que nous souhaitons mettre en place nous y aidera.

En outre, s'il était démontré qu'un sous-groupe de contrôleurs court plus de risques que de bénéfices en commençant les ARV, il n'existe actuellement aucun marqueur permettant de les identifier avant qu'ils ne commencent le traitement. Des études supplémentaires devraient tenter de confirmer dans quelle mesure ce sous-groupe existe et, le cas échéant, d'identifier les marqueurs qui leur permettraient de ne pas commencer un traitement ARV. Parmi ces marqueurs se trouveront sans doute ceux du réservoir viral intracellulaire (146,179), de l'activation et de l'inflammation (183).

Concernant les personnes infectées par le VIH-2, le raisonnement est double.

D'un côté, les extrapolations des données provenant d'études sur le VIH-1, ainsi que les données issues des études observationnelles et de l'histoire naturelle du VIH-2 montrent qu'un traitement ARV est souhaitable et sans aucun doute bénéfique chez ceux qui ont des signes de réplication virale et/ou des signes de progression de la maladie, baisse des CD4 ou survenue de morbidité associée au VIH (196,214,291).

D'un autre côté, il existe dans la population des personnes infectées par le VIH-2 des personnes dont le profil se rapproche de celui des "HIV-1 Elite Controllers". Pour ces personnes, les mêmes interrogations se posent sur une approche personnalisée permettant de mieux cerner l'indication et le moment de mise sous traitement ARV.

Les patients infectés par le VIH-2 sont confrontés à d'importantes difficultés d'observance et à des taux élevés de perte de vue (218,292). Étant donné le faible nombre de schémas thérapeutiques disponibles pour le traitement du VIH-2, une éducation thérapeutique et une réelle adhésion de ces patients s'imposent, tenant compte de leur volonté à commencer les ARV et des ressources disponibles, véritable gage de succès du traitement. Ainsi, différer le traitement ARV pour favoriser cette préparation à la mise sous traitement pour ces patients en stade précoce de leur infection, ne saurait constituer un risque ni pour le patient ni pour la collectivité. En effet, la prévalence du VIH-2 a régressé spontanément dans plusieurs pays d'Afrique de l'ouest bien avant l'introduction du traitement ARV. Des études observationnelles en Guinée Bissau, en Gambie et au Sénégal ont rapporté une diminution progressive de la prévalence du VIH-2 au sein de la population générale et des groupes à risque (292–294). Ainsi, en Guinée Bissau, la prévalence de l'infection par le VIH-2 dans la population générale, a été réduite entre 1987 et 2016, passant de 8,9 % à 2,8% respectivement, alors que celle du VIH-1 a augmenté, passant de zéro en 1987 à 4,0% en 2016 (292). Selon plusieurs enquêtes, le traitement ARV n'a eu que peu ou pas d'effet sur cette baisse de prévalence du VIH-2 (292,295). Une modélisation mathématique a même prédit une prévalence du VIH-2 <0,1% en Guinée Bissau en 2050 et une extinction naturelle du virus en 2068 (296).

Par ailleurs, une définition précise de l'échec thérapeutique et un monitoring « point of care » seraient utiles pour la surveillance du traitement ARV chez les patients VIH-2 et détecter précocement les échecs.

Enfin la mise en œuvre efficace du traitement ARV universel précoce en Afrique subsaharienne exige la vulgarisation et la mise en place d'outils diagnostiques performants. En effet, malgré la sensibilité et la spécificité améliorées des tests de quatrième génération, les résultats discordants demeurent un problème au diagnostic (244) et plusieurs pathologies tropicales dont le paludisme sévère, pourraient en être à l'origine du fait des réactions croisées (223,237–240,245). Les erreurs de diagnostic peuvent être évitées si les programmes de soins adhèrent aux recommandations internationales de diagnostic.

5 Conclusion

Certains interrogent la faisabilité et la pertinence du traitement ARV universel précoce en Afrique Subsaharienne. Dans cette interrogation, il y a un mélange de considération économiques et logistiques et de soucis de mieux personnaliser les décisions thérapeutiques pour les adapter aux individus.

Adopté depuis 2016, dans plusieurs pays en Afrique Subsaharienne, l'impact individuel et collectif du traitement ARV universel précoce à court et moyen terme est sans aucun doute favorable, mais il existe encore peu de recul pour évaluer pleinement son impact populationnel.

On ne sait pas, par exemple si la mise à disposition des ARV pour tous, suffira à contrôler l'épidémie (297). Bien qu'une baisse substantielle des nouvelles infections ait suivi l'extension de la couverture du traitement ARV dans certaines régions (298,299), cette baisse est inférieure aux prévisions (300) et reste très modeste dans d'autres régions (Afrique du Sud) (301,302).

Cette thèse contribue à la recherche pour une meilleure médecine individuelle ne remettant pas en cause les bénéfices de santé publique des recommandations collectives.

Les facteurs associés à la progression de la maladie à VIH chez les personnes qui rentrent dans les soins avec un chiffre de CD4 élevé sont encore insuffisamment connus en Afrique. En les étudiant mieux, on pourra favoriser une approche individuelle personnalisée, permettant de débiter le traitement ARV dans les meilleures conditions.

Il existe un petit groupe de personnes qui contrôlent la réplication virale en l'absence de traitement ARV. Ces personnes, "VIH-1 ou VIH-2 controller", sont encore peu connues. Le fait de les caractériser, et de les suivre permettrait de savoir si une partie de ces personnes pourraient avoir plus de risques que de bénéfices à recevoir un traitement ARV, et peut être de participer aux efforts internationaux de recherche de pistes innovantes pour le contrôle de l'infection.

Le traitement précoce universel est un grand progrès. Mais il ne règle pas toutes les questions qui se posent encore sur la prise charge des personnes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne. Nous avons tenté d'en identifier les plus pertinentes et d'y apporter quelques éléments de réponses.

6 Référence bibliographique

1. Dowdle WR. The epidemiology of AIDS. *Public Health Rep.* 1983 Aug;98(4):308–12.
2. Barré-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 May 20;220(4599):868–71.
3. UNAIDS_Global HIV & AIDS statistics 2020, fact sheet [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
4. Geocze L, Mucci S, De Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero V de A. Quality of life and adherence to HAART in HIV-infected patients. *Rev Saude Publica.* 2010 Aug;44(4):743–9.
5. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Sep;28(3):371–402.
6. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008 Jul 26;372(9635):293–9.
7. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):399–410.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493–505.
9. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2587–99.
10. WHO Early Release Guideline When to start and PrEP [Internet]. [cited 2016 Nov 18]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1
11. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):808–22.
12. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):795–807.
13. 90-90-90: treatment for all [Internet]. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/909090>
14. Boufassa F, Lechenadec J, Meyer L, Costagliola D, Hunt PW, Pereyra F, et al. Blunted response to combination antiretroviral therapy in HIV elite controllers: an international HIV controller collaboration. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e85516.

15. Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, Landrum ML, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, et al. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1187–91.
16. 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.
17. Crowell TA, Hatano H. Clinical outcomes and antiretroviral therapy in ‘elite’ controllers: a review of the literature. *J Virus Erad*. 2015 Apr;1(2):72–7.
18. Li JZ, Arnold KB, Lo J, Dugast A-S, Plants J, Ribaldo HJ, et al. Differential levels of soluble inflammatory markers by human immunodeficiency virus controller status and demographics. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Jan;2(1):ofu117.
19. Menéndez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Res*. 2014 Feb;102:70–86.
20. Kosack CS, Shanks L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng’ang’a A, et al. HIV misdiagnosis in sub-Saharan Africa: performance of diagnostic algorithms at six testing sites. *J Int AIDS Soc*. 2017 03;20(1):21419.
21. Hsiao N-Y, Zerbe A, Phillips TK, Myer L, Abrams EJ. Misdiagnosed HIV infection in pregnant women initiating universal ART in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2017 29;20(Suppl 6):21758.
22. Baveewo S, Kanya MR, Mayanja-Kizza H, Fatch R, Bangsberg DR, Coates T, et al. Potential for false positive HIV test results with the serial rapid HIV testing algorithm. *BMC Res Notes*. 2012 Mar 19;5:154.
23. Kosack CS, Page A-L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng’ang’a A, et al. Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives. *J Int AIDS Soc*. 2017 24;19(1):21345.
24. Klarkowski DB, Wazome JM, Lokuge KM, Shanks L, Mills CF, O’Brien DP. The evaluation of a rapid in situ HIV confirmation test in a programme with a high failure rate of the WHO HIV two-test diagnostic algorithm. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4351.
25. Khan S, Mafara E, Pasipamire M, Spiegelman D, Mazibuko S, Ntshalintshali N, et al. Identification of misdiagnosed HIV clients in an Early Access to ART for All implementation study in Swaziland. *J Int AIDS Soc*. 2017 29;20(Suppl 6):21756.
26. Johnson CC, Fonner V, Sands A, Ford N, Obermeyer CM, Tsui S, et al. To err is human, to correct is public health: a systematic review examining poor quality testing and misdiagnosis of HIV status. *J Int AIDS Soc*. 2017 29;20(Suppl 6):21755.
27. Johnson CC, Sands A, Urassa W, Baggaley R. Alert, but not alarmed - a comment on ‘Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives (Kosack et al. 2017)’. *J Int AIDS Soc*. 2017 19;20(1):22042.
28. Dillon DG. Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2016 01;45(6):2210–1.

29. Mashinya F, Alberts M, Van Geertruyden J-P, Colebunders R. Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study. *AIDS Res Ther.* 2015;12:42.
30. Maganga E, Smart LR, Kalluvya S, Kataraihya JB, Saleh AM, Obeid L, et al. Glucose Metabolism Disorders, HIV and Antiretroviral Therapy among Tanzanian Adults. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0134410.
31. Womack J. HIV-related lipodystrophy in Africa and Asia. *AIDS Read.* 2009 Apr;19(4):131–9, 148–52.
32. Estimations et analyse spéciale, 2018, ONUSIDA. [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2018/undetectable-untransmittable>
33. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol.* 2013;2013:481314.
34. Côte d'Ivoire-UNAIDS_statistics-2019 [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ctedivoire>
35. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet.* 1985 Mar 9;1(8428):537–40.
36. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1943–54.
37. Palich R, Katlama C, Ghosn J. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. [//www.em-premium.com/data/traites/mc/08-82022/](http://www.em-premium.com/data/traites/mc/08-82022/) [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2020 Mar 2]; Available from: <https://www.em-premium.com/article/1209734/resultatrecherche/7>
38. Sheppard HW, Ascher MS. The natural history and pathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol.* 1992;46:533–64.
39. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):54–64.
40. Pinto AN, Grey P, Shaik A, Cooper DA, Kelleher AD, Petoumenos K. Early Treatment of Primary HIV Infection Is Associated with Decreased Mortality. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018;34(11):936–41.
41. Lambert CT, Sandesara PB, Hirsh B, Shaw LJ, Lewis W, Quyyumi AA, et al. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review. *HIV Med.* 2016;17(6):411–24.
42. Kimata JT, Rice AP, Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:65–70.
43. Sharaf RR, Li JZ. The Alphabet Soup of HIV Reservoir Markers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017;14(2):72–81.
44. Rouzioux C, Avettand-Fenoël V. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence. *Retrovirology.* 2018 03;15(1):30.

45. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med.* 2002;53:557–93.
46. Chun T-W, Justement JS, Moir S, Hallahan CW, Maenza J, Mullins JI, et al. Decay of the HIV reservoir in patients receiving antiretroviral therapy for extended periods: implications for eradication of virus. *J Infect Dis.* 2007 Jun 15;195(12):1762–4.
47. Murray JM. Latent HIV dynamics and implications for sustained viral suppression in the absence of antiretroviral therapy. *J Virus Erad.* 2018 Apr 1;4(2):91–8.
48. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Oct;29(4):859–80.
49. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):727–8.
50. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:665–708.
51. Ho Y-C, Shan L, Hosmane NN, Wang J, Laskey SB, Rosenbloom DIS, et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell.* 2013 Oct 24;155(3):540–51.
52. Alidjinou EK, Bocket L, Hober D. Quantification of viral DNA during HIV-1 infection: A review of relevant clinical uses and laboratory methods. *Pathol Biol.* 2015 Feb;63(1):53–9.
53. Massanella M, Richman DD. Measuring the latent reservoir in vivo. *J Clin Invest.* 2016 Feb;126(2):464–72.
54. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Goujard C, Katzenstein TL, Minga AK, et al. Impact of HIV type 1 DNA levels on spontaneous disease progression: a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012 Apr;28(4):366–73.
55. N'takpe JB, Gabillard D, Moh R, Gardiennet E, Emieme A, Badje A, et al. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102815.
56. Masquelier B, Taieb A, Reigadas S, Marchou B, Cheneau C, Spire B, et al. Cellular HIV-1 DNA quantification and short-term and long-term response to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jul;66(7):1582–9.
57. Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis.* 2005 Jul 1;192(1):46–55.
58. Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix M-L, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Jul 1;48(3):350–4.

59. Avettand-Fènoël V, Boufassa F, Galimand J, Meyer L, Rouzioux C, ANRS SEROCO Cohort Study Group. HIV-1 DNA for the measurement of the HIV reservoir is predictive of disease progression in seroconverters whatever the mode of result expression is. *J Clin Virol.* 2008 Aug;42(4):399–404.
60. Avettand-Fènoël V, Boufassa F, Galimand J, Meyer L, Rouzioux C, ANRS SEROCO Cohort Study Group. HIV-1 DNA for the measurement of the HIV reservoir is predictive of disease progression in seroconverters whatever the mode of result expression is. *J Clin Virol.* 2008 Aug;42(4):399–404.
61. Timsit F-J, Janier M, Vernay-Vaïsse C, Bouscarat F, Fouéré S, Dupin N, et al. [Primary HIV infection]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Nov;143(11):749–51.
62. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996 Aug 15;125(4):257–64.
63. Blattner WA, Oursler KA, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, et al. Rapid clearance of virus after acute HIV-1 infection: correlates of risk of AIDS. *J Infect Dis.* 2004 May 15;189(10):1793–801.
64. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Aug 1;45(4):445–8.
65. Ghosn J, Deveau C, Chaix M-L, Goujard C, Galimand J, Zitoun Y, et al. Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):741–8.
66. 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.
67. Richards T. The pathology of AIDS. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Dec 7;291(6509):1630–1.
68. Bucquet D, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Desmoulins C. Cohorte Française multicentrique d'adultes infectés par le VIH : Description et évolution après 4 ans de suivi. *Presse Méd.* 1994 ; 23 : 1247-1251.
69. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987 Jul 23;317(4):185–91.
70. Rachlis AR. Zidovudine (Retrovir) update. *CMAJ.* 1990 Dec 1;143(11):1177–85.
71. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS.* 2012 Jun 19;26(10):1231–41.
72. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA.* 1998 Mar 25;279(12):930–7.

73. Iyidogan P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. *Viruses*. 2014 Oct 24;6(10):4095–139.
74. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
75. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
76. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018 03;391(10123):839–49.
77. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019 12;393(10167):143–55.
78. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1920–9.
79. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e384–92.
80. Landman Roland. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4817>
81. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196239.
82. BREATHER (PENTA 16) Trial Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3(9):e421–30.
83. Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Oct;15(10):1145–55.

84. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 19;382(12):1124–35.
85. Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020 19;382(12):1112–23.
86. CROI 2019: Advances in Antiretroviral Therapy [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6550357/>
87. Carnes SK, Sheehan JH, Aiken C. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(4):359–65.
88. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, 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 Jul 10;288(2):222–35.
89. Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother*. 2017 Jan;23(1):12–6.
90. Geeraert L, Kraus G, Pomerantz RJ. Hide-and-seek: the challenge of viral persistence in HIV-1 infection. *Annu Rev Med*. 2008;59:487–501.
91. Eisele E, Siliciano RF. Redefining the Viral Reservoirs That Prevent HIV-1 Eradication. *Immunity*. 2012 Sep 21;37(3):377–88.
92. Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I, Pellegrin I, Venet A, Harzic M, et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Apr 13;15(6):665–73.
93. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1;41(7):1053–6.
94. Strain MC, Little SJ, Daar ES, Havlir DV, Gunthard HF, Lam RY, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis*. 2005 May 1;191(9):1410–8.
95. Viard J-P, Burgard M, Hubert J-B, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS*. 2004 Jan 2;18(1):45–9.
96. Nicastrì E, Tommasi C, Abbate I, Bonora S, Tempestilli M, Bellagamba R, et al. Effect of raltegravir on the total and unintegrated proviral HIV DNA during raltegravir-based HAART. *Antivir Ther (Lond)*. 2011;16(6):797–803.
97. Chege D, Kovacs C, la Porte C, Ostrowski M, Raboud J, Su D, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut mucosa of men on long-term therapy: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2012 Jan 14;26(2):167–74.
98. Yukl SA, Shergill AK, McQuaid K, Gianella S, Lampiris H, Hare CB, et al. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Oct 23;24(16):2451–60.

99. Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther (Lond)*. 2012;17(2):355–64.
100. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Feb 11;111(6):2307–12.
101. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yukl SA, Lysenko ES, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog*. 2013 Feb;9(2):e1003174.
102. WHO | HIV drug resistance report 2019 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Jun 3]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en/>
103. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):346–55.
104. Ngo-Giang-Huong N, Huynh THK, Dagnra AY, Toni T, Maiga AI, Kania D, et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in West African and Southeast Asian countries. *J Antimicrob Chemother*. 2019 01;74(2):462–7.
105. WHO | Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017–2021: 2018 progress report [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/gap-hivdr-progress2018/en/>
106. Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: a swinging pendulum in search of data. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):680–1.
107. 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.
108. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2001 Jan 15;193(2):169–80.
109. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud 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 Apr;14(4):281–90.
110. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
111. UNAIDS_Global HIV & AIDS statistics-2019 fact sheet [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
112. Izugbara CO, Wekesa E. Beliefs and practices about antiretroviral medication: a study of poor urban Kenyans living with HIV/AIDS. *Sociol Health Illn*. 2011 Sep;33(6):869–83.

113. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther (Lond)*. 2003 Dec;8(6):585–94.
114. Iwuji C, McGrath N, Calmy A, Dabis F, Pillay D, Newell M-L, et al. Universal test and treat is not associated with sub-optimal antiretroviral therapy adherence in rural South Africa: the ANRS 12249 TasP trial. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(6):e25112.
115. Fogel JM, Hudelson SE, Ou S-S, Hart S, Wallis C, Morgado MG, et al. Brief Report: HIV Drug Resistance in Adults Failing Early Antiretroviral Treatment: Results From the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 01;72(3):304–9.
116. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
117. 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 Jul;2(7):e271-278.
118. 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.
119. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
120. Rouet F, Ekouevi DK, Chaix M-L, Burgard M, Inwoley A, Tony TD, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol*. 2005 Jun;43(6):2709–17.
121. 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. *Journal of the International AIDS Society*. 2013 Apr 30;16:18059.
122. Messou E, Chaix M-L, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, 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 Apr;56(4):356–64.
123. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
124. Hamers RL, Sigaloff KCE, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1660–9.
125. Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE, Wilson EA, Hart S, Hovind L, et al. HIV Drug Resistance in Adults Receiving Early vs. Delayed Antiretroviral Therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 15;77(5):484–91.

126. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1871–82.
127. Hanson DL, Adjé-Touré C, Talla-Nzussouo N, Eby P, Borget M-Y, Kouadio LY, et al. HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 May;25(5):489–95.
128. Lodi S, Phillips A, Fidler S, Hawkins D, Gilson R, McLean K, et al. Role of HIV Infection Duration and CD4 Cell Level at Initiation of Combination Anti-Retroviral Therapy on Risk of Failure. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 24 [cited 2019 Jul 6];8(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782426/>
129. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, HOPS Investigators. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug 1;51(4):450–3.
130. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1871–82.
131. Moosa A, Gengiah TN, Lewis L, Naidoo K. Long-term adherence to antiretroviral therapy in a South African adult patient cohort: a retrospective study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2019 Sep 13];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727323/>
132. Messou E, Kouakou M, Gabillard D, Gouessé P, Koné M, Tchehy A, et al. Medication possession ratio: predicting and decreasing loss to follow-up in antiretroviral treatment programs in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul;57(Suppl 1):S34–9.
133. Heestermans T, Browne JL, Aitken SC, Vervoort SC, Klipstein-Grobusch K. Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2016;1(4):e000125.
134. Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, Gabillard D, Ello F, Messou E, et al. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019 Oct 7;
135. Hosseinipour MC, Gupta RK, Van Zyl G, Eron JJ, Nachega JB. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 2013 Jun 15;207 Suppl 2:S49-56.
136. El-Khatib Z, Ekstrom AM, Ledwaba J, Mohapi L, Laher F, Karstaedt A, et al. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. *AIDS*. 2010 Jul 17;24(11):1679–87.
137. Sigaloff KCE, Ramatsebe T, Viana R, de Wit TFR, Wallis CL, Stevens WS. Accumulation of HIV drug resistance mutations in patients failing first-line antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb;28(2):171–5.
138. Boender TS, Kityo CM, Boerma RS, Hamers RL, Ondoa P, Wellington M, et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART

- in adults and children in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2918–27.
139. Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011 May;6(3):163–8.
 140. Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, Young EH, Olson AD, Naranbhai V, et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. *AIDS.* 2014 Jan 14;28(2):149–62.
 141. Pereyra F, Addo MM, Kaufmann DE, Liu Y, Miura T, Rathod A, et al. Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 2008 Feb 15;197(4):563–71.
 142. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, Wegner S, Weintrob A, Ganesan A, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis.* 2009 Dec 1;200(11):1714–23.
 143. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1163–9.
 144. Canouï E, Lécroux C, Avettand-Fenoël V, Gousset M, Rouzioux C, Saez-Cirion A, et al. A Subset of Extreme Human Immunodeficiency Virus (HIV) Controllers Is Characterized by a Small HIV Blood Reservoir and a Weak T-Cell Activation Level. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx064.
 145. Thèze J, Chakrabarti LA, Vingert B, Porichis F, Kaufmann DE. HIV controllers: a multifactorial phenotype of spontaneous viral suppression. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):15–30.
 146. Avettand-Fenoel V, Bayan T, Gardiennet E, Boufassa F, Lopez P, Lecroux C, et al. Dynamics in HIV-DNA levels over time in HIV controllers. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(1):e25221.
 147. Madec Y, Boufassa F, Porter K, Prins M, Sabin C, d'Arminio Monforte A, et al. Natural history of HIV-control since seroconversion. *AIDS.* 2013 Sep 24;27(15):2451–60.
 148. Noel N, Lerolle N, Lécroux C, Goujard C, Venet A, Saez-Cirion A, et al. Immunologic and Virologic Progression in HIV Controllers: The Role of Viral 'Blips' and Immune Activation in the ANRS CO21 CODEX Study. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0131922.
 149. Chereau F, Madec Y, Sabin C, Obel N, Ruiz-Mateos E, Chryso G, et al. Impact of CD4 and CD8 dynamics and viral rebounds on loss of virological control in HIV controllers. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0173893.
 150. International HIV Controllers Study, Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PIW, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science.* 2010 Dec 10;330(6010):1551–7.
 151. Baker BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Jan;9(1):55–69.

152. Walker BD. Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med.* 2007 Sep;15(4):134–6.
153. Li JZ, Segal FP, Bosch RJ, Lalama CM, Roberts-Toler C, Delagreverie H, et al. ART reduces T cell activation and immune exhaustion markers in HIV controllers. *Clin Infect Dis.* 2019 May 25;
154. Noel N, Boufassa F, Lécuroux C, Saez-Cirion A, Bourgeois C, Dunyach-Remy C, et al. Elevated IP10 levels are associated with immune activation and low CD4⁺ T-cell counts in HIV controller patients. *AIDS.* 2014 Feb 20;28(4):467–76.
155. Pereyra F, Palmer S, Miura T, Block BL, Wiegand A, Rothchild AC, et al. Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. *J Infect Dis.* 2009 Sep 15;200(6):984–90.
156. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4⁺ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis.* 2008 Jan 1;197(1):126–33.
157. Sedaghat AR, Rastegar DA, O’Connell KA, Dinoso JB, Wilke CO, Blankson JN. T cell dynamics and the response to HAART in a cohort of HIV-1-infected elite suppressors. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 1;49(11):1763–6.
158. Chun T-W, Shawn Justement J, Murray D, Kim CJ, Blazkova J, Hallahan CW, et al. Effect of antiretroviral therapy on HIV reservoirs in elite controllers. *J Infect Dis.* 2013 Nov 1;208(9):1443–7.
159. Furlan AD, Malmivaara A, Chou R, Maher CG, Deyo RA, Schoene M, et al. 2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *Spine.* 2015 Nov;40(21):1660–73.
160. Kim CJ, Kovacs C, Chun T-W, Kandel G, Osborne BJW, Huibner S, et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected elite controllers: impact on gut immunology, microbial translocation, and biomarkers of serious non-AIDS conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Dec 15;67(5):514–8.
161. Greenough TC, Sullivan JL, Desrosiers RC. Declining CD4 T-cell counts in a person infected with nef-deleted HIV-1. *N Engl J Med.* 1999 Jan 21;340(3):236–7.
162. Lucero C, Torres B, León A, Calvo M, Leal L, Pérez I, et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm³. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Aug;29(8):1161–7.
163. Crowell TA, Ganesan A, Berry SA, Deiss RG, Agan BK, Okulicz JF, et al. Hospitalizations among HIV controllers and persons with medically controlled HIV in the U.S. Military HIV Natural History Study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20524.
164. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2012 Nov 28;26(18):2409–12.
165. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1059–67.

166. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis.* 2014 Mar;209(6):931–9.
167. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, et al. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0152588.
168. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44454.
169. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008 Oct 21;5(10):e203.
170. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2012 Nov 15;206(10):1558–67.
171. Promer K, Karris MY. Current Treatment Options for HIV Elite Controllers: a Review. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2018 Jun;10(2):302–9.
172. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis.* 2015 Jun 1;211(11):1692–702.
173. Madec Y, Boufassa F, Avettand-Fenoel V, Hendou S, Melard A, Boucherit S, et al. Early control of HIV-1 infection in long-term nonprogressors followed since diagnosis in the ANRS SEROCO/HEMOCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Jan 1;50(1):19–26.
174. Côrtes FH, Passaes CP, Bello G, Teixeira SL, Vorsatz C, Babic D, et al. HIV controllers with different viral load cutoff levels have distinct virologic and immunologic profiles. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Apr 1;68(4):377–85.
175. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol.* 2019;38:31–6.
176. Noël N, Saez-Cirion A, Avettand-Fenoël V, Boufassa F, Lambotte O. HIV controllers: to treat or not to treat? Is that the right question? *Lancet HIV.* 2019 Dec;6(12):e878–84.
177. Sáez-Cirión A, Sinet M, Shin SY, Urrutia A, Versmisse P, Lacabaratz C, et al. Heterogeneity in HIV suppression by CD8 T cells from HIV controllers: association with Gag-specific CD8 T cell responses. *J Immunol.* 2009 Jun 15;182(12):7828–37.
178. Lambotte O, Ferrari G, Moog C, Yates NL, Liao H-X, Parks RJ, et al. Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2009 May 15;23(8):897–906.
179. Sáez-Cirión A, Pancino G, Sinet M, Venet A, Lambotte O, ANRS EP36 HIV CONTROLLERS study group. HIV controllers: how do they tame the virus? *Trends Immunol.* 2007 Dec;28(12):532–40.

180. Avettand-Fenoel V, Bayan T, Gardienet E, Boufassa F, Lopez P, Lecuroux C, et al. Dynamics in HIV-DNA levels over time in HIV controllers. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(1):e25221.
181. Kayongo A, Gonzalo-Gil E, Gümüşgöz E, Niwaha AJ, Semitala F, Kalyesubula R, et al. Brief Report: Identification of Elite and Viremic Controllers From a Large Urban HIV Ambulatory Center in Kampala, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 01;79(3):394–8.
182. Kiros YK, Elinav H, Gebreyesus A, Gebremeskel H, Azar J, Chemtob D, et al. Identification and characterization of HIV positive Ethiopian elite controllers in both Africa and Israel. *HIV Med.* 2019;20(1):33–7.
183. Affi R, Gabillard D, Dunyach-Remy C, Ntakpe J-B, Moh R, Badje A, et al. 0.1. Association of plasma sVCAM-1 and sCD14 with mortality in HIV-1 infected West African adults with high CD4 counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Oct 14;
184. Sörstedt E, Nilsson S, Blaxhult A, Gisslén M, Flamholz L, Sönnernborg A, et al. Viral blips during suppressive antiretroviral treatment are associated with high baseline HIV-1 RNA levels. *BMC Infect Dis.* 2016 21;16:305.
185. Olson AD, Meyer L, Prins M, Thiebaut R, Gurdasani D, Guiguet M, et al. An evaluation of HIV elite controller definitions within a large seroconverter cohort collaboration. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86719.
186. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, Benito JM, Leal M, Lopez-Galindez C, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *AIDS.* 2016 15;30(8):1209–20.
187. Naicker P, Sayed Y. Non-B HIV-1 subtypes in sub-Saharan Africa: impact of subtype on protease inhibitor efficacy. *Biol Chem.* 2014 Oct;395(10):1151–61.
188. Toni T d'Aquin, Masquelier B, Minga A, Anglaret X, Danel C, Coulibaly A, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance in recently infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire: A 4-year survey, 2002-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007 Sep;23(9):1155–60.
189. Eholie 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 Mar;28 Suppl 2:S101-104.
190. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, Tegbe J, Anderson AM, Gottlieb GS, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014 Aug 26;14:461.
191. Mendoza C de, Lozano AB, Caballero E, Cabezas T, Ramos JM, Soriano V. Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infection in Non-Endemic Regions. *AIDS Rev.* 2020;22(1):44–56.
192. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, da Silva ZJ, Andersson S, Fenyö EM, et al. Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. *Lancet HIV.* 2018 Nov 1;
193. Jaffar S, Wilkins A, Ngom PT, Sabally S, Corrah T, Bangali JE, et al. Rate of decline of percentage CD4+ cells is faster in HIV-1 than in HIV-2 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997 Dec 15;16(5):327–32.

194. MacNeil A, Sarr AD, Sankalé J-L, Meloni ST, Mboup S, Kanki P. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. *J Virol*. 2007 May;81(10):5325–30.
195. Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, Biague A, Bamba S, Kwok S, et al. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 27;160(21):3286–93.
196. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, Brun-Vezinet F, Chêne G, Autran B, et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*. 2011 Mar 27;25(6):865–7.
197. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 1994 Sep 9;265(5178):1587–90.
198. Raugi DN, Ba S, Cisse O, Diallo K, Tamba IT, Ndour C, et al. Long-term experience and outcomes of programmatic antiretroviral therapy for HIV-2 infection in Senegal, West Africa. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 Mar 30;
199. Harries K, Zachariah R, Manzi M, Firmenich P, Mathela R, Drabo J, et al. Baseline characteristics, response to and outcome of antiretroviral therapy among patients with HIV-1, HIV-2 and dual infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Feb;104(2):154–61.
200. Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52(10):1257–66.
201. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS*. 2008 Apr 23;22(7):873–82.
202. Balestre E, Ekouevi DK, Tchounga B, Eholie SP, Messou E, Sawadogo A, et al. Immunologic response in treatment-naïve HIV-2-infected patients: the leDEA West Africa cohort. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20044.
203. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther (Lond)*. 2004 Feb;9(1):57–65.
204. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Mar;20(3):347–8.
205. Raugi DN, Smith RA, Ba S, Toure M, Traore F, Sall F, et al. Complex patterns of protease inhibitor resistance among antiretroviral treatment-experienced HIV-2 patients from Senegal: implications for second-line therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2751–60.
206. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis*. 2009 May 1;199(9):1323–6.

207. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, Hawkins D, Smit E, McCrae LX, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med.* 2010 Nov;11(10):611–9.
208. Morlat P, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016;18.
209. Tchounga BK, Charpentier C, Coffie PA, Dabis F, Descamps D, Eholie SP, et al. Survival among antiretroviral-experienced HIV-2 patients experiencing virologic failure with drug resistance mutations in Cote d'Ivoire West Africa. *PLoS ONE.* 2020;15(8):e0236642.
210. Gottlieb GS, Eholié S-P, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS.* 2008 Oct 18;22(16):2069–72; discussion 2073-2074.
211. Matheron S, Descamps D, Gallien S, Besseghir A, Sellier P, Blum L, et al. First-line Raltegravir/Emtricitabine/Tenofovir Combination in Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: A Phase 2, Noncomparative Trial (ANRS 159 HIV-2). *Clin Infect Dis.* 2018 28;67(8):1161–7.
212. Ba S, Raugi DN, Smith RA, Sall F, Faye K, Hawes SE, et al. A Trial of a Single-tablet Regimen of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection in a Resource-limited Setting: 48-Week Results From Senegal, West Africa. *Clin Infect Dis.* 2018 30;67(10):1588–94.
213. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS). A Randomized, Non-comparative, Phase IIb, Unblinded Trial, Evaluating the Efficacy and Safety of Tenofovir-emtricitabine or Lamivudine Plus Zidovudine, Lopinavir/Ritonavir, or Raltegravir, Among ARV-naïve HIV-2 Infected Adult Patients, in West Africa [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 Jul [cited 2020 Sep 29]. Report No.: study/NCT02150993. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02150993>
214. Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV.* 2018;5(7):e390–9.
215. Matheron S, Damond F, Benard A, Taieb A, Campa P, Peytavin G, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS.* 2006 Feb 14;20(3):459–62.
216. Minchella PA, Adjé-Touré C, Zhang G, Tehe A, Hedje J, Rottinghaus ER, et al. Long-term immunological responses to treatment among HIV-2 patients in Côte d'Ivoire. *BMC Infect Dis.* 2020 Mar 12;20(1):213.
217. Bénard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS (London, England).* 2009 Jun 1;23(9):1171–3.
218. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc [Internet].* 2012 Nov 19 [cited 2020 Oct 9];15(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503237/>

219. Gottlieb GS, Badiane NMD, Hawes SE, Fortes L, Toure M, Ndour CT, et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009 Feb 15;48(4):476–83.
220. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, Bertine M, Rouzioux C, Avettand-Fenoël V, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS (London, England)*. 2014 May 15;28(8):1161–9.
221. Consolidated Guidelines on HIV Testing Services [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015 [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316021>
222. Shanks L, Klarkowski D, O'Brien DP. False positive HIV diagnoses in resource limited settings: operational lessons learned for HIV programmes. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59906.
223. Klarkowski D, O'Brien DP, Shanks L, Singh KP. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Jan;12(1):49–62.
224. Shanks L, Siddiqui MR, Kliescikova J, Pearce N, Ariti C, Muluneh L, et al. Evaluation of HIV testing algorithms in Ethiopia: the role of the tie-breaker algorithm and weakly reacting test lines in contributing to a high rate of false positive HIV diagnoses. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 3;15:39.
225. Shodell D, Nelson R, MacKellar D, Thompson R, Casavant I, Mugabe D, et al. Low and Decreasing Prevalence and Rate of False Positive HIV Diagnosis - Chókwè District, Mozambique, 2014–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Dec 14;67(49):1363–8.
226. Fonner VA, Sands A, Figueroa C, Baggaley R, Quinn C, Jamil MS, et al. Country adherence to WHO recommendations to improve the quality of HIV diagnosis: a global policy review. *BMJ Glob Health*. 2020 May;5(5).
227. Dupwa B, Kumar AMV, Tripathy JP, Mugurungi O, Takarinda KC, Dzangare J, et al. Retesting for verification of HIV diagnosis before antiretroviral therapy initiation in Harare, Zimbabwe: Is there a gap between policy and practice? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019 11;113(10):610–6.
228. Kyaw LL, Nozaki I, Wada K, Oo KY, Tin HH, Yoshihara N. Ensuring accurate testing for human immunodeficiency virus in Myanmar. *Bull World Health Organ*. 2015 Jan 1;93(1):42–6.
229. Seeley J, Mbonye M, Ogunde N, Kalanzi I, Wolff B, Coutinho A. HIV and identity: the experience of AIDS support group members who unexpectedly tested HIV negative in Uganda. *Sociol Health Illn*. 2012 Mar;34(3):330–44.
230. Lasry A, Kalou MB, Young PR, Rurangirwa J, Parekh B, Behel S. Cost implications of HIV retesting for verification in Africa. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0218936.
231. Eaton JW, Johnson CC, Gregson S. The Cost of Not Retesting: Human Immunodeficiency Virus Misdiagnosis in the Antiretroviral Therapy 'Test-and-Offer' Era. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):522–5.

232. Singh H, Onakpoya I, Thompson MJ, Graber ML, Schiff G, World Health Organization, et al. Diagnostic Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization. 2016.
233. Kufa T, Kharsany AB, Cawood C, Khanyile D, Lewis L, Grobler A, et al. Misdiagnosis of HIV infection during a South African community-based survey: implications for rapid HIV testing. *J Int AIDS Soc.* 2017 29;20(Suppl 6):21753.
234. Shanks L, Ritmeijer K, Piriou E, Siddiqui MR, Kliescikova J, Pearce N, et al. Accounting for False Positive HIV Tests: Is Visceral Leishmaniasis Responsible? *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132422.
235. Mayaphi SH, Martin DJ, Quinn TC, Laeyendecker O, Olorunju SAS, Tintinger GR, et al. Detection of Acute and Early HIV-1 Infections in an HIV Hyper-Endemic Area with Limited Resources. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0164943.
236. Bock P, Phiri C, Piwovar-Manning E, Kosloff B, Mandla N, Young A, et al. Understanding low sensitivity of community-based HIV rapid testing: experiences from the HPTN 071 (PopART) trial in Zambia and South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2017 29;20(Suppl 6):21780.
237. Lejon V, Ngoyi DM, Ilunga M, Beelaert G, Maes I, Büscher P, et al. Low specificities of HIV diagnostic tests caused by *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Clin Microbiol.* 2010 Aug;48(8):2836–9.
238. Bonnet J, Ducroix-Roubertou S, Rogez S, Ajzenberg D, Courtioux B, Faucher J. Faux positifs avec les tests de diagnostic rapide du VIH au cours de la Trypanosomose humaine africaine : étude rétrospective de cohorte. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2018 Jun 1;48(4, Supplement):S68–9.
239. Swaminathan S, Hanna LE, Sundaramurthi JC, Leonard A, Angayarkanni B, Francis AC, et al. Prevalence and pattern of cross-reacting antibodies to HIV in patients with tuberculosis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008 Jul;24(7):941–6.
240. Gasasira AF, Dorsey G, Kanya MR, Havlir D, Kiggundu M, Rosenthal PJ, et al. False-Positive Results of Enzyme Immunoassays for Human Immunodeficiency Virus in Patients with Uncomplicated Malaria. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):3021–4.
241. Everett DB, Baisely KJ, McNERNEY R, Hambleton I, Chirwa T, Ross DA, et al. Association of schistosomiasis with false-positive HIV test results in an African adolescent population. *J Clin Microbiol.* 2010 May;48(5):1570–7.
242. Fonseca MO, Pang L, de Avila S do L, Arruk VG, Tozetto-Mendoza TR, Ferreira AW, et al. Cross-reactivity of anti-*Plasmodium falciparum* antibodies and HIV tests. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000 Apr;94(2):171–2.
243. Crucitti T, Taylor D, Beelaert G, Fransen K, Van Damme L. Performance of a rapid and simple HIV testing algorithm in a multicenter phase III microbicide clinical trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Sep;18(9):1480–5.
244. Liu P, Jackson P, Shaw N, Heysell S. Spectrum of false positivity for the fourth generation human immunodeficiency virus diagnostic tests. *AIDS Res Ther.* 2016;13:1.
245. Stempel JM, Mora Carpio AL, Puga D, Perloff S. False positive fourth generation HIV test in a patient with severe malaria. *Int J Infect Dis.* 2019 Jun;83:86–7.

246. Schüpbach J, Bisset LR, Regenass S, Bürgisser P, Gorgievski M, Steffen I, et al. High specificity of line-immunoassay based algorithms for recent HIV-1 infection independent of viral subtype and stage of disease. *BMC Infect Dis*. 2011 Sep 26;11:254.
247. Kroidl I, Clowes P, Mwalongo W, Maganga L, Maboko L, Kroidl AL, et al. Low specificity of determine HIV1/2 RDT using whole blood in south west Tanzania. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39529.
248. Johnson C, Fonner V, Sands A, Tsui S, Ford N, Wong V, et al. Annex 14 : A report on the misdiagnosis of HIV status. WHO_HIV_2015.33_eng.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/180231/WHO_HIV_2015.33_eng.pdf;jsessionid=A7738B1D18F3A91032FF18F779DCADFB?sequence=1
249. Kosack CS, Page A-L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng'ang'a A, et al. Response to comment on 'Alert, but not alarmed' - a comment on 'Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives (Kosack et al. 2017)'. *J Int AIDS Soc*. 2017 19;20(1):22098.
250. Kravitz Del Solar AS, Parekh B, Douglas MO, Edgil D, Kuritsky J, Nkengasong J. A Commitment to HIV Diagnostic Accuracy – a comment on “Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: a multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives ‘and’ HIV misdiagnosis in sub-Saharan Africa: a performance of diagnostic algorithms at six testing sites”. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2020 Aug 25];21(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117497/>
251. Granich R, Kahn JG, Bennett R, Holmes CB, Garg N, Serenata C, et al. Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011-2050. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e30216.
252. Walensky RP, Borre ED, Bekker L-G, Hyle EP, Gonsalves GS, Wood R, et al. Do Less Harm: Evaluating HIV Programmatic Alternatives in Response to Cutbacks in Foreign Aid. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 7;167(9):618–29.
253. Zhang Y, Bärnighausen T, Eyal N. When Global ART Budgets Cannot Cover All Patients, Who Should Be Eligible? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 01;81(2):134–7.
254. Towards universal access by 2010: how WHO is working with countries to scale-up HIV prevention, treatment, care and support. Geneva: World Health Organization; 2006.
255. May 27 P, 2020. The U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) [Internet]. KFF. 2020 [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-u-s-presidents-emergency-plan-for-aids-relief-pepfar/>
256. van der Loeff MFS, Awasana AA, Sarge-Njie R, van der Sande M, Jaye A, Sabally S, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol*. 2006 Oct 1;35(5):1322–8.
257. Wanyenze RK, Kanya MR, Fatch R, Mayanja-Kizza H, Baveewo S, Sawires S, et al. Missed opportunities for HIV testing and late-stage diagnosis among HIV-infected patients in Uganda. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21794.

258. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis F-O, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Trop Med Int Health*. 2010 Jun;15 Suppl 1:34–42.
259. Bigna JJR, Plottel CS, Koulla-Shiro S. Challenges in initiating antiretroviral therapy for all HIV-infected people regardless of CD4 cell count. *Infect Dis Poverty*. 2016 Sep 5;5(1):85.
260. Inghels M, Niangoran S, Minga A, Yoboue JM, Dohoun L, Yao A, et al. Missed opportunities for HIV testing among newly diagnosed HIV-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *PLoS One* [Internet]. 2017 Oct 4 [cited 2020 Mar 26];12(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627899/>
261. Nhassengo P, Cataldo F, Magaço A, Hoffman RM, Nerua L, Saide M, et al. Barriers and facilitators to the uptake of Test and Treat in Mozambique: A qualitative study on patient and provider perceptions. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0205919.
262. Katz IT, Bangsberg DR. Cascade of Refusal-What Does It Mean for the Future of Treatment as Prevention in Sub-Saharan Africa? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016 Apr;13(2):125–30.
263. Katz IT, Dietrich J, Tshabalala G, Essien T, Rough K, Wright AA, et al. Understanding treatment refusal among adults presenting for HIV-testing in Soweto, South Africa: a qualitative study. *AIDS Behav*. 2015 Apr;19(4):704–14.
264. World Health Organization. Policy brief recommends HIV self-testing.2016 [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251549/WHO-HIV-2016.21-eng.pdf;jsessionid=E2F19BE311C1C08061621C96BDFF7F22?sequence=1>
265. Tonen-Wolyec S, Filali M, Mboup S, Bélec L. HIV self-testing in Africa: stakes and challenges. *Med Sante Trop*. 2018 May 1;28(2):144–9.
266. Harichund C, Karim QA, Kunene P, Simelane S, Moshabela M. HIV self-testing as part of a differentiated HIV testing approach: exploring urban and rural adult experiences from KwaZulu-Natal, South Africa using a cross-over study design. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Jan 11 [cited 2020 Jun 8];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329077/>
267. Harichund C, Kunene P, Moshabela M. Feasibility of HIV self-testing: experiences of people seeking HIV testing in rural and urban KwaZulu-Natal, South Africa. *Afr J AIDS Res*. 2019 Jul;18(2):115–22.
268. Innovative WHO HIV testing recommendations aim to expand treatment coverage [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-11-2019-innovative-who-hiv-testing-recommendations-aim-to-expand-treatment-coverage>
269. 2020 Global AIDS Update [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_fr.pdf
270. Synthèse rapport mondial 2020 — Agissons maintenant pour combattre les profondes inégalités et mettre fin aux pandémies. :36.

271. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. 2019 Aug 19;6(12):e831–59.
272. Dieleman J, Murray CJ, Haakenstad A. Financing Global Health 2015: Development assistance steady on the path to new Global Goals [Internet]. [cited 2020 Jul 21]. Available from: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/FGH/2016/IHME_Policy_Report_FGH_2015.pdf
273. Dieleman JL, Schneider MT, Haakenstad A, Singh L, Sadat N, Birger M, et al. Development assistance for health: past trends, associations, and the future of international financial flows for health. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2536–44.
274. Jennifer Kates, Adam Wexle A, Jul 06 ELP, 2020. Donor Government Funding for HIV in Low- and Middle-Income Countries in 2019 [Internet]. KFF. 2020 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.kff.org/global-health-policy/report/donor-government-funding-for-hiv-in-low-and-middle-income-countries-in-2019/>
275. UNAIDS. Resources and funding [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.unaids.org/en/keywords/resources-and-funding>
276. Hardon AP, Akurut D, Comoro C, Ekezie C, Irunde HF, Gerrits T, et al. Hunger, waiting time and transport costs: time to confront challenges to ART adherence in Africa. *AIDS Care*. 2007 May;19(5):658–65.
277. Bukenya D, Wringe A, Moshabela M, Skovdal M, Ssekubugu R, Paparini S, et al. Where are we now? A multicountry qualitative study to explore access to pre-antiretroviral care services: a precursor to antiretroviral therapy initiation. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Aug 4];93(Suppl 3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739845/>
278. World Health Organization . WHO HIV policy adoption and implementation status in countries fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2019 [Internet]. [cited 2020 Aug 3]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326035/WHO-CDS-HIV-19.20-eng.pdf>
279. Levi J, Raymond A, Pozniak A, Vernazza P, Kohler P, Hill A. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades. *BMJ Glob Health*. 2016;1(2):e000010.
280. Stuart RM, Grobicki L, Haghparast-Bidgoli H, Panovska-Griffiths J, Skordis J, Keiser O, et al. How should HIV resources be allocated? Lessons learnt from applying Optima HIV in 23 countries. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2018 Apr 13 [cited 2020 Aug 10];21(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898225/>
281. Chiu C, Johnson LF, Jamieson L, Larson BA, Meyer-Rath G. Designing an optimal HIV programme for South Africa: Does the optimal package change when diminishing returns are considered? *BMC Public Health*. 2017 31;17(1):143.
282. Freedberg KA, Kumarasamy N, Losina E, Cecelia AJ, Scott CA, Divi N, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy. *AIDS*. 2007 Jul;21(Suppl 4):S117–28.

283. Glenn Cohen ND, Nir Eyal. Can there be moral force to favoring an identified over a statistical life? In: *Identified versus Statistical Lives: An Interdisciplinary Perspective*. [Internet]. Identified versus Statistical Lives. Oxford University Press; [cited 2020 Aug 6]. Available from: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780190217471.001.0001/acprof-9780190217471-chapter-4>
284. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*. 2008 Sep 1;198(5):687–93.
285. 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 (IUATLD). *Wkly Epidemiol Rec*. 1993 Dec 3;68(49):361–4.
286. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter JDH null, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS*. 2001 Jan 26;15(2):215–22.
287. 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 Dec 24;12(18):2447–57.
288. 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 Aug 23;384(9944):682–90.
289. Anglaret X, Scott CA, Walensky RP, Ouattara E, Losina E, Moh R, et al. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antivir Ther*. 2013;18(1):45–55.
290. Rosen S, Sanne I, Collier A, Simon JL. Rationing Antiretroviral Therapy for HIV/AIDS in Africa: Choices and Consequences. *PLoS Med* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Nov 25];2(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1215468/>
291. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RMM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol*. 2002 Sep 15;169(6):3400–6.
292. Jespersen S, Månsson F, Lindman J, Wejse C, Medina C, da Silva ZJ, et al. HIV treatment in Guinea-Bissau: room for improvement and time for new treatment options. *AIDS Res Ther*. 2020 04;17(1):3.
293. Heitzinger K, Sow PS, Dia Badiane NM, Gottlieb GS, N'Doye I, Toure M, et al. Trends of HIV-1, HIV-2 and dual infection in women attending outpatient clinics in Senegal, 1990-2009. *Int J STD AIDS*. 2012 Oct;23(10):710–6.
294. Schim van der Loeff MF, Sarge-Njie R, Ceesay S, Awasana AA, Jaye P, Sam O, et al. Regional differences in HIV trends in The Gambia: results from sentinel surveillance among pregnant women. *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1841–6.
295. Olesen JS, Jespersen S, da Silva ZJ, Rodrigues A, Erikstrup C, Aaby P, et al. HIV-2 continues to decrease, whereas HIV-1 is stabilizing in Guinea-Bissau. *AIDS*. 2018 01;32(9):1193–8.

296. Fryer HR, Van Tienen C, Van Der Loeff MS, Aaby P, Da Silva ZJ, Whittle H, et al. Predicting the extinction of HIV-2 in rural Guinea-Bissau. *AIDS*. 2015 Nov 28;29(18):2479–86.
297. Ma B, D S, J H, D N, Sh V. Treatment as Prevention: Concepts and Challenges for Reducing HIV Incidence [Internet]. Vol. 82 Suppl 2, *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2019 [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658196/>
298. Borgdorff MW, Kwaro D, Obor D, Otieno G, Kamire V, Odongo F, et al. HIV incidence in western Kenya during scale-up of antiretroviral therapy and voluntary medical male circumcision: a population-based cohort analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(5):e241–9.
299. Grabowski MK, Serwadda DM, Gray RH, Nakigozi G, Kigozi G, Kagaayi J, et al. HIV Prevention Efforts and Incidence of HIV in Uganda. *N Engl J Med*. 2017 30;377(22):2154–66.
300. 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 Jan 3;373(9657):48–57.
301. Vandormael A, Akullian A, Siedner M, de Oliveira T, Bärnighausen T, Tanser F. Declines in HIV incidence among men and women in a South African population-based cohort. *Nat Commun*. 2019 02;10(1):5482.
302. Akullian A, Morrison M, Garnett GP, Mnisi Z, Lukhele N, Bridenbecker D, et al. The effect of 90-90-90 on HIV-1 incidence and mortality in eSwatini: a mathematical modelling study. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e348–58.

7 Annexes

[Liste des annexes](#)

Article présentant les résultats principaux de l'essai Temprano

Article présentant les résultats du traitement préventif de la tuberculose

Article présentant les résultats des marqueurs d'inflammation et d'activation

7.1 Article présentant les résultats principaux de l'essai Temprano

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*

Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, **N'takpé 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/NEJMoal1507198.

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa

The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

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

METHODS

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

RESULTS

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

CONCLUSIONS

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

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

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

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

DOI: 10.1056/NEJMoa1507198
Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

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

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

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

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

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

METHODS

STUDY DESIGN AND OVERSIGHT

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

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

PARTICIPANTS

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

RANDOMIZATION TO TRIAL GROUPS AND STRATEGIES

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

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

BASELINE TESTS

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

TRIAL DRUGS

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

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

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

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

EVOLUTION OF TRIAL PROCEDURES

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

END POINTS

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

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

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

STATISTICAL ANALYSIS

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

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

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

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

RESULTS

BASILINE 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

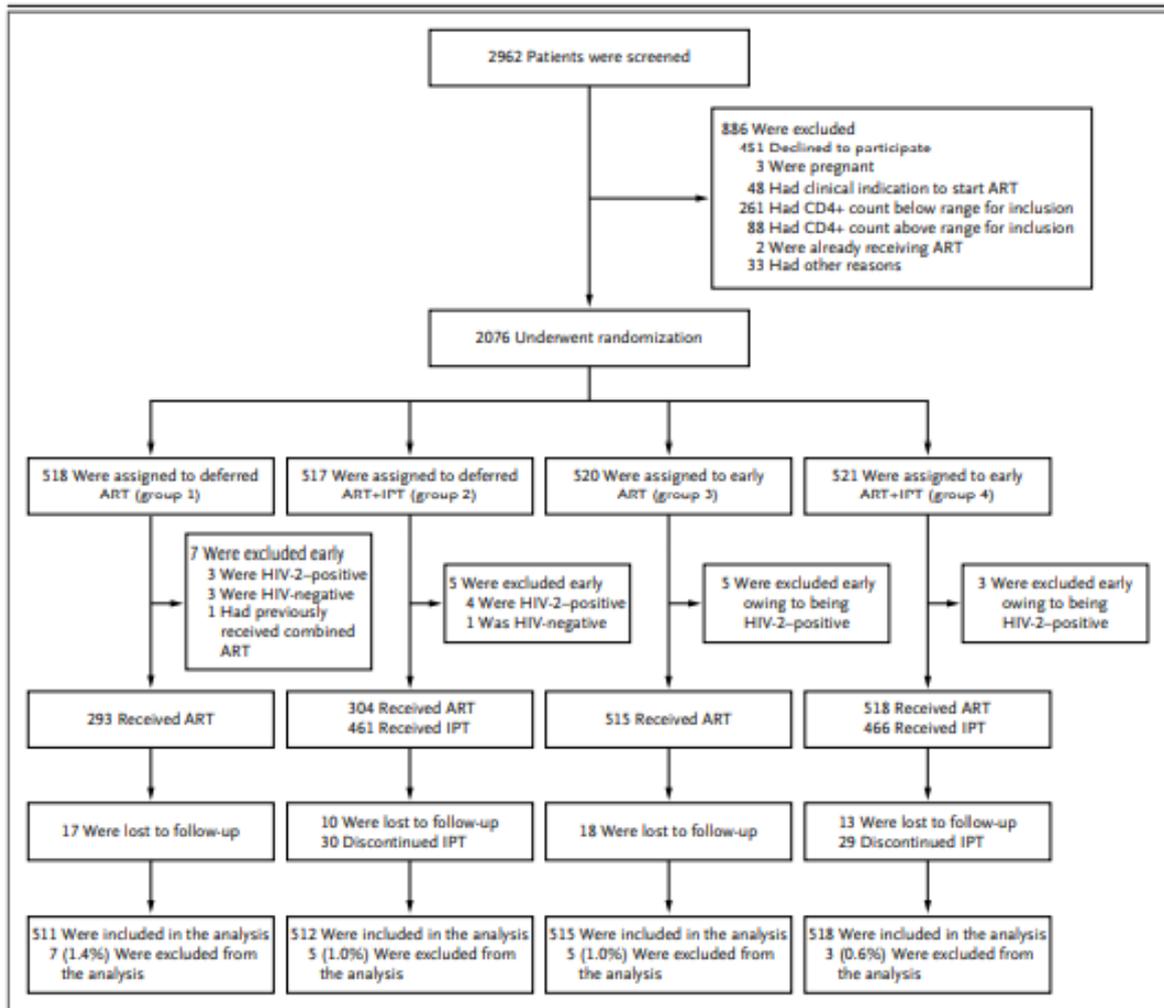


Figure 1. Randomization, Study Treatments, and Follow-up.

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/mm³				
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 — log₁₀ 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 xULN — no. (%)	1 (<0.5)	4 (1)	3 (1)	2 (<0.5)
Hemoglobin <95 g/liter — no. (%)	52 (10)	48 (9)	64 (12)	54 (10)
Positive test for hepatitis B surface antigen — no. (%)	42 (8)	48 (9)	49 (10)	54 (10)
Positive IGRA for tuberculosis — no./total no. (%) †	89/244 (36)	88/241 (37)	84/241 (35)	76/241 (32)
Follow-up				
Duration of follow-up — mo				
Median	29.9	29.9	29.9	29.9
Interquartile range	29.9–30.0	29.9–30.0	29.9–30.0	29.9–30.0
Lost to follow-up — no. (%)	17 (3)	10 (2)	18 (3)	13 (3)
Total duration of follow-up — patient-yr	1168	1213	1177	1199
Ever started trimethoprim-sulfamethoxazole — no. (%)	467 (91)	476 (93)	451 (88)	455 (88)
Ever started ART — no. (%)	293 (57)	304 (59)	515 (100)	518 (100)
First-line ART regimen — no./total no. (%)				
TDF-FTC plus EFV	205/293 (70)	216/304 (71)	362/515 (70)	354/518 (68)
TDF-FTC plus LPV/r ‡	70/293 (24)	68/304 (22)	115/515 (22)	124/518 (24)
Other §	18/293 (6)	20/304 (7)	38/515 (7)	40/518 (8)

Table 1. (Continued.)

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

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

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

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

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

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

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

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

The mean (\pm SD) CD4+ count at the onset of a first primary end-point event was 414 \pm 162 cells per cubic millimeter among patients assigned to the deferred-ART strategy and 547 \pm 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 multi-drug-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

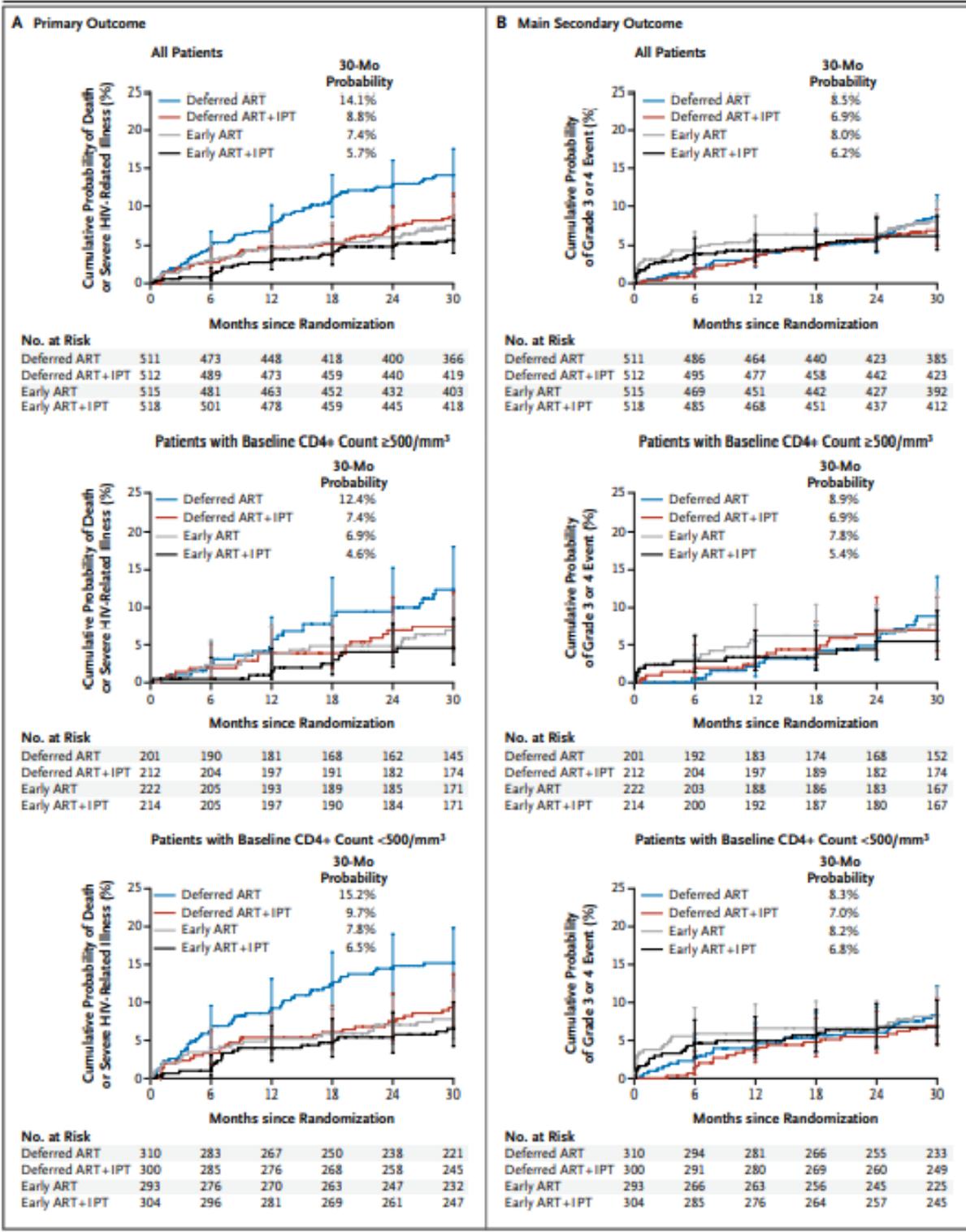


Figure 2 (facing page). Kaplan–Meier Curves of Probability of the Primary End Point and Main Secondary End Point.

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.

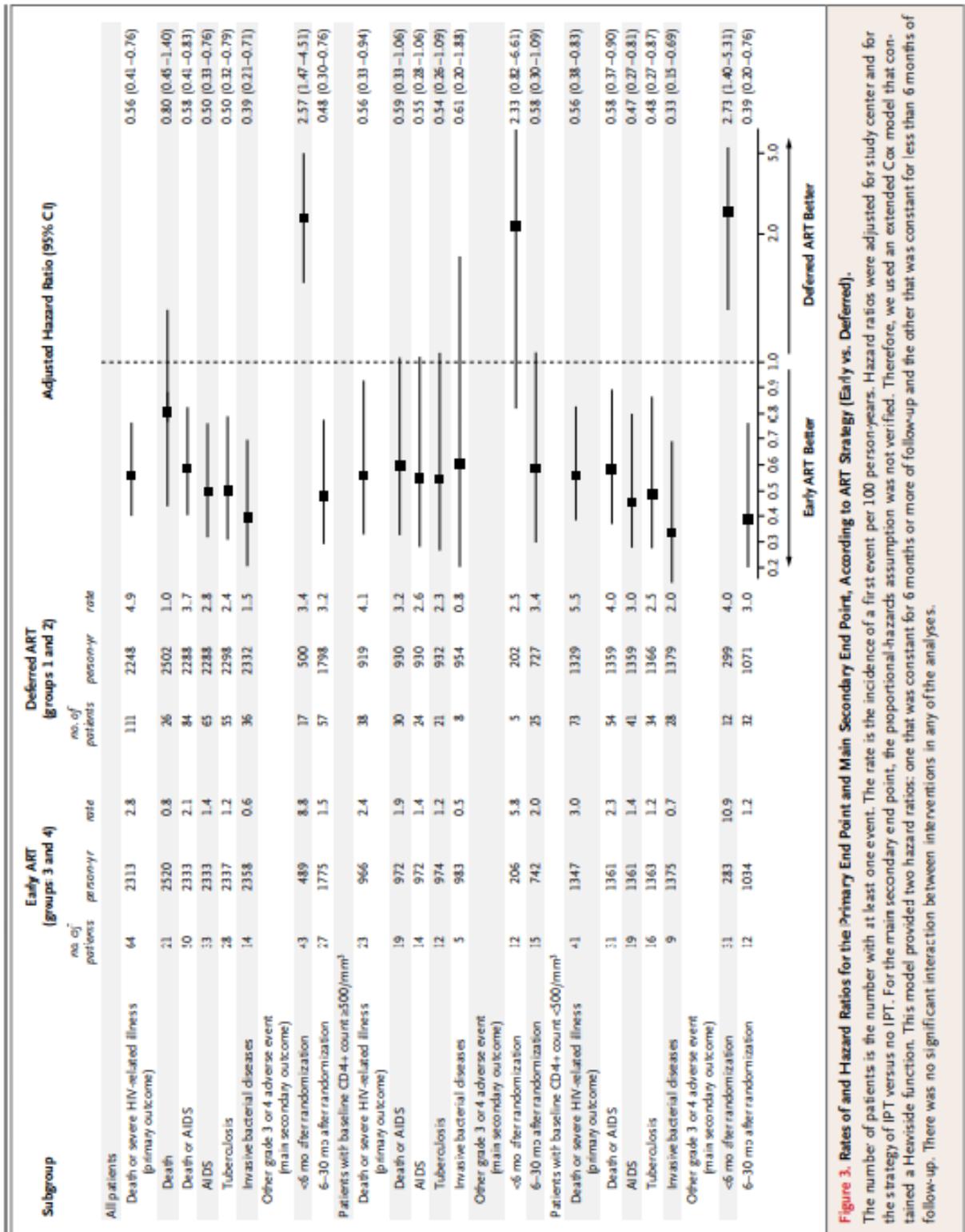


Figure 3. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to ART Strategy (Early vs. Deferred).

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 Heitwise 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.

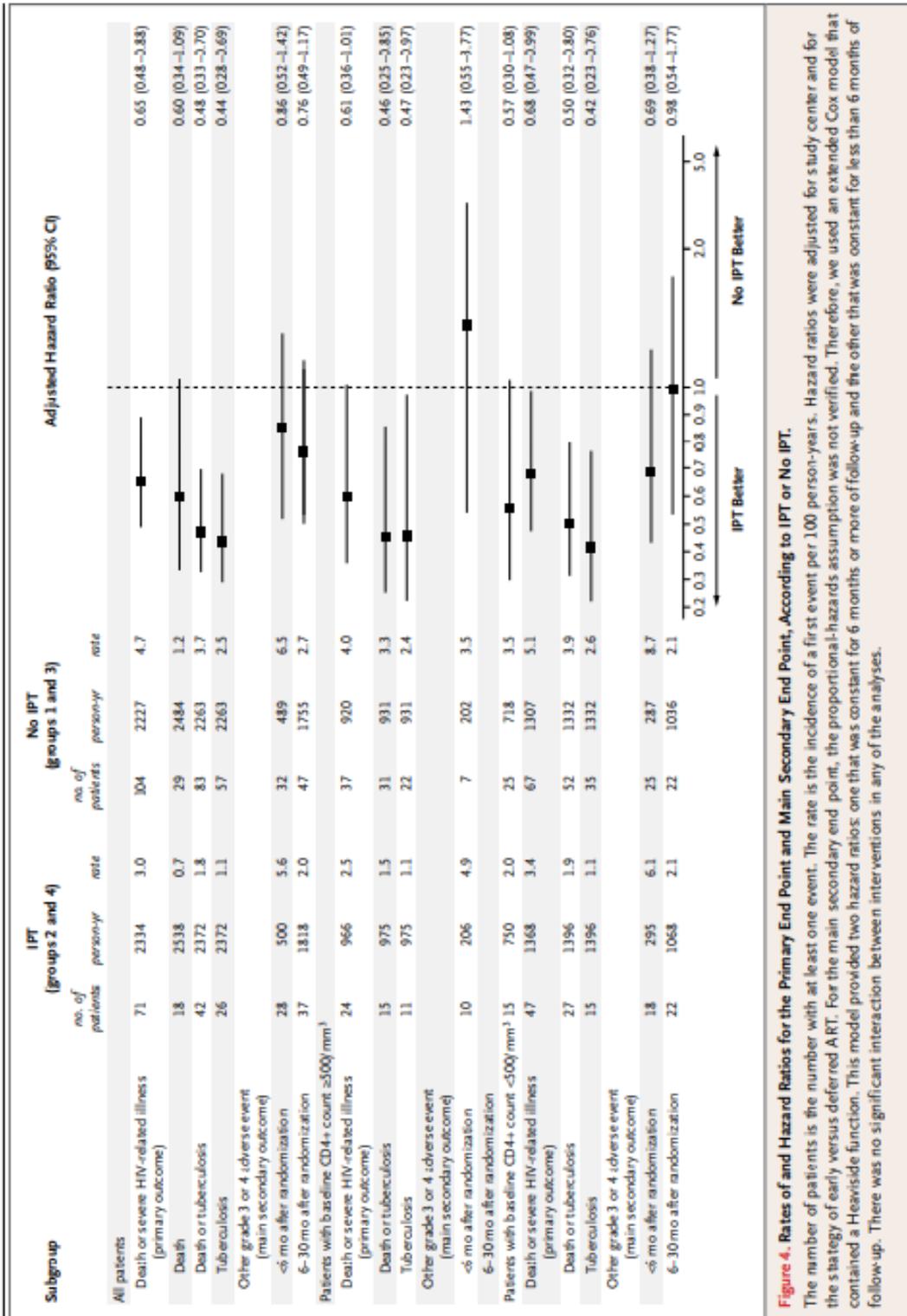


Figure 4. Rates of and Hazard Ratios for the Primary End Point and Main Secondary End Point, According to IPT or No IPT.

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
	number of events							
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 myocardial infarction.

† 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 (0), 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., Raouf 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 Ntakpe, 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 Nzuneta, M.D., Romuald Konan, M.Sc., Joachim Gnokoro, M.D., Patrice Gouesse, M.D., Eugène Messou, Ph.D., Lambert Dohoun, M.D., Synali Kamagate, M.D., Abo Yao, M.P.H., Solange Amon, M.D., Amadou Barthelemy 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., Simplice 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 Oyebi, M.D., Nathalie Mbakop, M.D., Olewole Makaila, M.D., Carole Babatounde, 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 Yedéji, 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., Messmin 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., Célestine Nebot, 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 Etienne-Traore, M.D., Corianne 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 Salamou, 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 (G.P.) — all in France; Programme PAC-CI, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA research site (C.D., R.M., D.G., A. Badje, J.L., T.O., E.O., A. Anzian, A. Minga, F.B., A.E., A. Kouamé, A.L., T.-T., H.A., M. Kabran, R.K., L.D., A.Y., N.D., C.N., S. Karcher, H.M., T.N.-Y., R.S., S.P.E., X.A.), Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (R.M., T.O., A.E., A.L., T.-T., H.A., M. Kabran, H.M.), Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (C. Rabe, B.S., G.N., K.A., E.A., E.B., A. Kadio, S.P.E.), Service de Pneumologie (R.A., A. Bakayoko, S.K.D.), Service d'Otorhinolaryngologie (M.M.), Service d'Ophthalmologie (D.B.), and Service de Gynécologie (M. Kouamé), CHU Treichville, Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (A. Minga, L.D., S. Kamagate, A.Y., S. Konate), Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (O.B.-G., M. Daligou, S. Ackoundzé, D.H., H.C.), Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (A. Ani, F.D., F.K., C.G., C.K., S. Koule, J.S.), Centre La Pierre Angulaire (A.-C.K., G.S., S.-Y.Y., M.S.-M.), Centre de Prise en Charge et de Formation (A. Anzian, J.G., P.G., E.M., C.M.-S.), Service de Gastro-entéro-hépatologie (A. Mahassadi, A. Attia, T.N.-Y.), and Service de Gynécologie Obstétrique, CHU de Yopougon (A.H.), Hôpital Général d'Abobo Nord (S. Amon, A.-B.K., A. Koua, E.K., Y.N.), Formation Sanitaire Urbaine Communautaire d'Anonkoua Kouté (M.O., N.M., O.M.), Hôpital El Rapha (C.B., N.B., G.B., M.T.), Programme National de Lutte contre le SIDA, Ministère de la Santé et de la Lutte contre le VIH/SIDA (V.E.-T., A. Kouame), Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau (J.-M.M.), and Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (M. Dosso), Abidjan, and Service de Dermatologie du CHU de Bouaké, Bouaké (A.O.) — all in Ivory Coast; and Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Fann, Dakar, Sénégal (P.-S.S.). Drs. Danel and Moh and Drs. Eholié and Anglaret contributed equally to this article.

REFERENCES

1. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en>).
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>).
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
4. Severe P, Iuste 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 pre-mortem 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, Charalambos 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, Charalambos 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. Charalambos 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 JI. The benefits of early treatment for HIV. *AIDS* 2010;24:1790-1.

7.2 Article présentant les résultats du traitement préventif de la tuberculose

Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, **Ntakpé JB**, Carrou JL, Kouame GM, Ouattara E, Messou E, Anzian A, Minga A, Gnokoro J, Gouesse P, Emieme A, Toni TD, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Dohoun L, Yao A, Kamagate S, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Daligou M, Hawerlander D, Ackoundzé S, Koule S, Séri J, Ani A, Dembélé F, Koné F, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatunde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Karcher S, Rouzioux C, Kouame A, Assi R, Bakayoko A, Domoua SK, Deschamps N, Aka K, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Journot V, Ahibo H, Ouassa T, Menan H, Inwoley A, Danel C, Eholié SP, Anglaret X. 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-e1089. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.

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 Arzilan, Albert Mlinga, Joachim Gnako, Patrice Gouesse, Arlette Emlème, Thomas-d'Aquin Toni, Cyprien Rabe, Baba Sidibé, Gustave Nzunetu, Lambert Dohoun, Abo Yao, Synali Kamagaté, Solange Amon, Amadou-Barenson Kouame, Aboli Koua, Emmanuel Kouamé, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander, Simplice Ackouandré, Serge Koule, Jonas Sâr, Alex An, Fassery Dembélé, Fatoumata Koné, Mykayila Oyebe, Nathalie Mbakop, Oyewole Makaila, Carole Babatunde, Nathaniel Babatunde, Gisèle Bleoué, Mireille Tchoutedjem, Alain-Claude Kouadio, Ghislaine Sena, Sahinou-Yediga Yedjedji, Sophie Karcher, Christine Rouzloux, Abo Kouame, Rodrigue Assi, Alima Bakayoko, Serge K Domoua, Nina Deschamps, Kakou Aka, Thérèse N'Dri-Yoman, Roger Salamon, Valérie Journot, Hughes Ahlbo, Timothée Ouassa, Hervé Menan, André Inwoley, Christine Danei*, Serge P Ehohé*, 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 ($p_{\text{interaction}}=0.77$) or between IPT and time ($p_{\text{interaction}}=0.94$) 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.^{4,5} 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

1 Complete list of the Temprano ANRS 12136 Study Group members is in the appendix
Inserm 1213, University of Bordeaux, Bordeaux, France
JA Badje MPH, RMoh 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 Mlinga PhD, S Karcher MSc, Prof R Salamon PhD, V Journot PhD, C Danei PhD, Prof S P Ehohé PhD, X Anglaret PhD; Programme PA-C-CL, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) Research Center, Abidjan, Côte d'Ivoire
JA Badje, R Moh, D Gabillard, M Kabran PharmD, J-B Ntakpé, J Le Carrou, G M Kouame, E Ouattara, E Messou, A Arzilan MD, A Mlinga, A Emlème PharmD, T-d'A Toni PhD, L Dohoun MD, A Yao MPH, S Karcher, N Deschamps MPH, Prof KAka MD, Prof T N'Dri-Yoman MD, Prof R Salamon, Prof H Ahlbo PhD, Prof T Ouassa PhD, Prof H Menan PhD, Prof A Inwoley PhD, C Danei, Prof S P Ehohé, X Anglaret; Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (R Moh, E Messou, C Rabe MD, B Sidibé MD, G Nzunetu MD, Prof KAka, Prof S P Ehohé), Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDiReS) (M Kabran, A Emlème, T-d'A Toni, Prof H Ahlbo,

Prof T Ouassa, Prof H Menan, Prof A Inwily, and Service de Pneumologie (R Assi MD, A Bakayoko MD, Prof S K Dornoua 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 Guethi, S Koule MD, J Séri MD, A Anli MD, F Dembélé MD, F Koné MD), Centre de Prise en Charge de Recherche et de Formation (CePRF), Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire (E Messou, A Azilian, J Gnokoro MD, P Gouesse MD); Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (A M Inga, I Dohour, A Yao, S Kamagate MD); Hôpital Général d'Abobo Nord, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire (S Amou MD, A-B Kouame MD, A Kosa 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 Ackoundré MD); Formation Sanitaire Urbaine Communautaire (FSU Com) d'Anonkoua Kouté, Abobo, Abidjan, Côte d'Ivoire (M Oyebi MD, N Mbakop MD, O Maikala 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 Serna MD, S-Y Yedé 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

mortality.²⁻⁴ 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 2x2 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 algorithm¹²). 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.

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.

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 (QFT-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

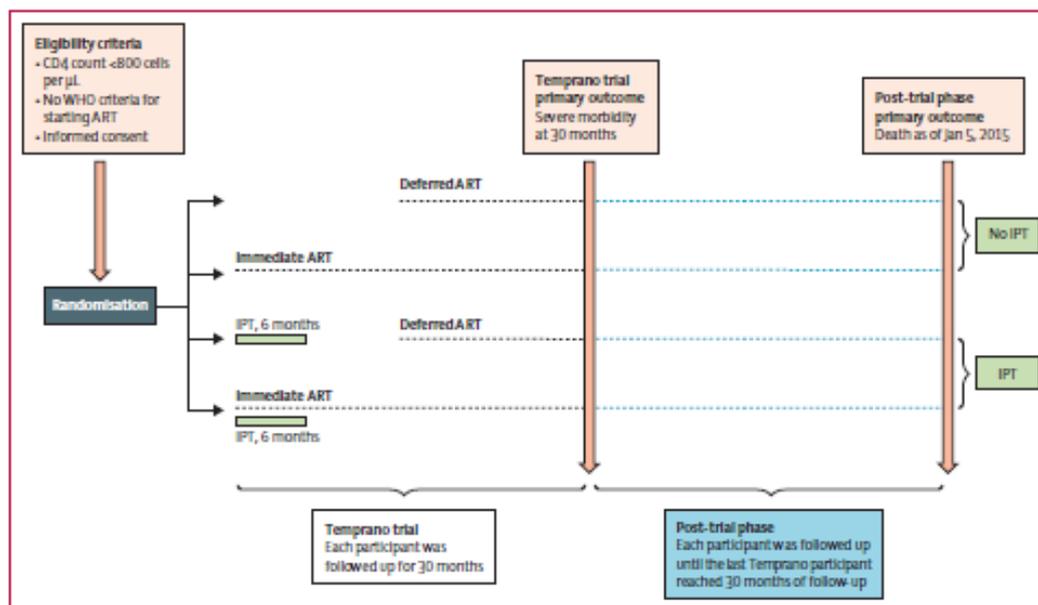


Figure 1: Study design of the Temprano trial and post-trial phase
ART—antiretroviral therapy. IPT—isoniazid preventive therapy.

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.

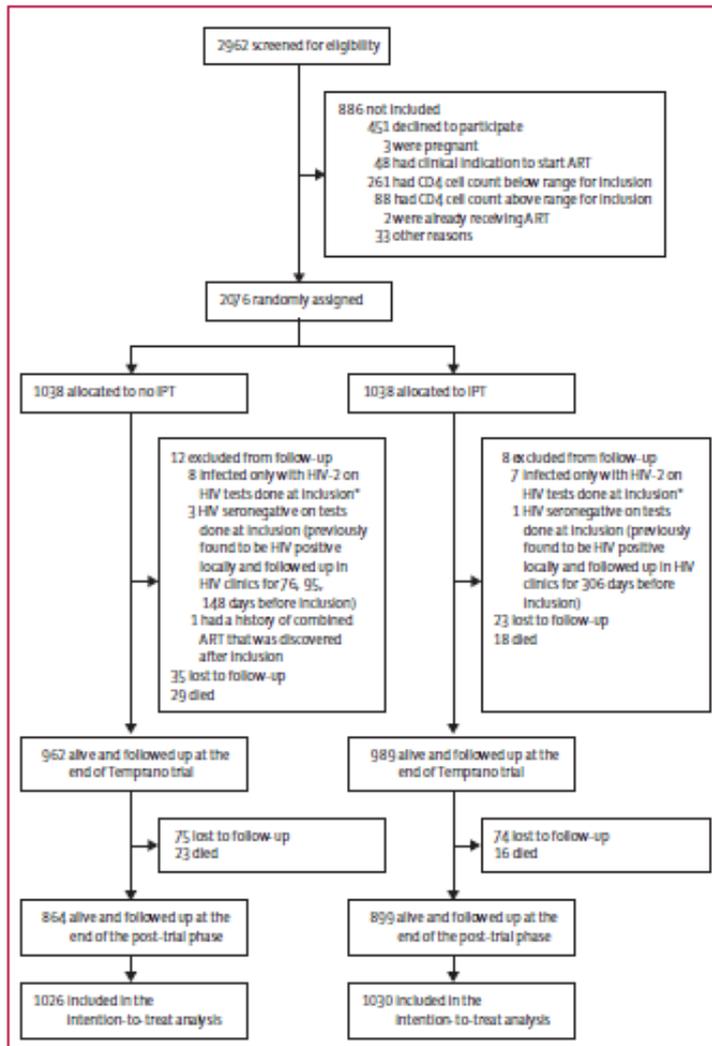


Figure 2: Trial profile
ART=antiretroviral therapy. IPT=isoniazid preventive therapy. *Patients were previously thought to have had dual infection with HIV-1 and HIV-2 on the basis of tests done locally.

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 µL)	465 (365-575)	464 (378-573)
CD4 count categories (cells per µL)		
≥500	423 (41%)	426 (41%)
<500	603 (59%)	604 (59%)
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies per mL)	4.7 (4.5-5.2)	4.7 (4.5-5.3)
Plasma alanine aminotransferase >2.5×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 µL)	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)

	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-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

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 ($p_{\text{interaction}}=0.77$).

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 µL vs ≥500 cells per µL; HR 1.65 [95% CI 1.00-2.72], $p=0.05$), haemoglobin (<90 g/L vs ≥90 g/L; 2.65 [1.61-4.35], $p=0.0001$), and plasma HIV-1 RNA (<5 log₁₀ copies per mL vs ≥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

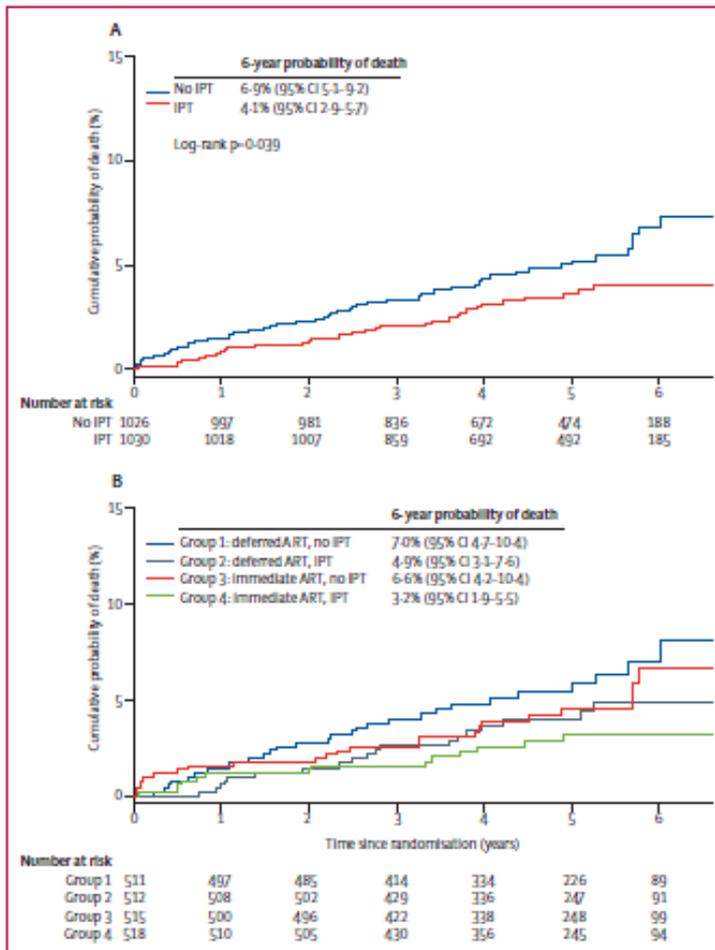


Figure 3—Kaplan-Meier curves of probability of death in all patients (A) By IPT strategy (n=2056). (B) By randomisation group (n=2056). IPT=isoniazid preventive therapy. ART=antiretroviral therapy.

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 ($p_{\text{interaction}}=0.50$). 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 ($p_{\text{interaction}}=0.96$). 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 trial¹⁹ 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 trial¹⁹ 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.^{7,9,24} One randomised controlled trial¹⁷ in Botswana concluded that 36 months of IPT was more effective than 6 months, whereas the other trial²⁵ 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,^{7,9,25,26} 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 study²⁵ 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.²⁶ 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^{7,9,17,20} 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 trial¹⁹ 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 QTF-GIT results. The shape of the mortality curves in

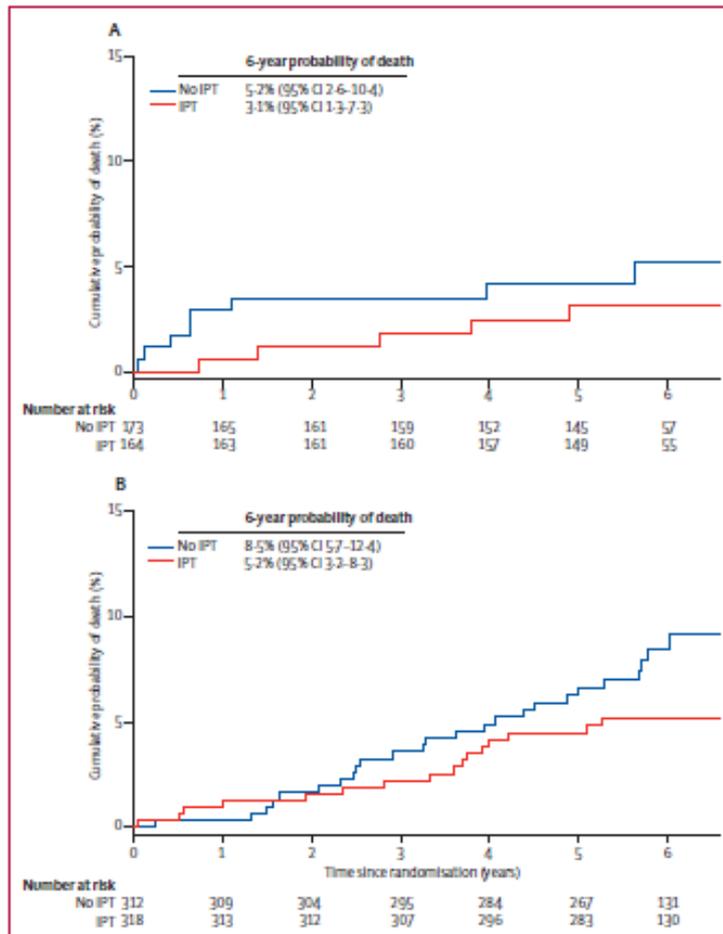


Figure 4: Kaplan-Meier curves of probability of death in patients with a QuantiFERON-TB Gold In-Tube test result (A) Positive test (n=237), (B) Negative test (n=630). IPT=isoniazid preventive therapy.

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,² 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.²² 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.^{7-10,22,25-28,32,36-33} 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.^{30,37,38,31} 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. A Bad, RM, DG, TN'D-Y, RS, CD, SPE, and XA formulated the hypotheses and research questions. A Bad, RM, CG, J-BN, JLC, GMK, EO, EM, AAmz, AM, JG, PG, CRa, BS, GN, LD, AY, SKam, SAM, A-BK, A Koua, EK, MD, DH, SAc, SKo, JS, AAm, FD, FK, MO, NM, OM, CB, NH, CB, MT, A-CK, GS, S-YY, SKar, AKouam, RA, A Bak, SKD, KA, CD, SPE, and XA recruited and followed up patients and collected clinical data. MK, AE, T-dAT, CRo, HA, TO, HM, and Al did biological tests and collected biological data. DG wrote the analysis plan and did the statistical analysis under the supervision of VJ. A Bad, CD, SPE, and XA. A Bad, 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, Geraldine Coltin, Jean François Delfrassy, François Dabis, Thierry Menville, and Claire Relaciewicz 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 Aboho Nord, Centre Intégré de Recherches Biologiques d'Abidjan, Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil, Formation Sanitaire Urbaine Communautaire Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, Centre La Pierre Angulatre, 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 Siroctin; 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

- 1 WHO. Guidelines on intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf (accessed Aug 27, 2017).
- 2 Gupta S, Grant R, Dase 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.
- 3 Geahum H, Grant R, Sculter D, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS* 2010; 24 (suppl 5): S57–65.

- 4 Adams LV, Talbot EA, Odato K, Blum H, Suetngam KR. Interventions to improve delivery of isoniazid preventive therapy: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 281.
- 5 Moolphate S, Lawpoolert S, Punggrassam 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Pausset P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12: 2447–57.
- 9 Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268–72.
- 10 Rangaka MX, Willkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 682–90.
- 11 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.
- 12 Temprano ANRS Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808–22.
- 13 Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–802.
- 14 Grant 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.
- 15 Johnson JL, Okwera A, Horn DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; 15: 2137–42.
- 16 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.
- 17 Samandari T, Agazew TB, Nytrenda 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.
- 18 Samandari T, Agazew TB, Nytrenda S, et al. Tuberculosis incidence after 36 months' isoniazid prophylaxis in HIV-infected adults in Botswana: a posttrial observational analysis. *AIDS* 2015; 29: 351–59.
- 19 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.
- 20 Akolo C, Adesfa I, Sheppard S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD000171.
- 21 Geahum H, Kimkratsak W, Hettig 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.
- 22 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.
- 23 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 (THIRio) study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 639–45.
- 24 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.
- 25 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 Gordon PM, Mairs 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, Ellison 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, Maars 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, Besson CP, Myahara 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, Imes 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 Cobub JE, Prosyk P, Mohapt 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.

7.3 Article présentant les résultats des marqueurs d'inflammation et d'activation

› J Acquir Immune Defic Syndr. 2021 Jan 1;86(1):138-145. doi: 10.1097/QAI.0000000000002533.

Association of Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and sCD14 With Mortality in HIV-1-Infected West African Adults With High CD4 Counts

Roseline Affi ^{1 2 3}, Delphine Gabillard ^{2 4}, Catherine Dunyach-Remy ⁵, Jean-Baptiste Ntakpe ^{2 4}, Raoul Moh ^{2 3 4}, Anani Badje ^{2 4}, Gérard M Kouame ^{2 4}, Sophie Karcher ^{2 4}, Jérôme Le Carrou ^{2 4}, Christine Danel ^{2 4}, Mathieu F Chevalier ^{6 7}, Christine Rouzioux ⁸, Serge P Eholie ^{2 3 4}, Jean-Philippe Lavigne ⁵, Andre Inwoley ^{1 2 3}, Xavier Anglaret ^{2 4}, Laurence Weiss ^{7 9 10}

Affiliations + expand

PMID: 33074857 DOI: 10.1097/QAI.0000000000002533

Abstract

Background: Several biomarkers of inflammation and coagulation were reported to be associated with HIV disease progression in different settings. In this article, we report the association between 11 biomarkers and medium-term mortality in HIV-infected West African adults.

Methods: In Temprano ANRS 12136, antiretroviral therapy (ART)-naive HIV-infected adults with high CD4 counts were randomly assigned either to start ART immediately or defer ART until the World Health Organization criteria were met. Participants who completed the 30-month trial follow-up were invited to participate in a posttrial phase. The posttrial phase end point was all-cause death. We used multivariate Cox proportional models to analyze the association between baseline plasma biomarkers [IL-1ra, IL-6, soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), sCD14, D-dimer, fibrinogen, IP-10, sCD163, albumin, high-sensitivity C-reactive protein, and 16S rDNA] and all-cause death in the Temprano participants randomized to defer ART.

Results: Four hundred seventy-seven patients (median age 35 years, 78% women, and median CD4 count: 379 cells/mm) were randomly assigned to defer starting ART until the World Health Organization criteria were met. The participants were followed for 2646 person-years (median 5.8 years). In the follow-up, 89% of participants started ART and 30 died. In the multivariate analysis adjusted for the study center, sex, baseline CD4 count, isoniazid preventive therapy, plasma HIV-1 RNA, peripheral blood mononuclear cell HIV-1 DNA, and ART, the risk of death was significantly associated with baseline sVCAM-1 (≥ 1458 vs. < 1458 : adjusted hazard ratio 2.57, 95% confidence interval: 1.13 to 5.82) and sCD14 (≥ 2187 vs. < 2187 : adjusted hazard ratio 2.79, interquartile range 1.29-6.02) levels.

Conclusions: In these sub-Saharan African adults with high CD4 counts, pre-ART plasma sVCAM-1 and sCD14 levels were independently associated with mortality.