



HAL
open science

Déterminants socio-contextuels du succès thérapeutique chez les patients sous traitement antirétroviral au Mali, Afrique sub-Saharienne

Aliou Baldé

► **To cite this version:**

Aliou Baldé. Déterminants socio-contextuels du succès thérapeutique chez les patients sous traitement antirétroviral au Mali, Afrique sub-Saharienne. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2020. Français. NNT : 2020SORUS265 . tel-03414545

HAL Id: tel-03414545

<https://theses.hal.science/tel-03414545>

Submitted on 4 Nov 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.



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257

**THESE DE DOCTORAT DE
SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité

Epidémiologie

Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique, ED 393 : Epidémiologie et Sciences de
l'Information Biomédicale

Présentée par

Aliou Baldé

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE

Sujet de la thèse : Déterminants socio-contextuels du succès thérapeutique chez les patients sous
traitement antirétroviral au Mali, Afrique sub-Saharienne

Soutenue le 02/12/2020 devant le jury composé de :

Pr Nicolas Nagot
Pr Didier Ekouevi
Pr Renaud Piarroux
Pr Jean Gaudart
Dr Almoustapha I Maiga
Pr Seydou Doumbia
Mme Dominique Costagliola
Pr Sophie Abgrall

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur
Directrice de thèse
Co-Directrice de thèse

A mes parents

A mon épouse

A la mémoire du professeur Anatole Tounkara, premier directeur du Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/Sida et la tuberculose (SEREFO) - Bamako, Mali

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord exprimer toute ma gratitude à Madame Dominique Costagliola pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mes travaux de recherche dans son équipe, du stage de Master au doctorat. Epidémiologiste de renom, membre de l'académie des sciences, ta rigueur scientifique, ton sens aigu du détail et la pertinence de tes jugements scientifiques m'ont permis d'enrichir mes compétences en épidémiologie et sur l'infection par le VIH. Ton encadrement très attentif et ton soutien constant avec l'octroi d'un financement d'une année supplémentaire m'ont permis de mener à bien ces travaux. Je garderai toujours en mémoire cette affiche placardée dans ton bureau "I'm not a procrastinator" que j'ai tout de suite remarqué à notre première rencontre en octobre 2014.

Toute ma gratitude à Madame Sophie Abgrall d'avoir accepté de co-diriger ces travaux de doctorat. Professeur d'universités, praticien hospitalier en maladies infectieuses, ton encadrement scientifique, tes remarques pertinentes, tes relectures approfondies de l'écriture du projet de thèse jusqu'à l'aboutissement de ces travaux m'ont permis de m'améliorer en rédaction scientifique et d'en apprendre chaque jour sur l'infection par le VIH. Merci pour tes mots d'encouragements et pour ton temps consacré à ces travaux malgré un emploi du temps chargé à l'hôpital. Merci également de m'avoir fait découvrir le théâtre français en m'offrant plusieurs billets. Ma première pièce « Les Rustres », un texte de Carlo Goldoni, une mise en scène de Jean-Louis Benoit avec un excellent Christian Hecq dans le rôle de Lunardo, a réveillé en moi le souvenir d'un voyage en pinasse (grosse pirogue à moteur) avec la troupe de mon collègue de Bamba pour participer à une compétition théâtrale entre collègues à Bourem, chef-lieu du cercle de même nom. Le souvenir d'un voyage dans un Nord du Mali en paix, traversé par le fleuve Niger bordé de dunes de sable et de villages offrant ainsi un paysage qui ne manquait jamais de touristes.

Merci de votre confiance pour ce travail, je suis très chanceux et très honoré d'avoir bénéficié des encadrements de deux femmes de tête et de cœur comme vous pour citer l'écrivaine sénégalaise Mariama Ba. Recevez ici toute ma gratitude et tout mon estime.

J'aimerais à présent exprimer ma gratitude envers l'ensemble des membres du jury, qui ont accepté de lire, d'évaluer et de discuter de ces travaux : Pr Nicolas Nagot, Pr Didier Ekouevi, Pr Renaud Piarroux, Pr Jean Gaudart, Dr Almoustapha I Maiga, Pr Seydou Doumbia.

A Dr Almoustapha I Maiga, merci de m'avoir encadré pour ma thèse de doctorat d'état en Pharmacie, de m'avoir fait signer mon premier contrat de travail dans ton unité au SEREFO, de m'avoir conseillé et aidé à poursuivre mes études qui ont abouti aujourd'hui à la réalisation de ces travaux.

Mes remerciements à Sylvie Lang pour avoir co-encadré mon stage de Master et pour ses conseils précieux pour mes premiers pas avec le logiciel SAS.

Je remercie très sincèrement :

Marguerite Guiguet pour sa disponibilité, ses encouragements et ses conseils autour d'une tasse de café.

Lambert Assoumou pour ses conseils en statistiques et ses invitations aux repas de Noël familiaux.

Laurence, Jonathan et Laure-Amélie pour leurs aides combien précieuses sur la programmation avec SAS.

Béatrice, Sandra, Marianne pour leur promptitude à régler rapidement les nombreux problèmes administratifs.

Merci à tout le personnel de l'unité 1136 de l'INSERM, plus particulièrement au personnel de la Pitié-Salpêtrière (Sophie Grabar, Philippe, Lydie, Hilma, Michèle, Hana, Valérie, Séverine, Ophélie, Rémy, les 2 Serge, Alain) merci de votre accueil, de mon intégration dans le groupe, de la convivialité et de votre bonne humeur. Merci à Maxime, à Hélène, à tous les ingénieurs d'étude et attachés de recherche clinique pour les moments passés ensemble (déjeuners, afterwork,...). Mes remerciements à Virginie, Lyse et Murielle qui nous ont laissé dans la nostalgie pour aller sur le site de l'hôpital Saint-Antoine. A mes camarades doctorants de l'unité 1136 plus particulièrement à Sophia, Xian (Shamsy), Fabienne et Hugues merci pour vos soutiens et encouragements.

Je remercie vivement le Pr Christine Katlama du service de maladies infectieuses de la Pitié-Salpêtrière ainsi que toute son équipe plus particulièrement Philippe et Rachid, pour l'hébergement gratuit durant ma première année en France dans une des chambres mise à disposition du service au sein de l'hôpital.

Toute ma gratitude à l'école doctorale 393, Pierre Louis de Santé Publique pour l'octroi d'un contrat doctoral ainsi qu'à l'ANRS pour une allocation doctorale de fin de thèse. Un grand merci à Lydie Martorana et Magalie Moulié respectivement ancienne et nouvelle gestionnaire de l'ED 393 pour leur travail abattu lors des séminaires doctoraux à Saint-Malo et leur disponibilité à répondre à nos sollicitations.

Je remercie sincèrement :

Pr Souleymane Diallo et Pr Soungalo Dao, respectivement directeur et directeur adjoint de SEREFO, ainsi que toute l'équipe. Merci de vos soutiens et conseils autant sur le plan humain que scientifique qui m'ont été très précieux de ma thèse de pharmacie à ces travaux de doctorat.

Pr Ousmane Koita, ancien directeur de SEREFO pour votre soutien et vos conseils aussi bien sur le plan scientifique qu'humain.

Pr Robert Murphy d'avoir permis le financement de mes diplômes universitaires (DU) à l'ISPED Bordeaux et de mon Master à l'UPMC à travers le Grant NIH D43.

Pr Daouda Minta, président du conseil scientifique de la Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/Sida au Mali (CSLS) ainsi que le tout le personnel de la CSLS.

Dr Bintou Dembélé, directrice d'ARCAD-SIDA et à tout son personnel. Un grand merci plus particulièrement à Dr Fodié Diallo pour sa disponibilité et son apport à ces travaux.

Dr Issouf A Maiga, directeur d'ESTHER Mali (actuel Expertise France Mali) ainsi que Mohamed Doumbia, ancien gestionnaire de base de données ESOPE pour son aide à la récupération des sauvegardes d'ESOPE.

Pr Alassane Dicko et Pr Seydou Doumbia pour m'avoir permis pendant mes DU à l'ISPED de Bordeaux de suivre certains cours avec les étudiants du Master 1 de Santé Publique de la Faculté de médecine de l'université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).

Un grand merci à la famille Kampo, particulièrement à Mme Kampo Djénéba Fofana pour sa disponibilité et ses conseils depuis la Faculté de Pharmacie de Bamako jusqu'en France. C'est grâce à toi que j'ai rencontré Almoustapha et que par la suite je me suis retrouvé à faire ces travaux de doctorat. Merci également à Dr Nouhoum Sako et à son épouse pour leurs soutiens, ainsi qu'à Goumba Camara et famille à Paris 20^e pour les services rendus. A tous, merci d'avoir facilité mes premiers pas en France.

Un grand merci à la famille Very à Clichy la Garenne pour m'avoir accueilli chez elle en location, pour m'avoir considéré comme des leurs avec des repas familiaux ensemble et des week-ends de balade à Chanteloup-les-Vignes. Merci encore Danielle Very pour ton humanisme. Mes remerciements à mon ami Lambda Omar Sangaré actuellement avec sa famille à Davis en Californie (USA) qui a permis la rencontre avec la famille Very.

A mes amis et camarades de l'Association des Diplômés et Etudiants Maliens de France (ADEM France) merci pour ces moments de joie ensemble. Un grand merci à Maramory pour son aide à la réalisation de la carte du Mali et à Ibrahim pour la relecture de mon manuscrit de thèse.

A toute la 5^e promotion du numerus clausus de la faculté de Pharmacie, université de Bamako dénommée promotion feu Pr Massa Sanogo, merci pour la préservation des liens d'amitiés et de fraternité.

A ma chère et tendre épouse Fanta Koita, ô combien courageuse, ô combien humaine, merci de ta présence dans ma vie et de m'avoir prêté ton épaule en des moments difficiles. Je t'aime.

A mon père Mamadou Yaya, un père bon et juste, merci pour ton soutien indéfectible. A ma mère Assitan N'Diaye d'une piété et d'une bonté rare, merci de ton amour inconditionnel. Longue vie à vous.

A mes frères et sœurs, Issa, Kassim, Mamoutou, Assitan, Haoua et Gaoussou, merci pour votre amour inconditionnel et pour vos encouragements.

A mes cousins, cousines, neveux et nièces merci pour vos soutiens et pour les moments passés ensemble avant et pendant mes rares vacances au Mali.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ces travaux.

A toutes les personnes vivant avec le VIH au Mali, je vous souhaite un accès ininterrompu au traitement antirétroviral et une suppression virologique durable.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	10
ABSTRACT.....	14
PRODUCTION SCIENTIFIQUE.....	15
GLOSSAIRE.....	17
INTRODUCTION	22

CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE DU VIH, ACCES ET SUCCES DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, PERTE DE VUE ET REENGAGEMENT DANS LE SOIN

27

1. Epidémie du VIH

27

1.1. Dans le monde.....27

1.2. Au Mali.....31

2. Prise en charge de l'infection par le VIH

39

2.1. Prise en charge de l'infection par le VIH dans le Monde39

2.1.1. Evolution des recommandations de prise en charge39

2.1.2. Accès au traitement antirétroviral40

2.1.3. Schémas thérapeutiques chez l'adulte.....43

2.1.4. Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral45

2.2. Prise en charge de l'infection par le VIH au Mali46

2.2.1. Evolution des recommandations de prise en charge46

2.2.2. Accès au traitement antirétroviral46

2.2.3. Schémas thérapeutiques chez l'adulte.....46

2.2.4. Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral49

2.2.5. Système de Soins et politique de prise en charge.....51

2.2.5.1. Système de Soins51

2.2.5.2. Politique de prise en charge55

3. Succès thérapeutique

57

3.1. Cascade de soins.....57

3.2. Succès thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral	60
3.2.1. Définition du succès thérapeutique	60
3.2.2. Succès virologique	61
3.3. Déterminants du succès virologique	62
3.3.1. Observance	62
3.3.2. Sensibilité du virus au traitement antirétroviral	63
3.3.3. Qualité du suivi : rétention dans le soin et attrition	64
3.3.3.1. Perdu de vue	64
3.3.3.2. Réengagement dans le soin	69
CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES.....	72
1. Base de données ESOPE	73
1.1. Description d'ESOPE Adulte	73
1.2. Implantation d'ESOPE Adulte au Mali	75
1.3. Données recueillies dans ESOPE Adulte	76
1.4. Contrôle de qualité des données d'ESOPE Adulte	77
2. Gestion des données et sélection de la population d'étude	78
2.1. Recherche et gestion des doublons	78
2.2. Sélection de la population d'étude	81
3. Choix des évènements d'intérêts (critères de jugement) et analyses statistiques	83
3.1. Perdu de vue à 5 ans de traitement antirétroviral.....	83
3.2. Réengagement dans le soin à 3 ans après perte de vue	85
3.3. Facteurs de risque associés à nos évènements d'intérêt.....	87
CHAPITRE 3 : FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA PERTE DE VUE, AU TRANSFERT OU AU DECES DANS UNE COHORTE DE PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH-1 SOUS PREMIER TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU MALI	91

CHAPITRE 4 : REENGAGEMENT DANS LE SOIN DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH PERDUES DE VUE APRES L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU MALI : QUI REVIENT DANS LE SOIN ?	113
CHAPITRE 5 : DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	116
1. Discussion générale	148
1.1. Méthodologie	148
1.1.1. Limites et avantages d'ESOPE.....	148
1.1.2. Choix de la population d'étude	151
1.1.3. Choix de la définition de perdu de vue	152
1.1.4. Imputations des données manquantes	156
1.1.5. Choix des tests statistiques	161
1.2. Résultats	165
1.2.1. Incidence de la perte de vue, du transfert et du décès	165
1.2.2. Facteurs de risque de perdus de vue, de transferts et de décès, et impact de la région, du niveau d'expertise du centre des soins et de la distance du domicile au centre de soins	167
1.2.3. Incidence du réengagement ultérieur dans le soin des personnes vivant avec le VIH perdues de vue	172
1.2.4. Facteurs prédictifs du retour dans le soin et impact de la région de soins, du niveau d'expertise du centre de soins et de la distance du domicile au centre de soins.....	173
2. Conclusion et enjeux futurs de la recherche	179
BIBLIOGRAPHIE.....	185
ANNEXES	221

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données régionales pour le VIH en 2018	30
Tableau 2 : Population et superficie par région du Mali en 2017	32
Tableau 3 : Taux de participation des femmes (15-49 ans) et des hommes (15-59 ans), et selon le milieu de vie, urbain ou rural, aux différentes enquêtes démographiques et de santé au Mali	34
Tableau 4 : Séroprévalence de l'infection par le VIH par sexe et par région selon les enquêtes démographiques et de Santé du Mali (EDSM)	35
Tableau 5 : Pourcentage de sujets bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale, par région, dans le monde en 2018	42
Tableau 6 : Recommandations du traitement antirétroviral de première ligne chez les adultes et adolescents.....	44
Tableau 7 : Stratégies thérapeutiques de seconde ligne après échec du traitement antirétroviral de première ligne.....	44
Tableau 8 : Disponibilité et fréquence des schémas thérapeutiques au Mali au 31 Décembre 2018..	48
Tableau 9 : Répartition des adultes et des enfants sous traitement antirétroviral et suivis régulièrement par région	49
Tableau 10 : Situation des appareils de Biologie en Décembre 2018.....	50

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH dans le monde en 2018...	28
Figure 2 : Evolution au cours du temps de l'incidence de l'infection par le VIH et de la mortalité liée au SIDA, estimations ONUSIDA/OMS	29
Figure 3 : Découpage administratif du Mali : la capitale Bamako (6 communes) et 8 régions	32
Figure 4 : Prévalence du VIH par région (femmes et hommes de 15-49 ans)	36
Figure 5 : Evolution au cours du temps du nombre de PVVIH globalement et selon l'âge, adultes ou enfants, du nombre de nouvelles infections et du nombre de décès liés au SIDA au Mali	37
Figure 6 : Proportions de femmes et d'hommes adultes vivant avec le VIH au Mali et évolution au cours du temps	38
Figure 7 : Evolution au cours du temps de la couverture mondiale du traitement antirétroviral.....	40
Figure 8 : Couverture mondiale du traitement antirétroviral en 2018	41
Figure 9 : Evolution des recommandations nationales d'initiation du TARV au Mali	46
Figure 10 : Organisation du système sanitaire au Mali : Pyramide sanitaire	53
Figure 11 : Nombre de sites de prise en charge fonctionnels par niveau d'expertise et par régions en 2015 (N=89, Décembre 2015)	54
Figure 12 : La chaîne des services liés au VIH et la cascade de la prise en charge	57
Figure 13 : Cascade de soins et progrès vers l'atteinte des cibles 90-90-90 au niveau mondial.....	58
Figure 14 : Evolution de la cascade de dépistage et de traitement au Mali.....	59
Figure 15 : Cascade de soins et possibilités d'être perdu de vue à l'ère du traitement antirétroviral universel.....	65
Figure 16 : Nombre de PVVIH traitées perdues de vue par année après initiation du TARV et incidence de la perte de vue au cours du temps, cohorte de Pharmacovigilance Tshepang, 2004–2012	67
Figure 17 : Comparaison des taux de CD4, des niveaux de charge virale et des stades cliniques de l'OMS à l'initiation du traitement antirétroviral ou des dernières valeurs connues chez les PVVIH perdues de vue ou non, Cohorte de Pharmacovigilance Tshepang, 2004–2012	69
Figure 18 : Interface d'ESOPE	74
Figure 19 : Les grandes étapes d'implantation d'ESOPE au Mali	75
Figure 20 : Ecran de saisie d'un dossier "patient"	79
Figure 21 : Diagramme d'identification des doublons intra et inter chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans ESOPE	80

Figure 22 : Diagramme de sélection de la population d'étude **82**

Figure 23 : Courbes d'incidences cumulées de perte de vue, de transfert et de décès estimées par risques compétitifs. Les tables en dessous des graphiques donnent les incidences cumulées estimées pour chaque événement à 1, 3 et 5 ans avec leur IC à 95%, PDV (absent \geq 6 mois avant clôture de la base) et PDV* (absent \geq 6 mois au cours du suivi). N est le nombre total de PDV, transfert ou décès estimé à la fin du suivi selon la définition de PDV utilisée. **86**

RESUME

L'objectif de l'ONUSIDA de contrôler l'épidémie de VIH/SIDA d'ici 2030 passe par l'engagement et la rétention dans le soin des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), garants d'une suppression virologique durable sous traitement antirétroviral (TARV). La perte de vue (PDV) est l'un des obstacles majeurs à l'atteinte de cet objectif. La PDV est particulièrement élevée en Afrique sub-Saharienne dans un contexte d'accès au TARV qui se généralise. Au Mali, un pays à ressources limitées d'Afrique sub-Saharienne, l'accès au TARV s'est considérablement élargi avec l'instauration de la gratuité des soins pour les PVVIH de 2004 à nos jours. Nous nous sommes donc fixés comme objectif d'évaluer chez les PVVIH sous TARV, la PDV avant la clôture de la base de données (absence de visites cliniques et/ou biologiques pendant au moins 6 mois), et le réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH PDV au cours du suivi (une visite clinique et/ou biologique au décours de la PDV), puis d'identifier les facteurs de risque associés à ces événements. Un focus a été mis sur la région (Bamako ou autre région), le niveau d'expertise du centre de soins (clinique ambulatoire ou hôpital), et la distance du domicile au centre de soins (< 5, [5-50[et \geq 50 km). Pour ce faire, les données de PVVIH âgées de 18 ans au moins, débutant un TARV entre 2006-2013, et suivies dans l'un des 16 centres disposant du dossier médical électronique ESOPE ont été utilisées. Parmi les 9 821 PVVIH incluses, 33% étaient des hommes et la durée médiane (IQR) de suivi sous TARV était de 29 mois (10-59). La médiane (IQR) d'âge et de CD4 à l'initiation du TARV était de 36 ans (29-43) et de 153 cells/ μ L (56-270) respectivement. L'incidence cumulée de la PDV avant la clôture de la base de données est passée de 15,7% à 1 an à 35,2% à 5 ans de TARV. Les facteurs de risque associés à la PDV étaient : le fait d'être un homme ou d'être jeune (< 30 ans), le fait d'avoir initié le TARV dans les périodes 2006-2007, 2010-2012 ou 2013, le fait d'avoir un faible niveau d'étude ou socio-économique et le fait d'être suivi dans des hôpitaux situés à plus de 5 km du domicile ou dans des cliniques régionales situées à moins de 5 km du domicile. L'incidence cumulée du réengagement dans le soin estimée chez les PVVIH ayant initié un TARV entre 2006-2012 et ayant été PDV au cours du suivi avant le 31/12/2013 (n=3 650) est passée de 39,0% à 1 an à 47,0% à 3 ans après PDV. Les facteurs associés au réengagement dans le soin étaient le fait d'être enceinte à l'initiation du TARV, le fait d'avoir débuté un TARV sur la période 2008-2009 par rapport à une initiation antérieure, le fait d'avoir reçu un traitement pendant 6 à 12 mois avant la PDV ou de l'avoir reçu pendant au moins 12 mois avec un gain de CD4 sur 12 mois \geq 50 cells/ μ L avant la PDV par rapport à avoir reçu un traitement pendant moins de 6 mois, ou d'être suivi à Bamako (cliniques ou hôpitaux).

Mots clés : VIH, épidémiologie, prise en charge antirétrovirale, Mali, perdu de vue, réengagement dans le soin, facteurs de risque, région de soins, niveau d'expertise du centre de soins et distance du domicile au centre de soins.

ABSTRACT

UNAIDS' goal to control the HIV/AIDS epidemic by 2030 is through engagement and retention in care of people living with HIV (PLHIV), ensuring sustainable virological suppression on antiretroviral Therapy (ART). Loss of follow-up (LTFU) is one of the major obstacles to achieving this goal. LTFU is particularly high in sub-Saharan Africa in a context of widespread access to ART. In Mali, a resource-limited country in sub-Saharan Africa, access to ART has increased considerably after health care for PLHIV became free from 2004 to nowadays. Thus, the aim of this work was to evaluate among PLHIV on ART, LTFU before database closure (no clinical and/or biological visits for at least 6 months) and subsequent re-engagement in care of PLHIV LTFU during follow-up (having one clinical and/or biological after LTFU), then to identify risk factors associated to these events. We focused on the region of care (Bamako or other region), the expertise level of care (out-patient clinic or hospital), and the distance from home to care centre (< 5, [5-50[and ≥ 50 km). Data of PLHIV aged at least 18 years old, starting ART between 2006-2013 and followed in one of the 16 centres with electronic medical record ESOPE were used. Of the 9,821 PLHIV included, 33% were men and the median duration (IQR) on ART was 29 months (10-59). The median (IQR) of age and CD4 at start of ART was 36 years (29-43) and 153 cells/ μ L (56-270), respectively. The cumulative incidence of LTFU before database closure increased from 15.7% at 1 year to 35.2% at 5 years of ART. Risk factors for LTFU were: being man or young people (< 30 years old), starting ART in 2006-2007, 2010-2012 or 2013, lower level of education or lower socio-economic status, and being followed in hospitals ≥ 5 km from their home or in regional out-patient clinics < 5 km from their home. The cumulative incidence of re-engagement in care estimated in PLHIV who started ART in 2006-2012 and who were LTFU during follow-up before 31/12/2013 (n=3,650) increased from 39.0% at 1 year to 47.0% at 3 years after LTFU. Factors associated with subsequent re-engagement in care were: being pregnant at the start of ART, having started ART during the period 2008-2009 compared to 2006-2007, being treated for 6-12 months or being treated for ≥ 12 months with CD4 count gain ≥ 50 cells/ μ L before LTFU compared to being treated < 6 months, or being followed in Bamako (out-patient clinics or hospitals).

Keywords: HIV, epidemiology, antiretroviral therapy, Mali, loss to follow-up, re-engagement in care, risk factors, region of care, expertise level of care centre and distance from home to the care centre.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

▪ Dans le cadre de la thèse

Publications

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, Abgrall S. Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on their first antiretroviral therapy regimen in Mali. HIV Medicine 2019; 20(1):47-53.

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, Abgrall S. Re-engagement in care of people living with HIV lost to follow-up after initiation of antiretroviral therapy in Mali: who returns to care? Plos One 2020; 15(9):e0238687.

Communication affichée

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, Abgrall S. Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on first ART regimen in Mali. 22nd International AIDS conference, Amsterdam, the Netherlands, July 22-27, 2018. Poster THPEC232.

▪ En dehors de la thèse

Articles originaux publiés

Baldé A, Lang S, Wagner A, Ferrières J, Montaye M, Tattevin P, Cotte L, Aslangul E, Bidegain F, Chéret A, Mary-Krause M, Meynard JL, Molina JM, Partisani M, Roger PM, Boccara F, Costagliola D. Trends in the risk of myocardial infarction among HIV-1-infected individuals relative to the general population in France: Impact of gender and immune status. PLoS One 2019; 14(1):e0210253.

Fofana DB, Soulié C, Baldé A, Lambert-Niclot S, Sylla M, Ait-Arkoub Z, Diallo F, Sangaré B, Cissé M, Maiga IA, Fourati S, Koita O, Calvez V, Marcelin AG, Maiga AI. High level of HIV-1 resistance in patients failing long-term first-line antiretroviral therapy in Mali. J Antimicrob Chemother 2014; 69:2531-2535.

Communications orales

Baldé A, Lang S, Wagner A, Ferrières J, Montaye M, Tattevin P, Cotte L, Aslangul E, Bidegain F, Chéret A, Mary-Krause M, Meynard JL, Molina JM, Partisani M, Roger PM, Boccara F, Costagliola D. Évolution au cours du temps du risque d'infarctus du myocarde chez les personnes infectées par le VIH-1 en France entre 2000-2009 et comparaison avec la population générale : résultats de

la cohorte FHDH-ANRS CO4. 8^e Conférence Internationale Francophone sur le VIH/Sida et les hépatites, Bruxelles, Belgique, 20-23 Avril 2016.

Baldé A, Fofana DB, Sylla M, Maiga IA, Cissé M, Sangaré I, Diallo F, Daou F, Traore B, Minta DK, Traore HA, Maiga MY, Koita O, Katlama C, Calvez V, Marcelin AG, Murphy R, Maiga AI. Echec virologique des traitements ARV après un an de suivi au Mali. 7^e Conférence Francophone sur le VIH/Sida et les Hépatites, Montpellier, France, 27-30 Avril 2014.

Baldé A, Fofana DB, Sylla M, Maiga IA, Cissé M, Sangaré I, Diallo F, Daou F, Traore B, Minta DK, Traore HA, Maiga MY, Koita O, Katlama C, Calvez V, Marcelin AG, Murphy R, Maiga AI. Prévalence de la résistance chez les patients infectés par le VIH-1 et en échec de leur traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne après 36 mois de suivi au Mali. 7^e Conférence Francophone sur le VIH/Sida et les Hépatites, Montpellier, France, 27-30 Avril 2014.

Communications affichées

Baldé A, Cissé M, Savadogo M, Agher R, Diarra Z, Traoré D, Kéïta N, Fofana DB, Tubiana R, Errafyqy M, Katlama C, Kéïta Dembélé B. Implémentation du dossier médical informatisé Nadis[®] au CESAC de Bamako : une expérience pilote. 9^e Conférence Francophone sur le VIH/Sida et les Hépatites, Bordeaux, France, 4-7 Avril 2018. Poster PV98.

Baldé A, Lang S, Wagner A, Ferrières J, Montaye M, Tattevin P, Cotte L, Aslangul E, Bidegain F, Chéret A, Mary-Krause M, Meynard JL, Molina JM, Partisani M, Roger PM, Boccarda F, Costagliola D. Trends in myocardial infarction among HIV-1-infected individuals in France between 2000 and 2009 compared to the general population: results from FHDH-ANRS CO4. 15th European AIDS conference, Barcelona, Spain, October 21-24, 2015. Poster PE15/46.

Maiga AI, Sylla M, Fofana DB, Baldé A, Koné N, Lambert-Niclot S, Traore B, Daou F, Katlama C, Calvez V, Murphy R, Marcelin AG. Evaluation du Réservoir Viral dans une Cohorte d'enfant VIH+ sous Traitement Antirétroviral au Mali. 7^e Conférence Francophone sur le VIH/Sida et les Hépatites, Montpellier, France, 27-30 Avril 2014. Poster DPo3.4.

Maiga AI, Daou F, Baldé A, Fofana DB, Traore B, Maiga MY, Maiga IA, Cissé M, Traore HA, Diallo F, Taiwo B, Katlama C, Murphy R, Calvez V, Marcelin AG. Prevalence of Rilpivirine and Etravirine Resistance Mutations in HIV-1 non-B Subtypes Infected Patients Failing to Non-Nucleoside Transcriptase Inhibitor-Based Therapies in Mali. 7th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, June 30 – July 03, 2013. Poster PEA2545.

GLOSSAIRE

ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites)

ANTIM : Agence Nationale de Télémedecine et d'Informatique Médicale

ARCAD-SIDA : Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH/SIDA

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

ART-LINC : Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries, ensemble de cohortes d'Asie, d'Amérique du Sud et d'Afrique permettant d'étudier et de comparer la mortalité, le mode de prise en charge et de suivi des personnes infectées par le VIH-1 traitées entre pays à ressources limitées et pays industrialisés.

ARV : Antirétroviral (aux)

BAD : Banque Africaine de Développement

CD4 : Lymphocyte T CD4⁺

CD8 : Lymphocyte T CD8⁺

Cells/ μ L : cellules par microlitre

CERKES : CEntre de Recherche KEnédougou Solidarité sur le VIH/SIDA

CESAC : Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils sur le VIH/SIDA

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNAM : Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

CNOS : Centre National D'Odonto-Stomatologie

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

COHERE : Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe, ensemble de cohortes Européennes de PVVIH permettant de réaliser de grandes études longitudinales

Copies/mL : Copies par millilitre

CREDOS : Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation pour la Survie de l'enfant

CRLD : Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose

CSCoM : Centre de Santé Communautaire
CSLS : Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/SIDA
CSRef : Centre de Santé de Référence
CV : Charge Virale
DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament
DRS : Direction Régionale de la Santé
EDSM : Enquête Démographique et de Santé au Mali
EPH : Etablissement Public Hospitalier
EPST : Etablissement Public Scientifique et Technologique
ESOPE : Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes Esther
ESTHER : Ensemble pour une Solidarité THérapeutique En Réseau
ETP : Education Thérapeutique
FCS : Fully Conditional Specification, spécification entièrement conditionnelle
FM : Fonds Mondial
G/dL : Gramme par décilitre
HCNLS : Haut Conseil National de Lutte contre le VIH/SIDA
HPTN 052 : HIV Prevention Trials Network, essai clinique randomisé contrôlé conçu pour déterminer l'effet du traitement antirétroviral sur la transmission du VIH-1 chez les couples hétérosexuels sérodiscordants.
IAS : International AIDS Society
IC : Intervalle de Confiance
IeDEA : International epidemiological Database to Evaluate AIDS, consortium de recherche international sur le VIH/SIDA regroupant les données de cohortes d'Asie, du Pacifique, d'Afrique et d'Amérique.
IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux AntiRétroviraux
IMC : Indice de Masse Corporelle
INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (La science pour la santé)

INSTAT : Institut National de la STATistique

INTI : Inhibiteur Nucléoti(si)dique de la Transcriptase Inverse

IO : Infection opportuniste

IOTA : Institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique

IP : inhibiteurs de Protéase

IQR : InterQuartile Range, étendue interquartile

ISBS : Integrated STI and Behavioral Surveillance, surveillance intégrée des infections sexuellement transmissibles et des comportements à risque

IST : Infection Sexuellement Transmissible

Kg/m² : Kilogramme par mètre carré

Km : Kilomètre

Log₁₀ : Logarithme décimal ou de base 10

LTFU : lost to follow-up, perdu de vue

MAR : Missing At Random, manquante au hasard

MCAR : Missing Completely At Random, manquante complètement au hasard

MICE : Multiple Imputation by Chained Equations, imputation multiple par équations chaînées

Mm³ : Millimètre cube

MNAR : Missing Non At Random, non manquante au hasard

MS : Ministère de la Santé

MVNI : Multivariate Normal Imputation, imputation normale multivariée

NRTI : Nucleoti(si)de Reverse Transcriptase Inhibitors, inhibiteur nucléoti(si)dique de la transcriptase inverse

ONG : Organisation Non-Gouvernementale

ONUSIDA : Programme commun de l'Organisation des Nations Unies sur le VIH/SIDA

OPS : OPérateur de Saisie

PDV : Perdu de vue

PMA : Paquet Minimum d'Activités

PNLS : Programme National de Lutte contre le VIH/SIDA

PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement

POC : Point of Care, appareil de biologie simplifié et délocalisé à proximité directe du patient

PrEP : Pre-Exposure Prophylaxie, prophylaxie de préexposition

PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

REALITY : The Reduction of EARly MortaLITY, essai clinique randomisé contrôlé conçu pour évaluer les bénéfices d'une prophylaxie renforcée contre des pathologies opportunistes bactériennes et parasitaires dans la réduction de la mortalité chez les PVVIH accédant aux soins tardivement (CD4 < 100 cells/L).

SEREF0 : Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/SIDA et la tuberculose

SHR : Subdistribution Hazards Ratio, rapport de risque instantané de sous-distribution

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquis

SMART : The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy, essai clinique randomisé contrôlé conçu pour déterminer la survenue de pathologies opportunistes et de décès suivant une interruption épisodique du traitement antirétroviral en fonction du taux de CD4

SOLTHIS : Solidarité Thérapeutique et Initiatives pour la Santé

START : Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment, essai clinique randomisé contrôlé conçu pour définir le moment optimal d'initiation du traitement antirétroviral chez les personnes infectées par le VIH-1

TARV : Traitement AntiRétroViral

TB : Tuberculose

TEMPRANO : A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa, essai contrôlé randomisé mené en Côte d'Ivoire pour définir le moment optimal d'initiation du traitement antirétroviral chez les personnes infectées par le VIH-1 et pour déterminer les bénéfices de la prophylaxie à l'isoniazide

UMR_S : Unité Mixte de Recherche en Santé

UNAIDS : The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA)

UNGASS : United Nations Special Session of the General Assembly, Session extraordinaire de l'assemblée générale des Nations Unies

UPMC : Université Pierre et Marie-Curie, actuelle Sorbonne Université

USAC : Unités de Soins, d'Animations et de Conseils sur le VIH/SIDA

USAID : United States Agency for International Development, agence des Etats-Unis pour le développement international

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

VL : Viral Load, charge virale

WHO : World Health Organization, Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

INTRODUCTION

La perte de vue est l'un des obstacles majeurs pour le contrôle de l'épidémie à VIH. En effet, la communauté internationale s'est engagée à contrôler l'épidémie de VIH/SIDA d'ici à 2030. L'atteinte de cet objectif repose sur la capacité des programmes de lutte contre le VIH à rendre accessible le traitement antirétroviral (TARV) à toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et à maintenir ces personnes sous TARV avec une charge virale (CV) contrôlée le plus longtemps possible. A partir de 1996, l'introduction de la trithérapie à base d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (**Palella NEJM 1998**) puis la mise à disposition de traitements antirétroviraux de plus en plus efficaces et bien tolérés a permis de proposer aux PVVIH des traitements prolongés et sans interruption. Cela a été bénéfique dans le contrôle et la prévention de l'infection par le VIH à l'échelle de la population grâce à l'obtention et au maintien d'une charge virale indétectable.

En effet, cette suppression virologique durable sous TARV permet de restaurer le système immunitaire, de prévenir la survenue des événements cliniques, SIDA ou non SIDA, et du décès ainsi que de prévenir l'émergence de la résistance aux antirétroviraux (ARV) (**Egger Lancet 2002, Ramadhani CID 2007, Boule AIDS 2010, Guihot AIDS 2010, Thompson JAMA 2012, Farahani Lancet Global Health 2014**). Le traitement antirétroviral est efficace dans la prévention de la transmission de l'infection par le VIH, materno-infantile ou sexuelle (**Quinn NEJM 2000, Donnell Lancet 2010, Montaner Lancet 2010, Cohen NEJM 2011, 2016, Fowler NEJM 2016, Selph JAMA 2019**). Cette efficacité est obtenue par le biais d'une CV indétectable et a été démontrée aussi bien dans les couples sérodiscordants hétérosexuels que dans les couples homosexuels (**Cohen NEJM 2011, Cohen NEJM 2016, Rodger JAMA 2016, Rodger Lancet 2019**). En pratique clinique habituelle, on estime qu'avoir une CV indétectable signifie avoir une infection non-transmissible, c'est-à-dire « U=U, Undetectable=Untransmissible » (**Cohen NEJM 2016, Rodger Lancet 2019**). En plus, l'initiation précoce du TARV avec le contrôle rapide de la charge virale est associée à une meilleure préservation du système immunitaire, c'est-à-dire au maintien ou à la restauration d'un nombre de CD4 > 500 cellules/ μ L et d'un rapport CD4/CD8 > 1 (**Cellerai Plos one 2011, Hocquelloux JAC 2013**). Elle permet ainsi une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée sur le plan cardio-

vasculaire, métabolique, osseux et neurologique ont été associées de façon indépendante à la mortalité (**Sandler JID 2011**). Des essais cliniques (TEMPRANO et START) ont démontré ces avantages. Ainsi, l'initiation précoce du TARV après le diagnostic du VIH (quel que soit le stade clinique), même avec un nombre de CD4 supérieur à 500 cellules/ μ L, permet de procurer de solides avantages cliniques à l'individu avec un contrôle rapide de la charge virale (**Insight START study group NEJM 2015, TEMPRANO Study Group NEJM 2015**).

Ainsi en 2015, compte tenu des avantages avérés du TARV précoce, pour accélérer le contrôle de l'épidémie de VIH/SIDA, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé le traitement universel c'est-à-dire que le TARV soit offert à toutes les personnes diagnostiquées séropositives indépendamment de leur nombre de CD4 et de leur stade clinique (**WHO Guidelines 2015**). Le Programme des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) a également proposé les objectifs 90-90-90 (soit, que 90% des personnes séropositives connaissent leur statut, que 90 % des personnes qui connaissent leur séropositivité reçoivent durablement un traitement antirétroviral efficace, et que 90 % de celles qui suivent un traitement antirétroviral aient une suppression durable de leur charge virale) pour une intensification de l'accès au TARV d'ici 2020 et un contrôle de l'épidémie de l'infection par le VIH d'ici 2030 avec l'atteinte des objectifs 95-95-95 (**UNAIDS 90-90-90 2014, UNAIDS Accélérer la riposte 2014**).

En Afrique sub-Saharienne, l'accès au traitement antirétroviral se généralise et s'améliore depuis plusieurs années (**WHO Geneva 2013**). La mise en œuvre de la politique de dépistage et de traitement universel de l'ONUSIDA a permis d'améliorer la couverture du traitement antirétroviral dans la population. Le succès d'une telle stratégie de dépistage et de traitement dépend implicitement de l'établissement rapide après le diagnostic d'un lien avec les soins médicaux et d'une rétention durable dans le soin. Ainsi, elle doit s'accompagner d'innovations dans les stratégies de prise en charge pour renforcer l'accès et l'engagement dans le soin (**Iwuji Lancet HIV 2018**). Certes, des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années en matière d'accès au traitement, mais la performance des programmes reste insuffisante en ce qui concerne l'accès et surtout l'engagement dans le soin en Afrique sub-Saharienne, en particulier en Afrique occidentale. En 2007, une revue systématique de la littérature des programmes d'accès aux TARV en Afrique sub-Saharienne rapporte des taux moyens d'attrition (perdus de vue

et décès) de 25,0% et 38,4% à 12 et 24 mois après l'initiation des TARV respectivement, la perte de vue (PDV) représentant 56% de l'attrition (**Rosen Plos Med 2007**). Une autre revue systématique réalisée sur les publications entre 2008-2013 (**Fox, JAIDS 2015**) a observé dans la même région des taux moyens d'attrition de 24,0%, 31,0%, 33,0% et 39,0% à 12, 24, 36 et 60 mois de traitement antirétroviral respectivement. La perte de vue représentait 57% de l'attrition (**Fox JAIDS 2015**). Bien que le nombre de décès ait baissé au fil du temps (**Bouille Plos Med 2014, Auld JAIDS 2016**), il a été observé dans certaines études une augmentation du nombre de perdus de vue sur les périodes plus récentes (**Kranzer JIAS 2012, NGLazi JAIDS 2011**) avec l'augmentation en taille des programmes d'accès au traitement antirétroviral (**Cornell AIDS 2010, Grimsrud JAIDS 2014 (a)**). L'arrêt du TARV pour cause de perte de vue constitue un obstacle pour l'atteinte des 2^e et 3^e objectifs 90-90-90 de l'ONUSIDA c'est-à-dire pour l'accès au traitement durablement et pour le succès virologique (**Braitstein Lancet 2006, Calmy AIDS 2006, Fox TMIH 2010 (a)**). Par ailleurs les PVVIH qui ont quitté les soins et ont une charge virale incontrôlée sont un des moteurs de l'épidémie, pouvant expliquer jusqu'à 61,3% des cas de transmission du VIH dans une étude Nord-Américaine (**Skarbinski JAMA Int Med 2015**). L'accès continu au traitement antirétroviral par le biais d'un accès au soin pérenne, d'un suivi régulier et d'une délivrance répétée du TARV, de la recherche des personnes PDV pour leur retour dans le soin, constituent une priorité absolue pour tirer pleinement profit de l'efficacité des traitements antirétroviraux mais aussi pour l'atteinte des objectifs 90-90-90 de l'ONUSIDA afin de contrôler à terme l'épidémie de VIH (**Thompson Ann Int Med 2012, Grimes J AIDS Clin Res 2016**).

Au Mali, un pays à ressources limitées d'Afrique sub-Saharienne de 18 millions d'habitants avec une prévalence de l'infection par le VIH de 1,1% (**EDSM-V 2013**), de plus en plus de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont accès au traitement antirétroviral (TARV). En effet, la prise en charge de l'infection par le VIH a débuté en 1998. Depuis 2001 les autorités maliennes avec l'appui de leurs partenaires techniques et financiers se sont attelées à l'élargissement de l'accès au TARV à travers l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV) et par la suite l'instauration de la gratuité des antirétroviraux et des soins pour toute personne vivant avec le VIH en 2004. Il ressort du rapport 2015 de la Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH et le SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS), que 56 827 PVVIH ont bénéficiés du TARV depuis 2001 (**Politique et Protocole**

VIH Mali 2016). En 2005, le programme national de prise en charge a bénéficié d'un système de dossier médical électronique afin de suivre les soins et l'efficacité des ARV chez les PVVIH, qui a d'abord été implanté sur les sites les plus importants puis étendu progressivement à d'autres sites. En 2006, Les premières recommandations nationales de prise en charge antirétrovirale ont vu le jour (**Politique et Protocole VIH Mali 2006**) et ont évolué conformément aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Au début, les critères d'initiation du TARV et de suivi étaient basés sur le stade clinique et immunologique (**Politique et Protocole VIH Mali 2006**) et ont évolué avec la disponibilité de la charge virale dans un seul laboratoire privé de Bamako (la capitale du Mali) en 2008 initialement puis avec l'acquisition et l'installation progressive à partir de 2011 d'une dizaine d'appareils de charge virale à travers le pays (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**). Le nombre de personnes traitées et suivies régulièrement est en constante augmentation, il est passé de 11 508 fin 2006 (**Rapport UNGASS VIH Mali 2008**) à 47 055 fin 2018 (**Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018**). A notre connaissance, aucune étude scientifique n'a évalué la prise en charge de l'infection par le VIH au Mali en terme de succès thérapeutique au sens d'accès au traitement antirétroviral et de qualité de suivi. Avec l'élargissement de l'accès au TARV par le programme national malien, l'implémentation du dossier médical électronique, l'accès progressif au suivi biologique, nous nous sommes donc intéressés à l'attrition (perdus de vue et décès) et au réengagement dans le soin chez les PVVIH mises sous TARV et suivies au Mali. Notamment, nous voulions étudier les déterminants socio-contextuels de la perte de vue et du réengagement dans le soin après l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.

Le manuscrit de cette thèse commence par une revue de la bibliographie sur le VIH dans le monde et au Mali, l'accès au traitement antirétroviral, le succès thérapeutique, la perte de vue et le réengagement dans le soin. Le chapitre 2 est consacré à la description de la population d'étude et de la méthodologie employée. Les résultats sont présentés sous forme d'articles dans les chapitres 3 et 4 pour répondre aux objectifs suivants :

- Estimer les incidences cumulées d'être perdu de vue, transféré ou décédé à 1, 3 et 5 ans après initiation du traitement antirétroviral,

- Identifier les facteurs de risque d'être perdu de vue, transféré ou décédé avec un focus sur la région de soins (la capitale ou autres régions), le niveau d'expertise de soins (hôpitaux ou cliniques ambulatoires) et la distance du domicile à leur centre de soins,
- Estimer les incidences cumulées d'un réengagement ultérieur dans le soin après perte de vue et identifier les facteurs qui y sont associés avec toujours un focus sur la région, le niveau d'expertise de soins et la distance du domicile à leur centre de soins.

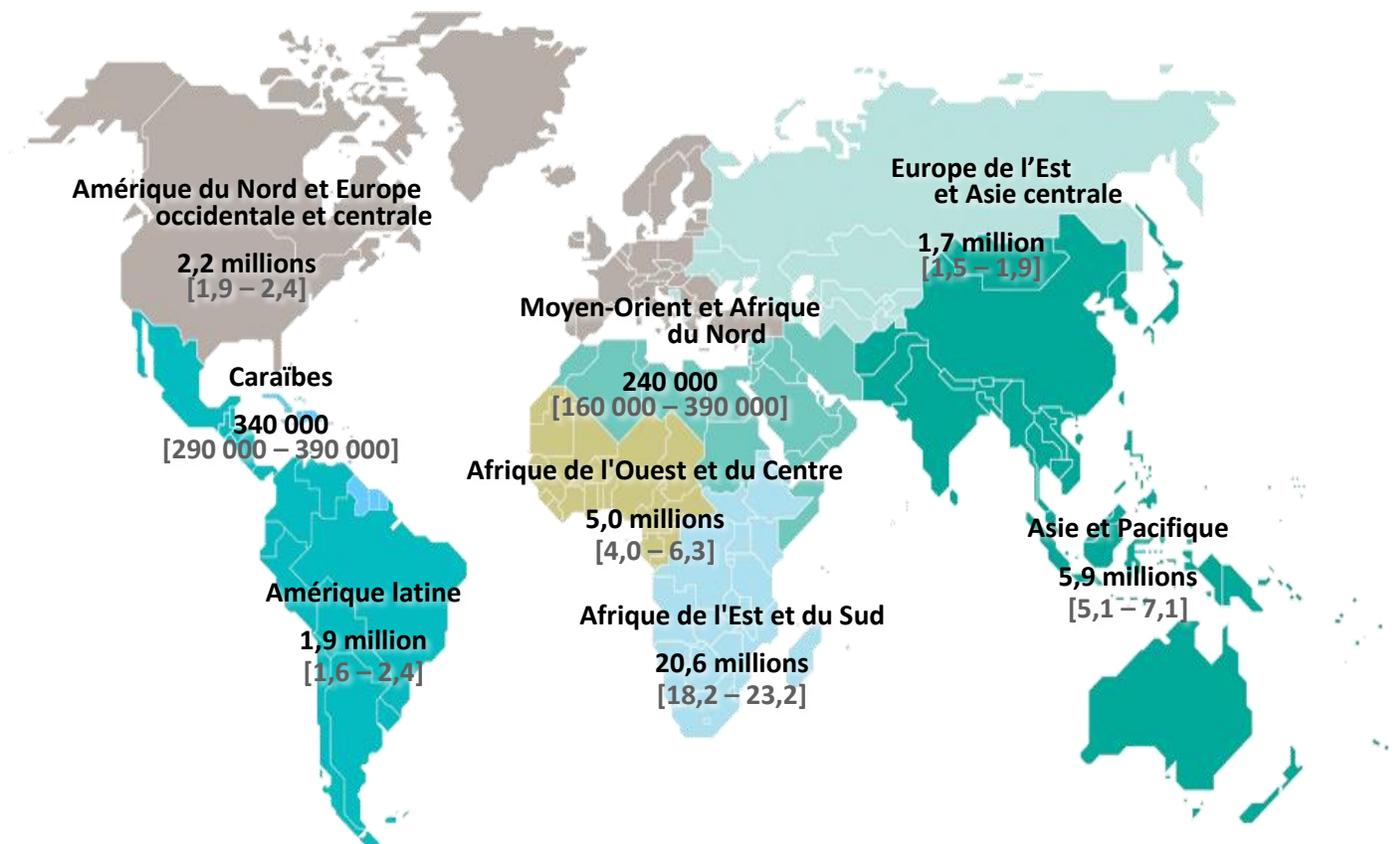
La discussion des résultats et une conclusion générale sont présentées avec des perspectives de recherche dans le dernier chapitre.

CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE DU VIH, ACCES ET SUCCES DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, PERTE DE VUE ET REENGAGEMENT DANS LE SOIN

1. Epidémie du VIH

1.1. Dans le monde

Selon les estimations de l'ONUSIDA pour l'année 2018, 37,9 millions [IC à 95%, 32,7 - 44,0] de personnes vivaient avec le VIH dans le monde (36,2 millions d'adultes de 15 ans et plus, et 1,7 million d'enfants). L'Afrique subsaharienne est de loin la région la plus touchée, avec 25,6 millions de personnes vivant avec le VIH, suivie de l'Asie et du Pacifique (5,9 millions), de l'Amérique du Nord et de l'Europe occidentale et centrale (2,2 millions). En revanche la région Moyen Orient et Afrique du Nord reste la moins touchée par l'épidémie avec un total de 240 000 personnes vivant avec le VIH (Figure 1) (**UNAIDS 2019(a)**). Les nouvelles infections à VIH ont été réduites de 40 % depuis le pic de 1997. En 2018, 1,7 million [IC à 95%, 1,4 - 2,3] de personnes étaient nouvellement dépistées positives au VIH, contre 2,9 millions [IC à 95%, 2,3 millions - 3,8 millions] en 1997. Les décès liés au SIDA ont été réduits de plus de 55 % depuis le pic de 2004. En 2018, 770 000 [IC à 95%, 570 000 - 1,1 million] personnes sont décédées de maladies liées au SIDA dans le monde, contre 1,7 million [IC à 95%, 1,3 - 2,4] en 2004 et 1,2 million [IC à 95%, 860 000 - 1,6 million] en 2010 (Figure 2).



Total : 37,9 millions [32,7 – 44,0]

Figure 1 : Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH dans le monde en 2018 (UNAIDS 2019 (b))

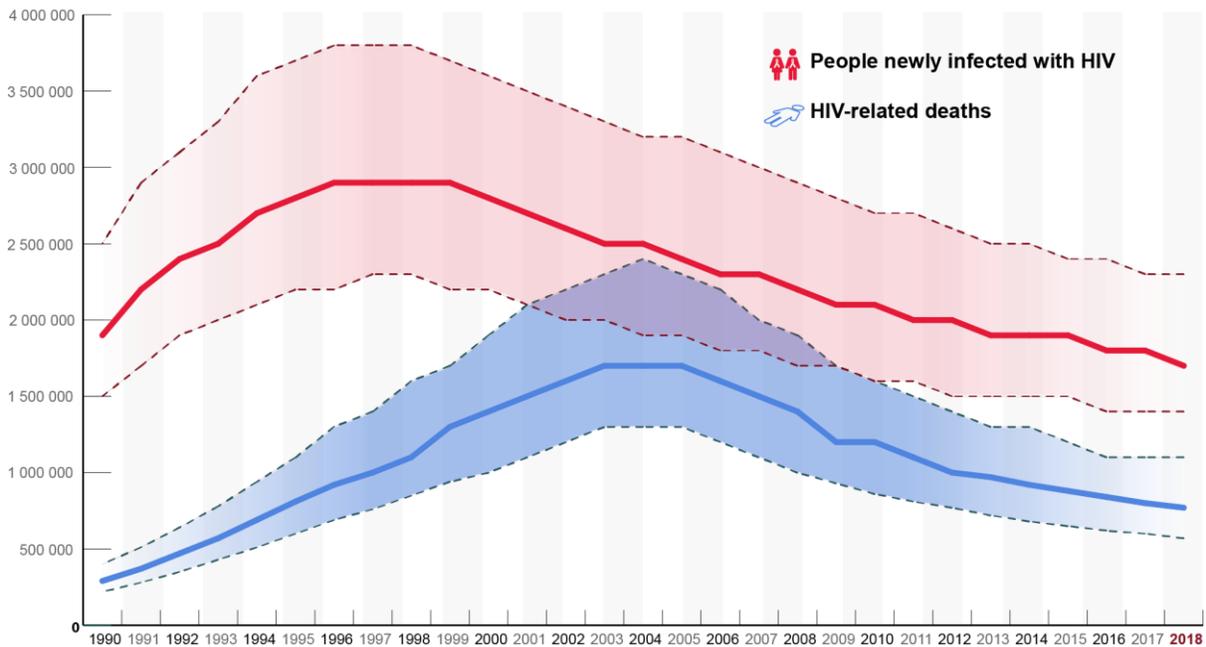


Figure 2 : Evolution au cours du temps de l’incidence de l’infection par le VIH et de la mortalité liée au SIDA, estimations ONUSIDA/OMS (**UNAIDS/WHO, WHO HIV update, July 2019**)

En Afrique sub-Saharienne, l’Est et le Sud concentrent plus de 80% de l’épidémie soit un total de 20,6 millions de personnes vivant avec le VIH avec 800 000 personnes nouvellement dépistées positives au VIH et 310 000 décès liés au SIDA en 2018. L’Ouest et le Centre totalisent quant à eux 5,0 millions de personnes vivant avec le VIH, 280 000 personnes nouvellement dépistées positives au VIH et 160 000 décès liés au SIDA en 2018 (Tableau 1) (**UNAIDS 2019 (a)**). En Afrique subsaharienne, les femmes restent les plus touchées par l’infection par le VIH. Trois personnes nouvellement dépistées positives sur quatre sont des filles âgées de 15 à 19 ans et les jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans sont deux fois plus susceptibles de vivre avec le VIH que les hommes.

Tableau 1 : Données régionales pour le VIH en 2018 (UNAIDS 2019 (a))

Région	Personnes vivant avec le VIH en 2018	Nouvelles infections à VIH 2018			Décès liés au sida en 2018	Personnes accédant au traitement en 2018
		Total	Âgées de 15 ans et plus	Âgées de 0 à 14 ans		
Afrique de l'Est et du Sud	20.6 millions [18.2 millions–23.2 millions]	800 000 [620 000–1.0 million]	710 000 [550 000–940 000]	84 000 [57 000–140 000]	310 000 [230 000–400 000]	13.8 millions [12.1 millions–14.3 millions]
Asie et Pacifique	5.9 millions [5.1 millions–7.1 millions]	310 000 [270 000–380 000]	300 000 [260 000–360 000]	12 000 [9800–18 000]	200 000 [160 000–290 000]	3.2 millions [2.8 millions–3.3 millions]
Afrique de l'Ouest et du Centre	5.0 millions [4.0 millions–6.3 millions]	280 000 [180 000–420 000]	220 000 [140 000–340 000]	58 000 [36 000–87 000]	160 000 [110 000–230 000]	2.6 millions [2.2 millions–2.7 millions]
Amérique latine	1.9 millions [1.6 millions–2.4 millions]	100 000 [79 000–130 000]	100 000 [77 000–130 000]	3100 [2100–4600]	35 000 [25 000–46 000]	1.2 millions [1.1 millions–1.3 millions]
Caraïbes	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	15 000 [10 000–22 000]	1100 [660–1500]	6700 [5100–9100]	187 000 [164 000–194 000]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	240 000 [160 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	18 000 [7700–37 000]	1500 [710–2 800]	8400 [4800–14 000]	78 800 [69 400–82 000]
Europe de l'Est et Asie centrale	1.7 millions [1.5 millions–1.9 millions]	150 000 [140 000–160 000]	150 000 [130 000–160 000]	—*	38 000 [28 000–48 000]	648 000 [571 000–674 000]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2.2 millions [1.9 millions–2.4 millions]	68 000 [58 000–77 000]	68 000 [58 000–77 000]	—*	13 000 [9400–16 000]	1.7 millions [1.5 millions–1.8 millions]
Totaux globaux	37.9 millions [32.7 millions–44.0 millions]	1.7 millions [1.4 millions–2.3 millions]	1.6 millions [1.2 millions–2.1 millions]	160 000 [110 000–260 000]	770 000 [570 000–1.1 millions]	23.3 millions [20.5 millions–24.3 millions]

* Aucune estimation n'a été publiée concernant les enfants et ce, en raison du faible nombre de cas.

1.2. Au Mali

D'une superficie de 1,24 million de km² pour une population de 18,54 millions d'habitants, le Mali est un pays à ressources limitées d'Afrique de l'Ouest sans accès à la mer partageant des frontières avec la Mauritanie et l'Algérie au nord, le Niger à l'est, le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire au sud, la Guinée au sud-ouest et le Sénégal à l'ouest (Figure 3). C'est l'un des pays les plus pauvres au Monde avec près de la moitié (49,7%) de la population vivant avec 1,90 \$ US soit 1 100 FCFA par jour (**World Bank Dev Indicators 2018**). Il est divisé en 8 régions administratives et économiques (Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Tombouctou, Gao et Kidal) plus le district de Bamako, capitale du pays (Figure 3). Le tableau 2 donne la superficie et la population des 8 régions et du district de Bamako en 2017. Les régions sont divisées en préfectures ou cercles. Les cercles sont subdivisés en arrondissements (ou sous-préfectures), eux-mêmes subdivisés en communes ; le village ou hameau est le dernier niveau du découpage administratif. Le district de Bamako est subdivisé quant à lui en 6 communes. Le Mali compte 49 préfectures, 289 sous-préfectures, 703 communes dont 30 urbaines et 673 rurales (**INSTAT Mali**, <http://www.instat.gov.ml>, 3 Avril 2019).

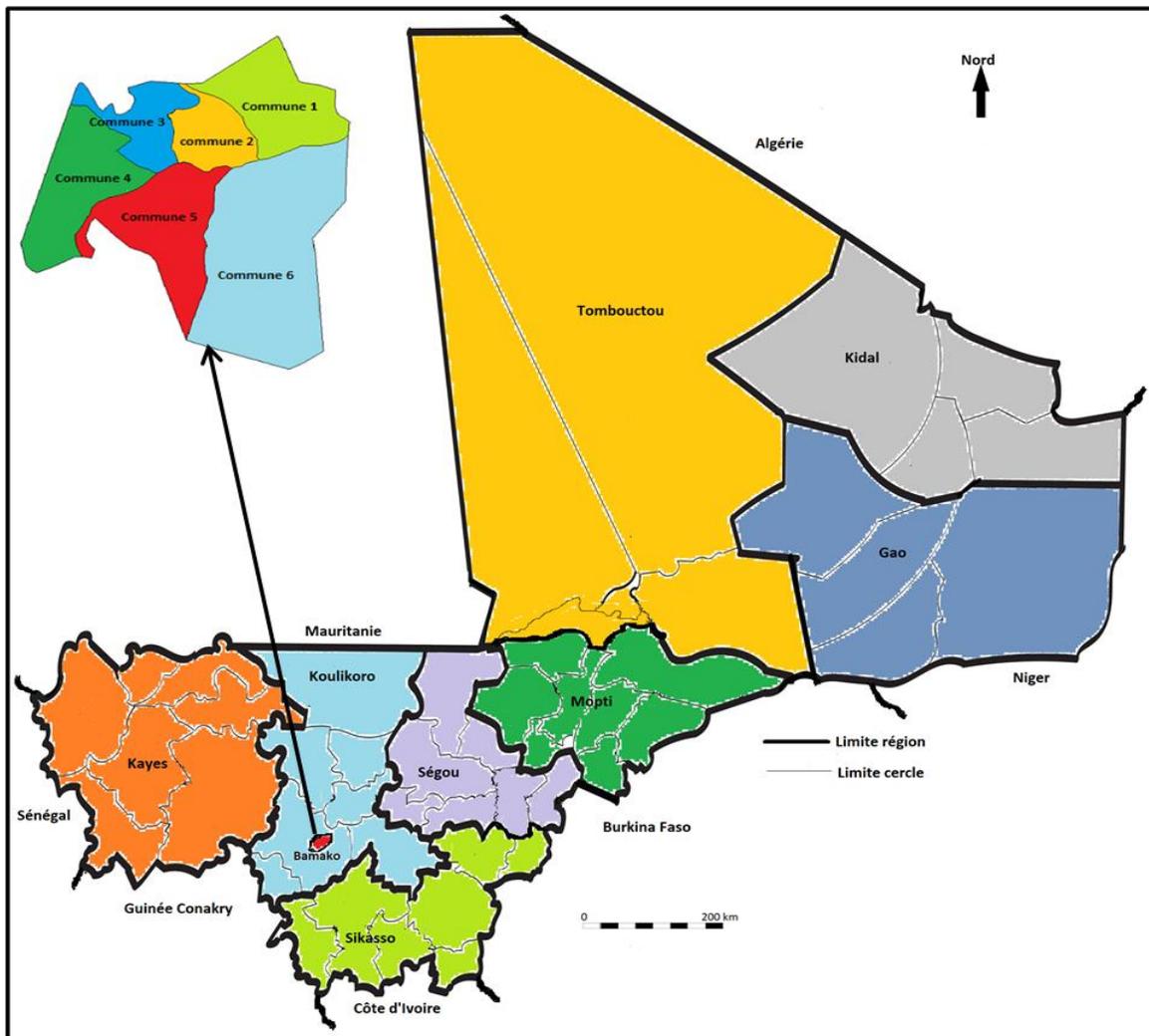


Figure 3 : Découpage administratif du Mali : la capitale Bamako (6 communes) et 8 régions

Tableau 2 : Population et superficie par région du Mali en 2017 (Banque mondiale, estimations 2017, <https://donnees.banquemondiale.org/pays/mali>)

Région	Population	Superficie
Bamako (District)	2 486 388 habitants	252 km ² *
Kayes	2 516 742 habitants	120 760 km ²
Koulikoro	3 057 672 habitants	90 120 km ²
Sikasso	3 336 752 habitants	71 790 km ²
Ségou	2 951 935 habitants	64 947 km ²
Mopti	2 570 513 habitants	79 017 km ²
Tombouctou	851 859 habitants	497 926 km ²
Gao	684 605 habitants	170 572 km ²
Kidal	85 514 habitants	151 430 km ²
Total	18 541 980 habitants	1 246 562 km²

*Cette superficie (Bamako) est incluse dans celle de la région de Koulikoro.

Au Mali, le premier cas de SIDA a été identifié en 1985 au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré à Bamako (**Affres Presse Med 1986**). La prévalence de l'infection par le VIH au Mali est estimée par les Enquêtes Démographiques et de Santé au Mali (EDSM). Les EDS passent par l'administration de quatre questionnaires auprès des ménages tirés au sort de façon à fournir une représentation adéquate de la démographie dans les milieux urbains et ruraux des différentes régions du Mali. Les questionnaires portant sur les femmes de 15-49 ans, les hommes de 15-59 ans et les enfants de 6-59 mois des ménages, permettent d'enregistrer les membres du ménage (nombre, âge, sexe et niveau d'instruction), l'état de santé (mesures anthropométriques, tests d'anémie et de paludisme chez les enfants, comportements à risques et test de dépistage de l'infection par le VIH chez les adultes).

La première EDS a été réalisée en 1987, la deuxième en 1996, la troisième en 2001, puis la quatrième et la cinquième en 2006 et 2013 respectivement. Le taux de participation a baissé de 94% en 1996 à 90% en 2001 ($p < 0,0001$), première EDSM (EDSM-III) a intégré le test de dépistage de l'infection par le VIH. Le taux de participation était de 95% en 2006 et 2013 (Tableau 3). De l'EDSM-II de 1996 à l'EDSM-V de 2013, le taux de participation était plus élevé chez les femmes que chez les hommes ($p < 0,0001$), en milieu rural qu'en milieu urbain ($p < 0,0001$) (Tableau 3). Le test de dépistage de l'infection par le VIH avec estimation du taux de séroprévalence du VIH au niveau national et régional, intégré dans les 3 dernières enquêtes a été réalisé dans un sous-échantillon de femmes (15-49 ans) et d'hommes (15-59 ans) issus d'un ménage sur trois en 2001 et 2006 et d'un ménage sur deux en 2013. Le taux de participation au test de dépistage du VIH était de 81% (74% urbain vs 84% rural), de 89% (86% urbain vs 91% rural) et de 86% (77% urbain vs 91% rural) respectivement en 2001, 2006 et 2013 (Tableau 4). La participation est moins élevée en milieu urbain qu'en milieu rural. Les taux de refus et d'absence au moment du test sont passés de 11% et 8% respectivement en 2001 à 8% et 4% respectivement en 2013 (Tableau 4). Bien que les taux de participation au test de dépistage soient raisonnables, les taux de refus et d'absence peuvent être sources de biais liés à la non-participation (**Boerma Lancet 2003, Walker AIDS 2003, Garcia-Calleja AIDS 2005, Garcia-Calleja Sex Transm Infect 2006**). En effet, même si les caractéristiques des personnes testées ne sont pas différentes de celles ayant refusé le test ou ayant été absentes, on ignore néanmoins la séroprévalence du VIH chez ces dernières. De ce fait,

les séroprévalences du VIH peuvent être sous-estimées (**Boerma Lancet 2003, Garcia-Calleja AIDS 2005, Garcia-Calleja Sex Transm Infect 2006**).

La séroprévalence nationale était de 1,7 % en 2001 (**EDSM-III, 2001**) (Tableau 4). Cette séroprévalence est passée de 1,3% en 2006 (**EDSM-IV, 2006**) à 1,1% en 2013 (**EDSM-V, 2013**) (Tableau 4). De tout temps, Bamako reste la région la plus touchée (Tableau 4). En 2013, la séroprévalence était de 1,7% à Bamako, 1,3% à Ségou et 1,2% à Koulikoro (**EDSM V 2013**) (Figure 4). Cependant, cette dernière EDSM n'a pas pu être réalisée dans les régions du Nord (Gao, Tombouctou et Kidal) directement touchées par une crise sociopolitique depuis mars 2012 (Figure 4). Les femmes sont plus touchées que les hommes (Tableau 4). En 2006, la séroprévalence était de 1,2% chez les femmes enceintes (554 dépistées) contre 1,4% chez les femmes non enceintes (3 974 dépistées). En 2013, elle est passée à 1,9% chez les femmes enceintes (567 dépistées) contre 1,3% chez les femmes non enceintes (4 239 dépistées). La séroprévalence reste élevée au sein des populations clés, chez les professionnelles du sexe (24,3 % ; Enquête ISBS (Integrated STI and Behavioral Surveillance 2009), les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (13,7% ; Enquête Terya 2015), les utilisateurs de drogues injectables (5,2% ; Enquête bio-comportementale 2015) (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**).

Tableau 3 : Taux de participation des femmes (15-49 ans) et des hommes (15-59 ans), et selon le milieu de vie, urbain ou rural, aux différentes enquêtes démographiques et de santé au Mali

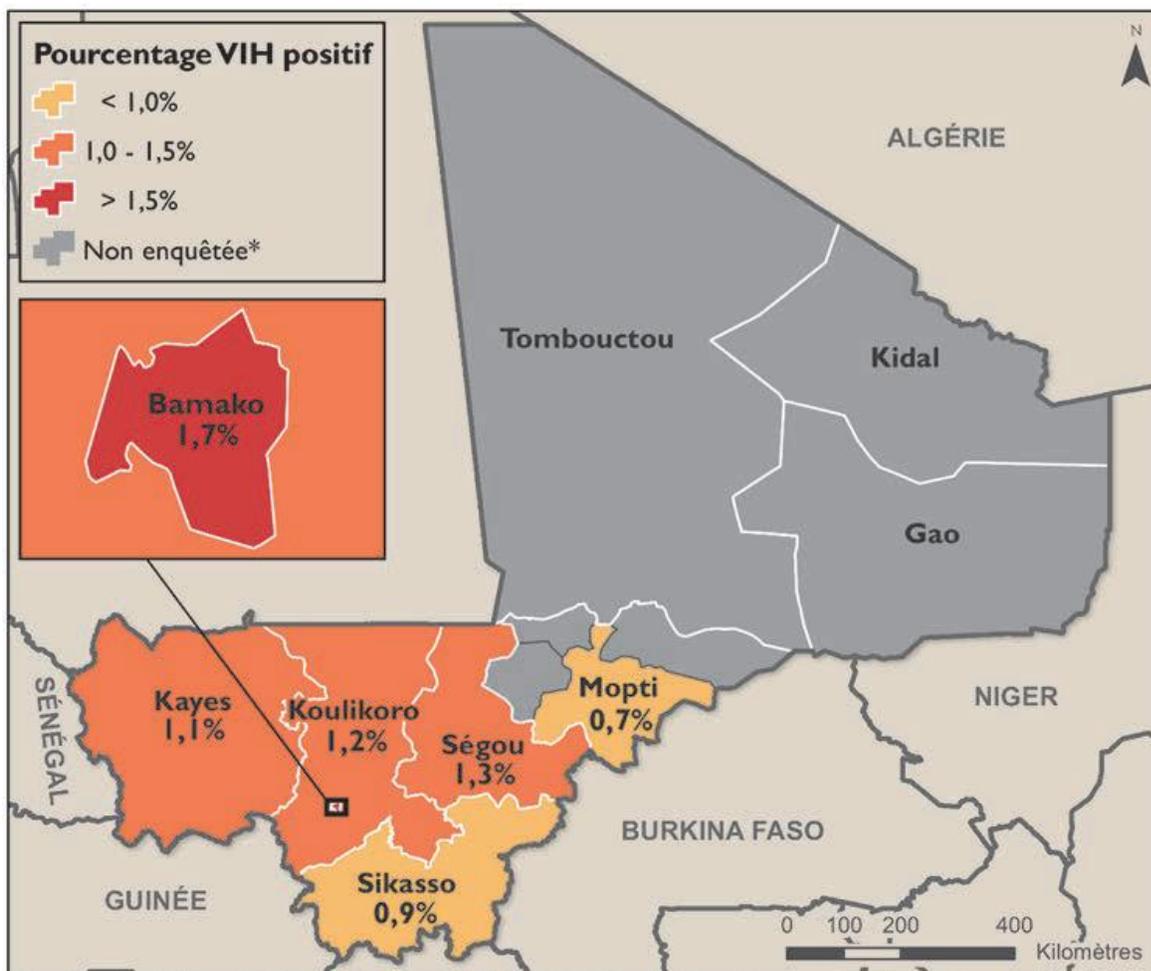
	EDSM-I 1987	EDSM-II 1996	EDSM-III 2001*	EDSM-IV 2006*	EDSM-V 2013*
Femmes, % (Effectif)	98,6 (3201/3246)	96,1 (9704/10096)	94,9 (12849/13543)	96,6 (14583/15102)	95,9 (10424/10875)
Hommes, % (Effectif)	97,9 (970/991)	88,0 (2474/2810)	83,8 (3045/4062)	90,6 (4207/4643)	93,2 (4399/4720)
Total, % (Effectif)	98,4 (4171/4237)	94,4 (12178/12906)	90,3 (15894/17605)	95,2 (18790/19745)	95,1 (14823/15595)
Urbain, % (Effectif)	98,1 (1911/1948)	92,8 (4399/4741)	87,9 (4470/5083)	93,6 (6685/7134)	92,5 (4594/4965)
Rural, % (Effectif)	98,6 (2258/2289)	95,3 (7779/8165)	94,1 (11784/12522)	96,0 (12105/12611)	96,2 (10229/10630)

*En Gras : Les EDSM ayant intégré le test de dépistage de l'infection par le VIH.

Tableau 4 : Séroprévalence de l'infection par le VIH par sexe et par région selon les enquêtes démographiques et de Santé du Mali (EDSM)

Régions	EDSM-III 2001			EDSM-IV 2006			EDSM-V 2013		
	Femmes % (Effectif*)	Hommes % (Effectif*)	Total % (Effectif*)	Femmes % (Effectif*)	Hommes % (Effectif*)	Total % (Effectif*)	Femmes % (Effectif*)	Hommes % (Effectif*)	Total % (Effectif*)
Bamako	2,4 (665)	2,7 (515)	2,5 (1 180)	2,3 (658)	1,9 (656)	1,9 (1 314)	1,7 (621)	1,6 (498)	1,7 (1 119)
Kayes	2,4 (512)	1,3 (368)	1,9 (880)	1,2 (570)	0,0 (433)	0,7 (1 003)	1,3 (617)	0,6 (422)	1,1 (1 039)
Koulikoro	2,3 (650)	1,3 (487)	1,9 (1 137)	1,0 (758)	1,6 (593)	1,2 (1 351)	1,5 (1 019)	0,9 (665)	1,2 (1 684)
Sikasso	1,4 (699)	0,4 (575)	1,0 (1 274)	0,9 (747)	0,2 (576)	0,6 (1 323)	1,2 (1 103)	0,4 (821)	0,9 (1 924)
Ségou	2,5 (599)	1,4 (547)	1,9 (1 146)	1,7 (735)	0,8 (562)	1,3 (1 297)	1,4 (870)	1,1 (707)	1,3 (1 577)
Mopti	1,7 (519)	1,0 (352)	1,4 (871)	1,9 (644)	0,8 (506)	1,4 (1 150)	0,8 (577)	0,4 (391)	0,7 (968)
Tombouctou + Gao + Kidal	0,8 (209)	0,7 (134)	0,7 (343)	-	-	-	-	-	-
Tombouctou	-	-	-	0,3 (220)	0,7 (142)	0,5 (362)	-	-	-
Gao	-	-	-	0,8 (181)	1,4 (135)	1,1 (316)	-	-	-
Kidal	-	-	-	1,1 (15)	0,0 (11)	0,6 (26)	-	-	-
Total	2,0 (3 853)	1,3 (2 978)	1,7 (6 831)	1,4 (4 528)	0,9 (3 614)	1,3 (8 142)	1,3 (4 806)	0,8 (3 504)	1,1 (8 311)
Taux de participation ^a	85,2 (3882/4556)	75,6 (3069/4062)	80,7 (6951/8618)	93,2 (4806/5157)	85,0 (3946/4643)	89,3 (8752/9800)	91,7 (5149/5615)	80,4 (3795/4720)	86,5 (8944/10335)
Taux de refus	9,0 (410/4556)	14,0 (567/4062)	11,3 (977/8618)	4,4 (227/5157)	7,7 (357/4643)	5,9 (584/9800)	5,0 (281/5615)	10,8 (510/4720)	7,6 (791/10335)
Absence au moment du test ^b	5,8 (264/4556)	10,4 (426/4062)	8,0 (690/8618)	0,5 (26/5157)	3,1 (144/4643)	1,7 (170/9800)	1,7 (95/5615)	7,1 (335/4720)	4,2 (430/10335)
Autres raisons ^c	-	-	-	1,9 (98/5157)	4,2 (196/4643)	3,1 (294/9800)	1,6 (90/5615)	1,7 (80/4720)	1,7 (170/10335)

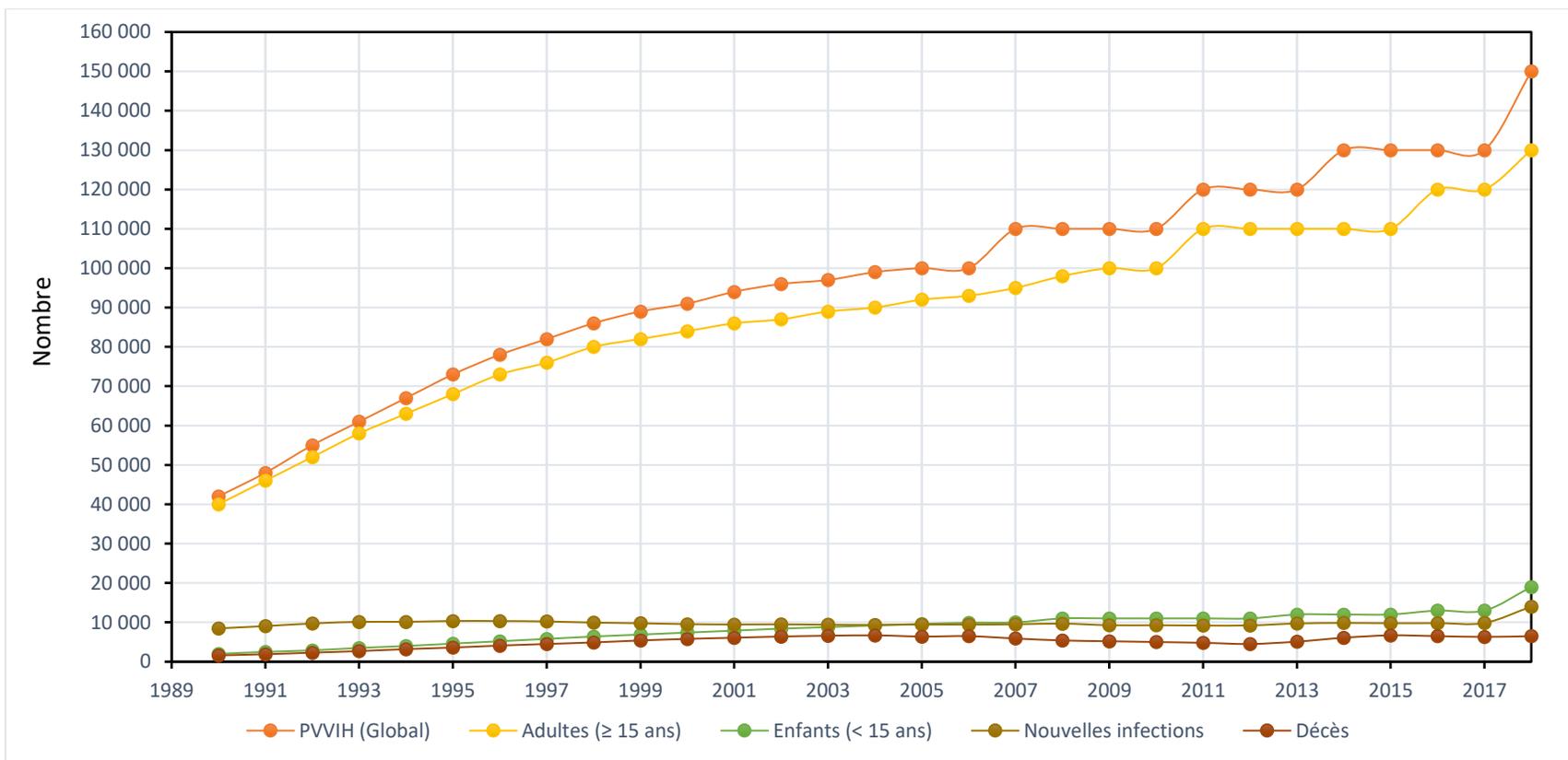
VIH positif concerne seulement les individus positifs VIH-1 (y compris ceux qui sont infectés, à la fois, par le VIH-1 et le VIH-2 et non compris ceux qui sont seulement positifs VIH-2). *Effectifs des femmes et des hommes dépistés pour l'infection par le VIH. En 2001, les estimations de la séroprévalence ont été faites chez les femmes âgées de 15-49 ans et chez les hommes de 15-59 ans en 2001. En 2006 et 2013, elles sont faites chez les femmes et hommes de 15-49 ans. ^aL'effectif inclut en plus des personnes dont le résultat a été déterminé (positif ou négatif), celles dont le résultat du test était indéterminé. ^bPersonnes absentes des ménages après au moins trois passages. ^cPersonnes considérées comme « non testées » pour raisons diverses : difficultés techniques pour prélever le sang, échantillon de sang perdu, échantillon de sang non utilisable pour le test, ou encore discordance entre le code à barres dans le questionnaire et celui du prélèvement.



*Non enquêtée: Régions de Gao, Tombouctou, et Kidal, et 3 Cercles de Mopti (Douentza, Tenenkou, et Youwarou)
 The Demographic and Health Surveys (DHS) Program. April 2014. ICF International. Rockville, MD, USA.

Figure 4 : Prévalence du VIH par région (femmes et hommes de 15-49 ans) (EDSM-V 2013)

Selon les estimations pays de l'ONUSIDA (UNAIDS 2019 (b)), le nombre de personnes vivant avec le VIH au Mali est passé de 42 000 (IC à 95%, 29 000- 64 000) en 1990 à 150 000 (IC à 95%, 120 000-190 000) en 2018, la majorité était des adultes. Le nombre de personnes nouvellement dépistées n'a pas beaucoup varié entre 1990 et 2017, il est passé de 8 500 à 9 900, respectivement. Mais en 2018, avec le renforcement du dépistage (dépistage PTME surtout), le nombre de personnes nouvellement dépistées est passé à 14 000. Depuis 10 ans, le nombre de PVVIH augmente peu (110 000 en 2007) et le nombre de décès est stable (5 900 en 2007 à 6 500 en 2018) (Figure 5).



	1990	2000	2005	2006	2008	2010	2012	2013	2015	2018
PVVIH * 10³	42	91	100	100	110	110	120	120	130	150
	[29 - 64]	[80 - 110]	[87 - 130]	[89 - 130]	[96 - 140]	[99 - 140]	[100 - 150]	[100 - 150]	[110 - 150]	[120 - 190]
Adultes (≥ 15 ans) * 10³	40	84	92	93	98	100	110	110	110	130
	[28 - 61]	[72 - 100]	[77 - 110]	[78 - 110]	[82 - 120]	[87 - 130]	[92 - 130]	[94 - 130]	[94 - 140]	[110 - 170]
Enfants (< 15 ans) * 10³	2	7,4	9,6	9,9	11	11	11	12	12	19
	[1,4 - 3,4]	[6 - 9,3]	[8,2 - 11]	[8,6 - 11]	[9,4 - 12]	[9,5 - 13]	[9,7 - 13]	[10 - 14]	[11 - 15]	[15 - 24]
Nouvelles infections * 10³	8,5	9,5	9,5	9,4	9,7	9,3	9,2	9,7	9,8	14
	[6,2 - 12,4]	[8,0 - 11,4]	[7,7 - 11,4]	[7,6 - 11,4]	[7,9 - 11,6]	[7,4 - 11,3]	[7,2 - 11,6]	[7,6 - 12,1]	[7,3 - 12,2]	[11 - 20]
Décès * 10³	1,6	5,8	6,4	6,5	5,4	5	4,5	5,1	6,7	6,5
	[1 - 2,8]	[4,6 - 7,5]	[5,5 - 7,5]	[5,5 - 7,5]	[4,5 - 6,5]	[4 - 6,2]	[3,5 - 5,8]	[3,9 - 6,4]	[5,4 - 8,1]	[5,0 - 8,7]

Figure 5 : Evolution au cours du temps du nombre de PVVIH globalement et selon l'âge, adultes ou enfants, du nombre de nouvelles infections et du nombre de décès liés au SIDA au Mali (UNAIDS 2019 (b))

Les femmes représentaient 52% et 64% des adultes vivant avec le VIH au Mali en 1990 et 2018, respectivement (Figure 6). Elles sont plus touchées que les hommes.

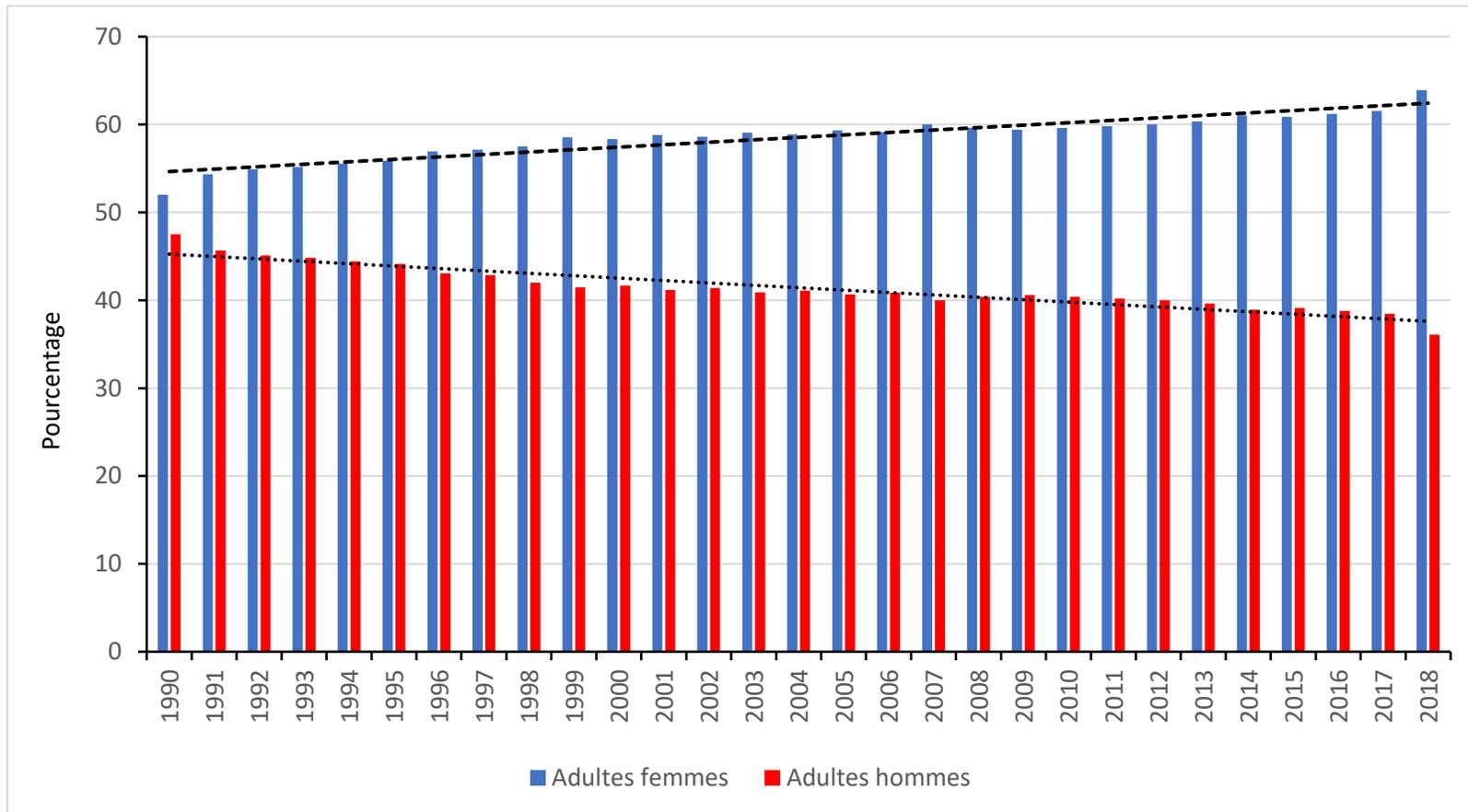


Figure 6 : Proportions de femmes et d'hommes adultes vivant avec le VIH au Mali et évolution au cours du temps (UNAIDS 2019 (b))

2. Prise en charge de l'infection par le VIH

2.1. Prise en charge de l'infection par le VIH dans le Monde

2.1.1. Evolution des recommandations de prise en charge

Les premières recommandations de l'OMS ont été élaborées en 2002 sous forme de guides pour accompagner les pays dans l'accès et la standardisation des traitements. Depuis lors, des révisions de ces recommandations ont été faites régulièrement compte tenu des résultats d'essais thérapeutiques notamment SMART, HPTN052, START et TEMPRANO qui ont montré les bénéfices liés à l'initiation précoce du traitement antirétroviral indépendamment du taux de CD4 et à son maintien (**SMART study group JID 2008, Cohen NEJM 2011, Insight START study group NEJM 2015, TEMPRANO Study Group NEJM 2015**). Ces recommandations basées sur une vision de santé publique doivent être adaptées au contexte de chaque pays (**WHO Guidelines 2002, 2006, 2013, 2015, 2016, 2018**). En 2002, les recommandations de l'OMS étaient de traiter toutes les PVVIH ayant des taux de CD4 < 200 cells/ μ L et en 2006 elles étaient de traiter celles ayant des taux de CD4 < 350 cells/ μ L. En 2010 et 2013, l'OMS recommandait l'initiation du TARV chez toute PVVIH avec des CD4 < 500 cells/ μ L suite aux résultats d'études observationnelles et expérimentales (**SMART study group JID 2008, Grant NEJM 2010**), qui ont montré une réduction de la progression de la maladie et de la mortalité et une meilleure restauration immunitaire si le traitement est initié plus précocement. De plus, certaines études ont démontré une réduction de la transmission du VIH-1 au sein des couples sérodiscordants (**Anglemyer Cochrane Database Of Syst Rev 2011, Cohen NEJM 2011**), conduisant aux recommandations de traiter toutes les personnes vivant avec le VIH au sein des couples sérodiscordants (**WHO guidelines 2013**).

En 2015, l'OMS a recommandé de traiter toutes les PVVIH le plus tôt possible quel que soit le taux de CD4 au moment du diagnostic. En effet l'initiation précoce du TARV associée ou non à une chimioprophylaxie par le cotrimoxazole ou par l'isoniazide permet de réduire le décès, la survenue des événements classant SIDA, des cancers non-classant SIDA et des infections bactériennes invasives (**Grinsztejn Lancet Infect Dis 2014, TEMPRANO Study Group NEJM 2015, O'Connor Lancet HIV 2017**). En plus de ceux-ci, elle permet également de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires ou vasculaires graves, du diabète sucré, de l'insuffisance hépatique grave et de l'insuffisance rénale terminale (**Grinsztejn Lancet Infect Dis 2014**).

Les nouvelles recommandations sorties en juillet 2018 à l’occasion de la Conférence de l’International AIDS Society (IAS) à Amsterdam sont surtout axées sur la durabilité du traitement avec la proposition de protocoles plus puissants utilisant des molécules dont la barrière génétique est très élevée pour éviter au maximum l’émergence de résistance. Le Dolutégravir (DTG) fait son entrée en tant que première ligne préférentielle à la place de l’efavirenz (EFV), à utiliser en dehors du premier trimestre de la grossesse (**Zash NEJM 2018**).

2.1.2. Accès au traitement antirétroviral

En 2018, 23,3 millions [IC à 95%, 20,5 - 24,3] de personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement antirétroviral, soit une augmentation de 7,7 millions depuis 2010. En 2000, seules 2% de personnes vivant avec le VIH avaient accès à un traitement antirétroviral dans le monde. De 2006 à 2018, l’accès au traitement antirétroviral dans le monde a augmenté d’au moins 4% par an. En 2018, 62% [IC à 95%, 47 - 74%] de toutes les personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement antirétroviral dans le monde (Figure 7) (**UNAIDS/WHO, WHO HIV update, July 2019**).

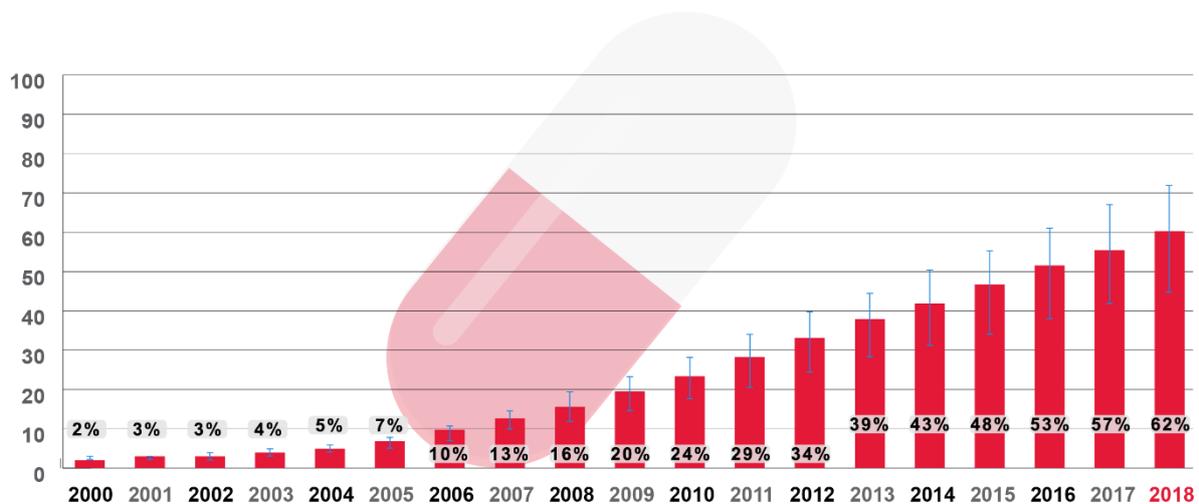


Figure 7 : Evolution au cours du temps de la couverture mondiale du traitement antirétroviral (**UNAIDS/WHO, WHO HIV update, July 2019**)

La couverture antirétrovirale varie selon les pays. En 2018, en Afrique sub-Saharienne, la couverture antirétrovirale était de moins de 20% dans les pays comme le Soudan, le Soudan du Sud et Madagascar, de 40-59% au Niger, en Côte d’Ivoire, de 60-79% au Burkina Faso, au Sénégal et de plus 80% en Namibie, Botswana et Zimbabwe (Figure 8).

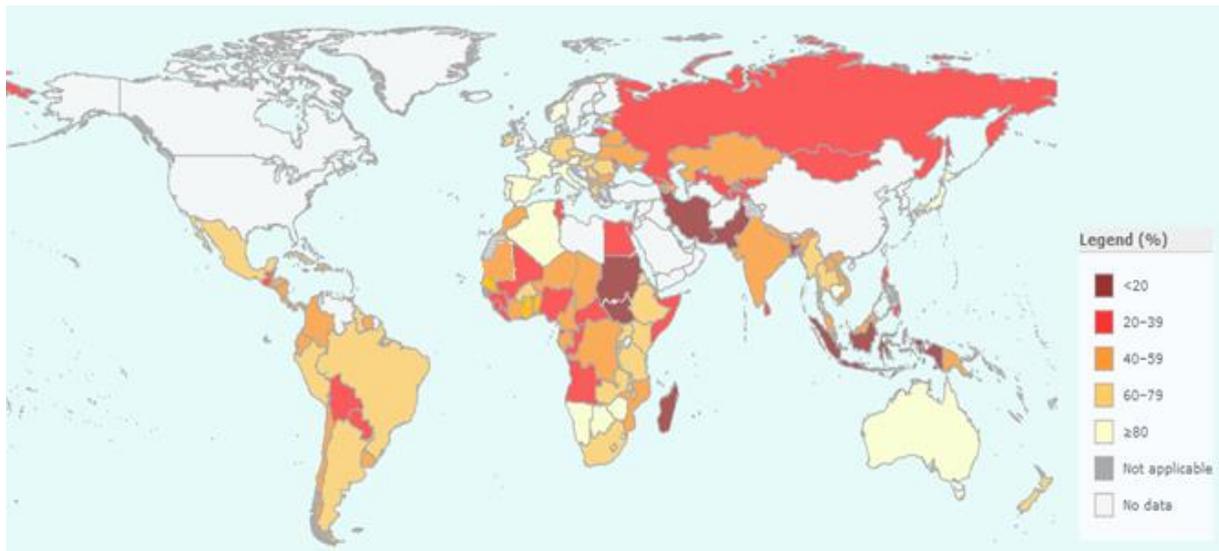


Figure 8 : Couverture mondiale du traitement antirétroviral en 2018 (WHO 2019).

Elle est plus élevée dans la partie orientale et australe de l’Afrique sub-Saharienne soit 67% [IC à 95%, 52 - 78] avec une différence peu marquée entre les adultes (67%) et les enfants (62%). Par contre dans sa partie occidentale et centrale, elle est de 51% [IC à 95%, 36 - 66] avec une plus grande différence d’accès au traitement antirétroviral entre adultes (53%) et enfants (28%) (Tableau 5).

En 2018, 82 % [IC à 95%, 62 - > 95] des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leur bébé (Tableau 5).

Tableau 5 : Pourcentage de sujets bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale, par région, dans le monde en 2018 (UNAIDS 2019 (a))

	Pourcentage de femmes enceintes qui accèdent aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant	Pourcentage d'adultes (15 ans et plus) vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral	Pourcentage d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral	Pourcentage de toutes les personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral (total)
Afrique de l'Est et du Sud	92% [69→95%]	67% [52-78%]	62% [42-82%]	67% [52-78%]
Asie et Pacifique	56% [47-71%]	54% [41-68%]	78% [57→95%]	54% [41-68%]
Afrique de l'Ouest et du Centre	59% [42-78%]	53% [37-69%]	28% [18-39%]	51% [36-66%]
Amérique latine	76% [61-95%]	63% [44-79%]	48% [34-64%]	62% [44-78%]
Caraïbes	86% [68→95%]	56% [42-68%]	42% [29-51%]	55% [42-67%]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	28% [16-47%]	32% [18-54%]	35% [21-53%]	32% [18-54%]
Europe de l'Est et Asie centrale	—*	37% [30-43%]	—*	38% [30-44%]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	—*	79% [61-92%]	—*	79% [61-92%]
Global	82% [62→95%]	62% [47-75%]	54% [37-73%]	62% [47-74%]

* Aucune estimation n'a été publiée concernant les enfants et ce, en raison du faible nombre de cas.

2.1.3. Schémas thérapeutiques chez l'adulte

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de réduire au maximum la charge virale (CV < 50 copies/mL) afin d'arrêter la progression de l'infection et de restaurer au mieux et le plus tôt possible les différentes fonctions immunitaires affectées par le VIH (CD4 > 500 cellules/ μ L). Cela a pour conséquences la réduction de la mortalité au sein de la population vivant avec le VIH jusqu'au niveau de celle de la population générale.

En revanche, il ne permet pas d'éliminer les réservoirs de virus constitués dans certaines cellules immunitaires dans les premiers jours de l'infection. Le traitement doit donc être poursuivi à vie pour contrôler durablement l'infection.

L'OMS recommandait jusqu'en 2018 en première intention de TARV 2 INTI associés à 1 INNTI pour les personnes infectées par le VIH-1. Depuis 2013 le schéma préférentiel est TDF + 3TC (ou FTC) + EFV en combinaison fixe en prise unique quotidienne le soir au coucher chez l'adolescent, l'adulte et la femme enceinte ou allaitant au sein (**WHO Guidelines 2013, 2016**). Le TDF peut être remplacé par l'AZT, l'EFV par la NVP en cas de contre-indication à l'un des produits. En 2018, l'OMS a recommandé l'utilisation du DTG à la place de l'EFV en dehors du premier trimestre de la grossesse si la molécule est disponible et que la personne donne son consentement (**WHO Guidelines 2018**). Il est important de débiter le TARV sans délai chez toutes les femmes enceintes ou allaitant au sein (Tableau 6).

En cas d'échec du traitement de première ligne à base d'EFV, l'OMS recommande l'utilisation du dolutégravir (DTG) avec une combinaison optimisée, 2 INTI + DTG. En cas d'échec de première ligne à base de DTG, le traitement de seconde ligne recommandé est l'association de 2 INTI + (Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou Lopinavir/ritonavir (LPV/r)) (Tableau 7).

Tableau 6 : Recommandations du traitement antirétroviral de première ligne chez les adultes et adolescents (WHO Guidelines 2018)

Populations		Preferred first line regimen	Alternative first line regimen(s)	Special situations
Men: Adult men and adolescent		TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + EFV _{600mg}	AZT + 3TC + EFV _{600mg}
Women: Adult And adolescent	Pregnant or breastfeeding ^a			
	Offered and using effective contraception			
	Offered but not using effective contraception or without access to contraception or want to become pregnant ^c	Choose to use DTG after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + EFV _{400mg}	TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b
	Choose to use EFV after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + EFV _{600mg}	TDF + 3TC (or FTC) + EFV _{400mg}	AZT + 3TC + EFV _{600mg}
			TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r ^b	TDF + 3TC (or FTC) + RAL

^a Based on programmatic practicality and uncertainty surrounding possible DTG effects after the neural tube closes at 28 days of gestation as noted by the originator and FDA, previous safe period after 8 weeks is now extended to after the first trimester. In practice, the majority of women will not yet know that they are pregnant during the first 8-12 weeks of pregnancy.

^b If the national prevalence of pre-treatment resistance to EFV or NVP is 10% or higher or if no other alternatives are available.

^c Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using or accessing effective contraception can receive DTG based regimens if they have been informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) (See tables on page 24-25). However, many vulnerable and at-risk adolescent girls and women may not be able to negotiate when they want to become pregnant and/or might not be aware they are pregnant.

Tableau 7 : Stratégies thérapeutiques de seconde ligne après échec du traitement antirétroviral de première ligne (WHO Guidelines 2018)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen ^b	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents (including women and adolescent girls who are of childbearing potential or are pregnant)^a	Two NRTIs + DTG ^b	Two NRTIs + (ATV/r or lopinavir/ritonavir (LPV/r))	Darunavir/ritonavir (DRV/r) ^d ± DTG ^{e,b} + 1–2 NRTIs (if possible, consider optimization using genotyping)
	Two NRTIs + EFV ^c	Two NRTIs + DTG ^b	

^a An optimized NRTI backbone should be used such as zidovudine (AZT) following TDF or abacavir (ABC) failure and vice versa.

^b Women and adolescent girls of childbearing potential with consistent and effective contraception and who are fully informed of the benefits and risks can use DTG. Women beyond the first trimester of pregnancy are not at risk on NTD and DTG-based ART is a safe option for those starting ART or those switching to second-line. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

^c If population-level pretreatment resistance to EFV or NVP is ≥10%, the choice of alternative options to EFV needs to be made weighing the drug availability and toxicity profile. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

^d For PI-experienced people, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

^e DTG-based third-line ART following the use of integrase inhibitors must be administered with DTG twice daily.

2.1.4. Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral

En 2002, L'OMS ne recommandait que le suivi clinique dans la surveillance du traitement antirétroviral. De 2003 à 2010, le suivi recommandé était clinique et immunologique. Le suivi clinique est l'évaluation de l'état général de la personne vivant avec le VIH (PVVIH), de l'évolution du poids, de l'apparition d'événements cliniques intercurrents sévères. Le suivi immunologique est basé sur la numération des cellules CD4. En 2010, en plus du suivi clinique et immunologique, la CV était proposée surtout pour les PVVIH chez qui l'on suspectait un échec clinique ou immunologique. C'est en 2013 que la CV de routine a été proposée pour faire partie intégrante du suivi thérapeutique. L'OMS a recommandé de faire une CV tous les 6 mois en même temps que la numération des CD4. Le contrôle virologique est obtenu quand la CV est inférieure à 50 copies/mL, autrement dit quand le virus est indétectable. En 2018, l'OMS recommandait un suivi préférentiel par la charge virale et l'arrêt de la numération des CD4 chez les PVVIH ayant une charge virale contrôlée (**WHO Guidelines 2018**).

2.2. Prise en charge de l'infection par le VIH au Mali

2.2.1. Evolution des recommandations de prise en charge

Au Mali, les recommandations nationales ont évolué conformément aux recommandations de l'OMS (Figure 9). Le Mali n'a pas encore pris en compte la consolidation des recommandations de l'OMS datant de Décembre 2018 sur l'utilisation du Dolutégravir (DTG) en première intention de traitement. Une révision du protocole de prise en charge de l'infection par le VIH est en cours d'élaboration.

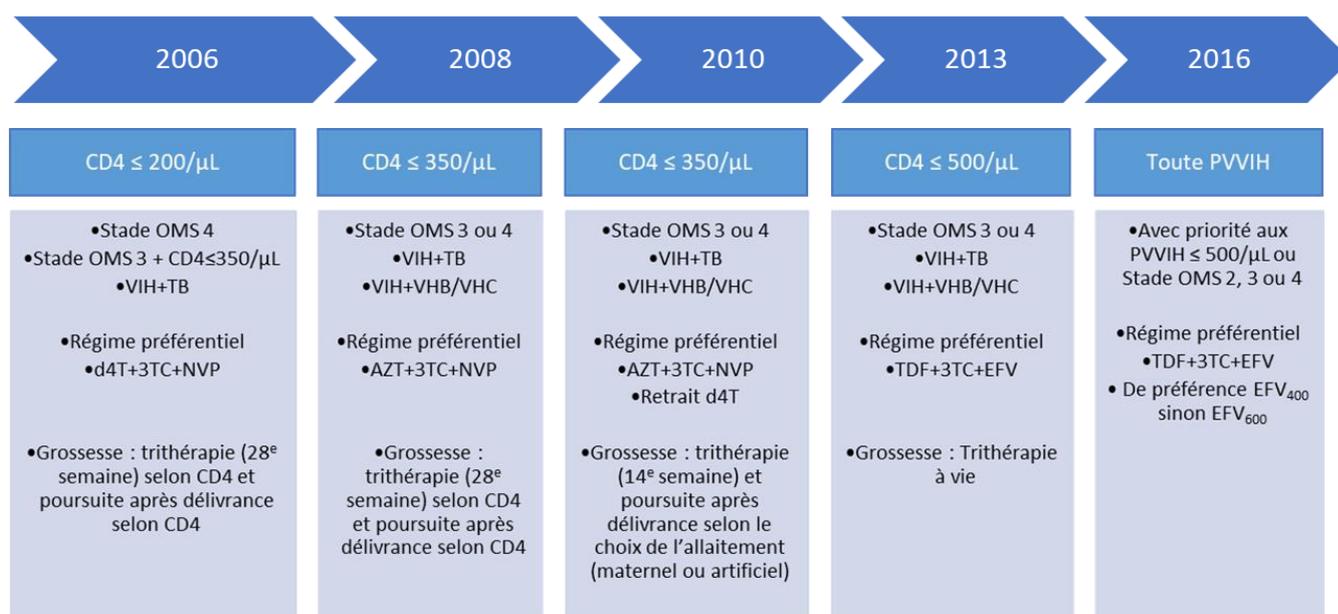


Figure 9 : Evolution des recommandations nationales d'initiation du TARV au Mali

2.2.2. Accès au traitement antirétroviral

En 2018, parmi les 150 000 personnes vivant avec le VIH, 47 000 (IC à 95%, 37 500-58 500) avaient accès au traitement antirétroviral soit 31% (IC à 95%, 25-39) des PVVIH (**UNAIDS 2019 (b)**). Au cours de l'année 2018, 8 972 PVVIH ont débuté un traitement antirétroviral (**UNAIDS 2019 (b)**). Le nombre de PVVIH sous TARV est passé de 11 508 en 2006 (**Rapport UNGASS VIH Mali 2008**) à 47 055 en 2018 dont 43 609, soit plus de 90%, d'adultes (**Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018**).

2.2.3. Schémas thérapeutiques chez l'adulte

Conformément aux recommandations de l'OMS de 2015 d'utiliser en première intention deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) plus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), le schéma thérapeutique de première ligne préférentiel est actuellement le Trioday® en combinaison fixe (TDF+3TC+EFV). En cas d'échec de cette première ligne, le schéma de deuxième ligne conseillé est l'association

AZT+3TC+LPV/r ou ATV/r ou DRV/r. Le schéma de 3^e ligne actuel est l'association 3TC+DRV/r+ 1 INTI sensible parmi AZT, ABC et TDF ± DTG ou RAL (Tableau 8).

Parmi les 47 055 personnes sous traitement antirétroviral, 55% étaient suivies à Bamako, 13% dans la région de Sikasso, 9% dans la région de Kayes et 9% dans la région de Koulikoro (Tableau 9) (**Rapport trimestriel VIH CSLS 2018**). Parmi les 43 609 adultes sous traitement antirétroviral et suivis régulièrement au 31 décembre 2018, la majorité (93%) était traité avec une première ligne dont 80% avec la combinaison TDF+3TC+EFV (Tableau 8) (**Rapport trimestriel VIH CSLS 2018**).

Tableau 8 : Disponibilité et fréquence des schémas thérapeutiques au Mali au 31 Décembre 2018 (Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018)

<i>Lignes thérapeutiques</i>	Adultes (≥15 ans)		Enfants (<15 ans)		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1^{ère} ligne thérapeutique						
<i>TDF+3TC+EFV</i>	37 029	84,9	531	15,4	37 560	79,8
<i>TDF+3TC+NVP</i>	346	0,8	35	1,0	381	0,8
<i>TDF+3TC+ABC</i>	9	0,0	5	0,1	14	0,0
<i>AZT+3TC+NVP</i>	935	2,1	425	12,3	1 360	2,9
<i>AZT+3TC+EFV</i>	423	1,0	99	2,9	522	1,1
<i>AZT+3TC+ABC</i>	355	0,8	8	0,2	363	0,7
<i>ABC+3TC+EFV</i>	307	0,7	1 177	34,2	1 484	3,2
<i>ABC+3TC+NVP</i>	84	0,2	102	3,0	186	0,4
<i>TDF+3TC+LPV/r</i>	434	1,0	22	0,6	456	1,0
<i>TDF+3TC+ATV/r</i>	51	0,1	6	0,2	57	0,1
<i>AZT+3TC+LPV/r</i>	660	1,5	92	2,7	752	1,6
<i>AZT+3TC+ATV/r</i>	68	0,2	2	0,1	70	0,1
<i>ABC+3TC+LPV/r</i>	196	0,4	447	13,0	643	1,4
<i>ABC+3TC+ATV/r</i>	39	0,1	88	2,6	127	0,3
Sous-total	40 936	93,9	3 039	88,2	43 975	93,4
2^e ligne thérapeutique						
<i>TDF+3TC+LPV/r</i>	675	1,5	11	0,3	686	1,5
<i>TDF+3TC+ATV/r</i>	297	0,7	2	0,1	299	0,6
<i>AZT+3TC+LPV/r</i>	517	1,2	59	1,7	576	1,2
<i>AZT+3TC+ATV/r</i>	526	1,2	13	0,4	539	1,1
<i>ABC+3TC+LPV/r</i>	272	0,6	189	5,5	461	1,0
<i>ABC+3TC+ATV/r</i>	351	0,8	133	3,9	484	1,0
Sous-total	2 638	6,0	407	11,8	3 045	6,5
3^e ligne thérapeutique						
<i>TDF+3TC+DRV/r+RAL</i>	13	0,0	0	0,0	13	0,0
<i>TDF+3TC+DRV/r</i>	11	0,0	0	0,0	11	0,0
<i>AZT+3TC+DRV/r</i>	5	0,0	0	0,0	5	0,0
<i>ABC+3TC+DRV/r+DTG</i>	5	0,0	0	0,0	5	0,0
<i>ABC+3TC+DRV/r+RAL</i>	1	0,0	0	0,0	1	0,0
Sous-total	35	0,1	0	0	35	0,1
Total	43 609	100	3 446	100	47 055	100

TDF, Ténofovir disoproxil fumarate ; AZT, Zidovudine ; ABC, Abacavir ; 3TC, lamivudine ; LPV/r, lopinavir/ritonavir ; ATV/r, atazanavir /ritonavir ; DRV/r, darunavir/ritonavir ; RAL, raltégravir ; DTG, dolutégravir

Tableau 9 : Répartition des adultes et des enfants sous traitement antirétroviral et suivis régulièrement par région (**Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018**)

<i>Régions</i>	Adultes	Enfants	Total
<i>BAMAKO</i>	23 584	2 048	25 632 (54,5%)
<i>KAYES</i>	3 761	321	4 082 (8,8%)
<i>KOULIKORO</i>	3 936	312	4 248 (9,0%)
<i>SIKASSO</i>	5 949	391	6 340 (13,5%)
<i>SEGOU</i>	3 407	709	3 596 (7,6%)
<i>MOPTI</i>	2 217	135	2 352 (5,0%)
<i>TOMBOUCTOU</i>	417	25	442 (0,9%)
<i>GAO</i>	321	21	342 (0,7%)
<i>KIDAL</i>	0	0	0 (0,0%)
<i>TAOUDENIT</i>	0	0	0 (0,0%)
<i>MENAKA</i>	17	4	21 (0,0%)
TOTAL	43 609 (92,7%)	3 446 (7,3%)	47 055 (100%)

2.2.4. Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral

Après l'initiation du traitement antirétroviral (J0), il est demandé à la PVVIH de revenir au quinzième jour (J15) pour un contrôle clinique et une évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement (déclaration des effets secondaires potentiels). Ensuite elle doit revenir à un mois (M1) pour une autre visite clinique et une évaluation de l'observance au traitement. Concernant le suivi clinique, de 2006 à 2008, après le premier mois de traitement antirétroviral, il était mensuel jusqu'à 12 mois puis il était programmé tous les trois mois au minimum. Depuis 2008, après le premier mois de traitement antirétroviral, le suivi clinique est mensuel jusqu'au troisième mois (M3), puis il est programmé tous les trois mois au minimum. Concernant le suivi biologique de l'efficacité du traitement (CD4 ± charge virale selon la période historique), il est programmé tous les 6 mois ou au moins une fois par an.

Au début du programme, le suivi biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral était uniquement immunologique. En 2008, à travers un partenariat signé avec le laboratoire privé ALGI de Bamako, certaines personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont pu bénéficier de la charge virale (CV). Auparavant, certaines PVVIH participant à des études cliniques à travers la collaboration franco-malienne (Ensemble pour une Solidarité THérapeutique En Réseau (ESTHER), Solidarité Thérapeutique et Initiatives pour la Santé (SOLTHIS)) ont pu bénéficier de la charge virale notamment à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris. Finalement, c'est à partir de 2010 que le Mali grâce à l'appui du Fonds Mondial et d'ESTHER a acheté et installé une dizaine d'appareils de charge virale plasmatique dans des sites de prise en charge à Bamako

et dans 4 autres régions du Mali. A ce jour, le Mali dispose de 11 appareils de CV et de 134 appareils de numération de cellules CD4 (Tableau 10). La charge virale est beaucoup plus accessible à Bamako qu'en région. A Bamako, en plus d'appareils de charge virale, le laboratoire SEREFO (Centre de Recherche de Formation sur le VIH/SIDA et la tuberculose) en 2010 et l'INRSP (institut National de Recherche en Santé Publique) en 2016 disposent chacun d'un séquenceur pour la réalisation de tests de résistance aux antirétroviraux.

Pour bénéficier d'un test de résistance, la personne vivant avec le VIH doit :

- Être en échec de 2ème ligne de traitement antirétroviral après avoir éliminé un problème d'observance,
- Avoir déjà utilisé au moins les 3 classes d'ARV disponibles au Mali (INTI, INNTI et IP),
- Avoir une charge virale ≥ 1000 copies/mL datant de moins de 15 jours.

Le dossier de la PVVIH doit être présenté au staff clinico-biologique à Bamako (CSLS) au préalable pour validation (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**).

Par ailleurs, il faut noter que les effets indésirables ou inattendus des antirétroviraux et des autres médicaments sont gérés par les sites de prise en charge et notifiés à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**).

Tableau 10 : Situation des appareils de Biologie en Décembre 2018 (**Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018**)

Régions	Appareils de Biochimie	Appareils d'Hématologie	Appareils de CD4	Appareils de charge Virale	Appareils de m-PIMA*
Kayes	1	11	15	1	2
Koulikoro	1	9	17	0	1
Sikasso	0	14	20	1	3
Ségou	2	6	19	1	2
Mopti	1	14	13	1	2
Tombouctou	0	9	8	0	0
Gao	1	0	3	0	0
Kidal	0	0	0	0	0
Ménaka	0	0	1	0	0
Bamako	6	38	38	7	0
Total	12	101	134	11	10

* Les appareils m-PIMA sont des POC (Point of Care) pour le diagnostic précoce du nourrisson

2.2.5. Système de Soins et politique de prise en charge

2.2.5.1. Système de Soins

La prise en charge de l'infection par le VIH est actuellement de deux types (publique et associative). Elle a débuté en 1998 au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils (CESAC) sous l'impulsion de l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD-SIDA). Mise en place depuis 1994, ARCAD-SIDA est la première et la plus importante association de lutte contre le VIH au Mali. Par la suite, d'autres sites de prise en charge ont été créés et intégrés dans le système de soins du Mali. Il faut savoir que le système de santé du Mali est organisé en pyramide (Figure 10). A la base de la pyramide se trouvent les centres de santé communautaires (CSCoM), premiers niveaux de recours aux soins, suivis des centres de santé de référence (CSRef) (niveau 2). Au sommet de la pyramide (niveau 3) se trouvent les centres hospitaliers régionaux (CHR), les centres hospitaliers universitaires et les instituts spécialisés de Bamako qui sont le dernier niveau de recours aux soins. Les CSCoM, les CSRef et les hôpitaux sont gérés par l'état. Les CESAC, Le Centre de Recherche KEnédougou Solidarité (CERKES) et les Unités de Soins, d'Animations et de Conseils (USAC) sont des structures de niveau 2 gérées par ARCAD-SIDA. Les USAC sont intégrées dans les CSRef mais leur gestion est indépendamment faite par ARCAD-SIDA.

Les activités des trois niveaux de recours au soin sont :

- **Niveau 1** = Centre de santé communautaire (CSCoM) : 1^{er} niveau de recours, actes de consultations de médecine générale, vaccinations, accouchements, actes le plus souvent pratiqués par des infirmiers, des sages-femmes, des aides-soignants et éventuellement par un médecin
- **Niveau 2** = Centre de santé de référence (CSRef), CESAC, CERKES et USAC : 2^e niveau de recours, activités de niveau 1 + présence de médecins généralistes, gynéco-obstétriciens, ophtalmologues, activités minimales de laboratoire, radiologie et échographie, supervision et approvisionnement en ARV des structures de niveau 1,
- **Niveau 3** = Hôpitaux régionaux, hôpitaux universitaires et instituts spécialisés : 3^e niveau de recours, Niveau 2 + consultations spécialisées, biologie spécialisée, scanner, centre de recherche :
 - **Niveau 3a** = Hôpitaux régionaux

- **Niveau 3b** = Hôpitaux universitaires et instituts spécialisés de Bamako
(Ministère santé, www.sante.gov.ml, 3 Avril 2019)

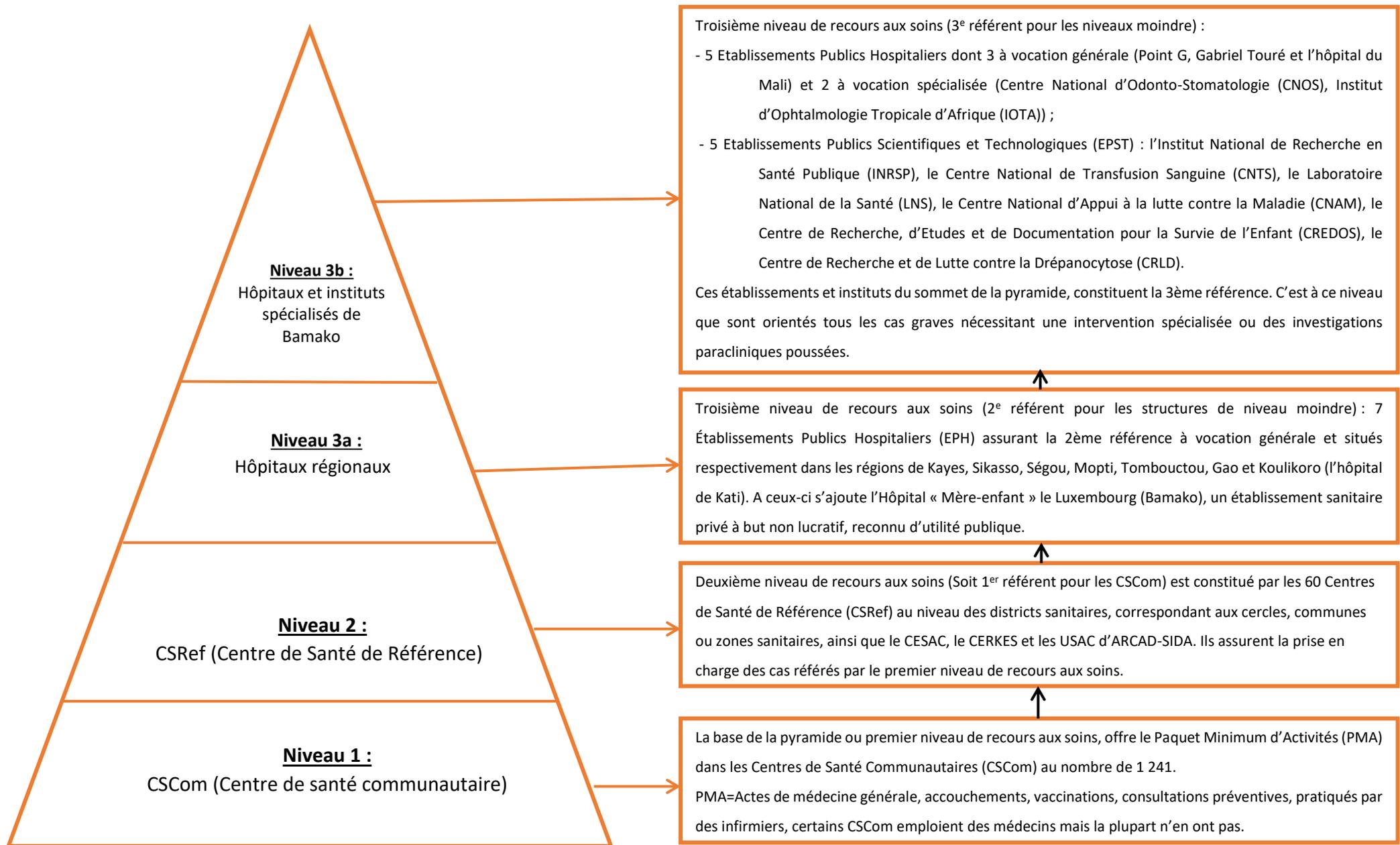


Figure 10 : Organisation du système sanitaire au Mali : Pyramide sanitaire

Le Mali compte 1 241 CCom, 60 CSRef et 13 hôpitaux (**Annuaire statistiques 2015**, www.sante.gov.ml, 3 Avril 2019) dont 89 sites de prise en charge adulte de l'infection par le VIH (publics et associatifs) fonctionnels au 31 Décembre 2015. ARCAD-SIDA compte 2 CESAC, 17 USAC, et le CERKES (**ARCAD-SIDA, Rapport annuel 2017**). Par ailleurs, ARCAD-SIDA en plus de ces activités de prise en charge antirétrovirale, réalise d'autres activités au sein ou en dehors de ces centres notamment des ateliers de santé sexuelle et des dépistages au sein des populations clés, ateliers culinaires (éducation nutritionnelle), des secours d'urgence (aide ponctuelle de frais de transport, d'ordonnance ou d'examen médical non gratuit), des collations pour atténuer le temps d'attente dans les centres, des parrainages professionnels pour les adolescents et les jeunes (formation en santé, couture, comptabilité), et des visites au domicile des PVVIH. La réalisation et la fréquence de ces activités dépendent des moyens financiers disponibles (**ARCAD-SIDA, Rapport annuel 2017**).

La Figure 11 donne la répartition par niveau d'expertise de prise en charge de l'ensemble des 89 sites de prise en charge adulte de l'infection par le VIH fonctionnels en Décembre 2015. Plus de détails sur les localisations et les années d'ouverture de ces sites sont donnés en annexe (Tableau 1, page 221).

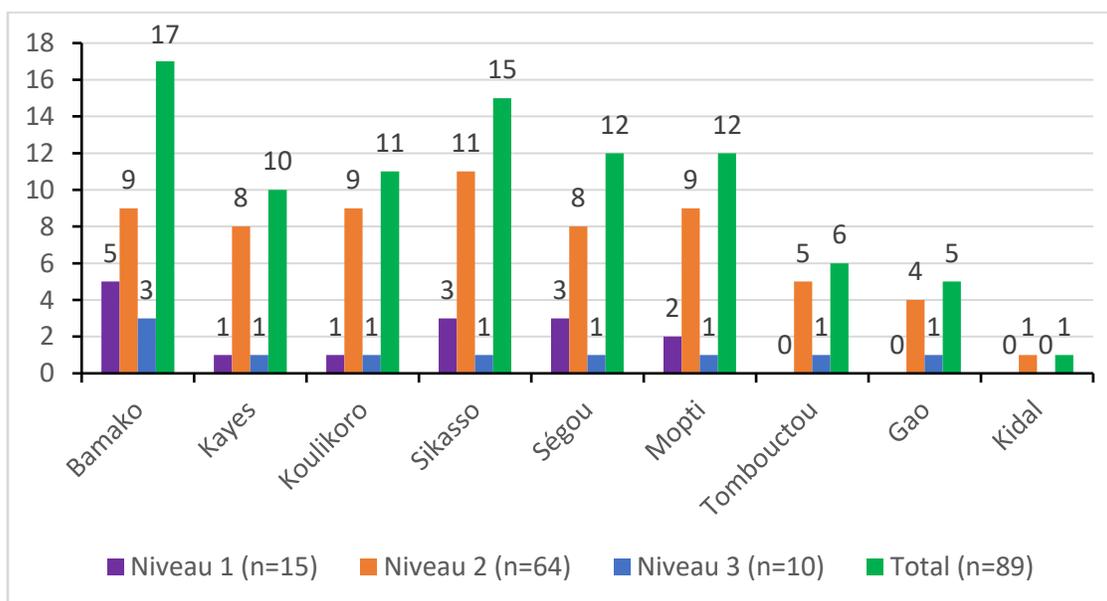


Figure 11 : Nombre de sites de prise en charge fonctionnels par niveau d'expertise et par régions en 2015 (N=89, Décembre 2015)

2.2.5.2. Politique de prise en charge

Après la découverte du premier cas de SIDA au Mali en 1985, la riposte nationale se formalise par la création du Programme National de Lutte contre le VIH/SIDA (PNLS) en 1987, qui est chargé de la mise en place et de la coordination des plans stratégiques de lutte contre le VIH/SIDA. A travers le plan stratégique de lutte contre le VIH/SIDA 2001-2005 et secondairement à une subvention de l'état, l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) est mise en place au sein de 3 sites prescripteurs à Bamako (CHU Point G, CHU Gabriel Touré et CESAC) et au sein du laboratoire national de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) à Bamako. L'accès aux ARV n'étant subventionné qu'à 70%, cela n'a permis de traiter et de suivre que 109 PVVIH. Ces résultats étaient inférieurs aux objectifs fixés (400 PVVIH traitées en 2001). Les autorités du pays ont procédé à une restructuration du PNLS avec la création du Haut Conseil National de Lutte contre le VIH/SIDA (HCNLS) et l'adoption d'une politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA en 2004. Le HCNLS est composé du secteur public, privé et de la société civile (associations de PVVIH). Il dispose d'un secrétariat exécutif et est placé sous la responsabilité du chef de l'état. Le but du HCNLS, est de définir, de mettre en place, et de suivre les politiques et programmes de lutte contre le VIH/SIDA sur toute l'étendue du territoire. La gratuité des soins et des antirétroviraux (ARV) pour toutes les PVVIH sans distinction aucune a été instaurée en Avril 2004. En 2005, le HCNLS a mis en place un comité de coordination nationale dénommé Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/SIDA (CSLS) rattachée au Ministère de la Santé. Le rôle du CSLS est de soutenir l'intégration et la décentralisation des activités de lutte contre le VIH/SIDA mais aussi d'examiner et d'approuver les rapports d'activités des structures de prise en charge (**Ministère Santé, www.sante.gov.ml, 3 Avril 2019**).

Le programme national de lutte contre le VIH/SIDA du Mali bénéficie de l'appui de partenaires techniques et financiers notamment du Groupement d'Intérêt Public (GIP) ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique En Réseau) depuis 2002, de SOLTHIS (Solidarité Thérapeutique et Initiatives pour la Santé) et du Fonds Mondial de lutte contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme depuis 2003, de la Banque Africaine de Développement (BAD) et de l'Agence des États-Unis pour le développement international (United States Agency for International Development, USAID) depuis 2004. L'apport du GIP ESTHER était centré au début sur des petits projets d'accès

au traitement antirétroviral puis s'est élargi au fil du temps au mentorat médical permettant le renforcement des capacités des professionnels du Sud par les professionnels du Nord, à l'achat d'appareils et de réactifs de biologie de suivi (CD4, charge virale et test de résistance) pour certains centres et à la mise en place d'un dossier médical informatisé (**Raguin Globalization & Health 2016**). La CSLS est le principal bénéficiaire du Fonds Mondial pour l'achat et la distribution des antirétroviraux, des appareils et réactifs de biologie pour l'ensemble des centres de prise en charge de l'infection par le VIH sur toute l'étendue du pays. L'USAID collabore principalement avec l'ARCAD-SIDA sur les groupes à haut risque, dans les zones géographiques à haut risque (**Castro Face à Face 2013**). ARCAD-SIDA, apolitique et à but non lucratif, est financée par l'USAID et le fond mondial pour améliorer les conditions de prise en charge des PVVIH.

3. Succès thérapeutique

3.1. Cascade de soins

L'ONUSIDA s'est engagée à contrôler l'épidémie de VIH/SIDA d'ici à 2030 à travers les objectifs 90-90-90 en 2020 puis 95-95-95 en 2030 (**UNAIDS 90-90-90 2014, UNAIDS Accélérer la riposte 2014**). Le contrôle de l'épidémie du VIH/SIDA nécessitera un accès ininterrompu à un traitement antirétroviral à vie à travers la chaîne de soins (Figure 12).

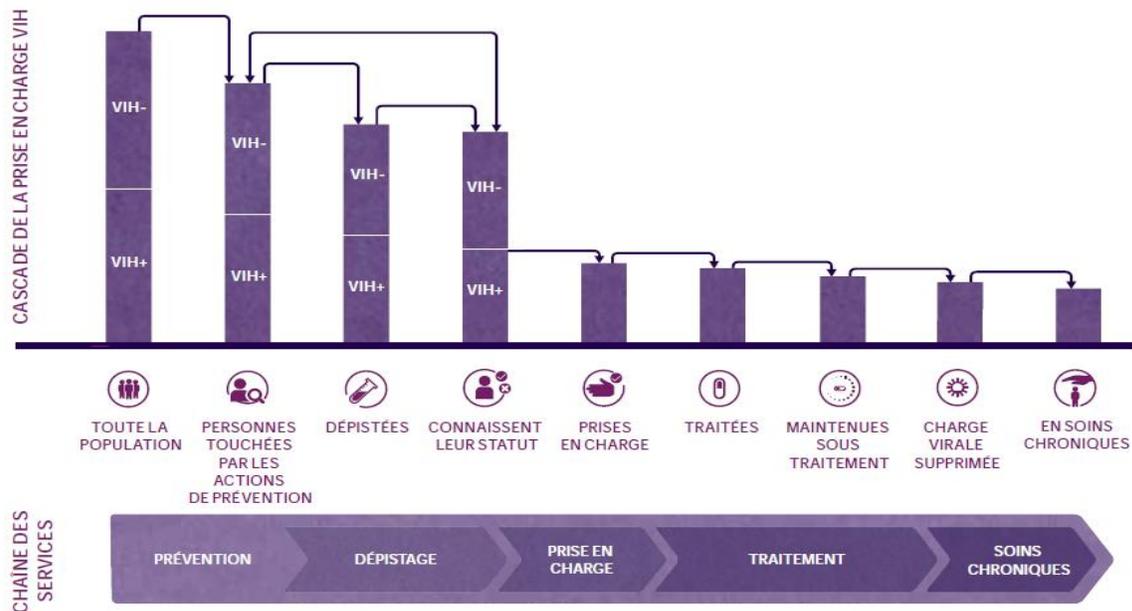


Figure 12 : La chaîne des services liés au VIH et la cascade de la prise en charge (OMS 2016 : Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH 2016–2021)

La cible ambitieuse « 90-90-90 » a été fixée en 2014 par l'ONUSIDA pour 2020, c'est-à-dire que 90 % des personnes vivant avec le VIH doivent connaître leur statut sérologique vis-à-vis du VIH, que 90 % des personnes diagnostiquées séropositives au VIH doivent recevoir un traitement antirétroviral durablement et à vie et que 90% des personnes qui reçoivent un traitement doivent avoir une suppression virale durable. Une fois cette cible à trois volets atteinte, au moins 81% de toutes les PVVIH dans le monde seront sous traitement antirétroviral et 73% de toutes les PVVIH traitées dans le monde auront une charge virale supprimée. Une charge virale indétectable prévient à la fois la survenue de maladies liées au SIDA et la transmission du VIH.

Selon les estimations de l'OMS, parmi les 37,9 millions [IC à 95%, 32,7 à 44,0 millions] PVVIH dans le monde, 62% [IC à 95%, 46 à 74%] étaient sous traitement et 53% [IC à 95%, 43 à 63%] avaient

une charge virale indétectable en 2018 (Figure 13). L'écart par rapport à l'atteinte de l'objectif du troisième 90% (73 % de toutes les personnes vivant avec le VIH) était de 7,7 millions de personnes ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/mL (UNAIDS, Global AIDS update 2019).

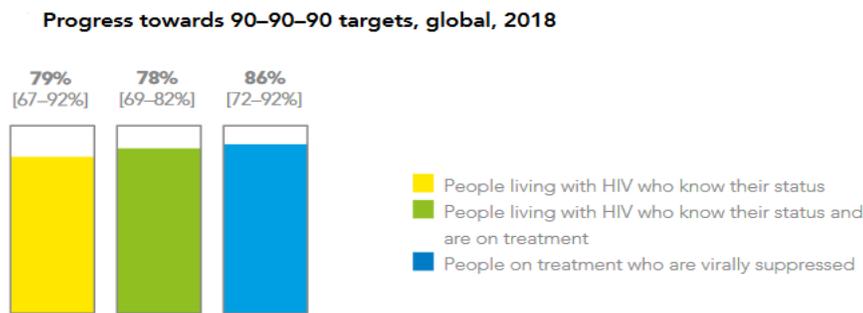
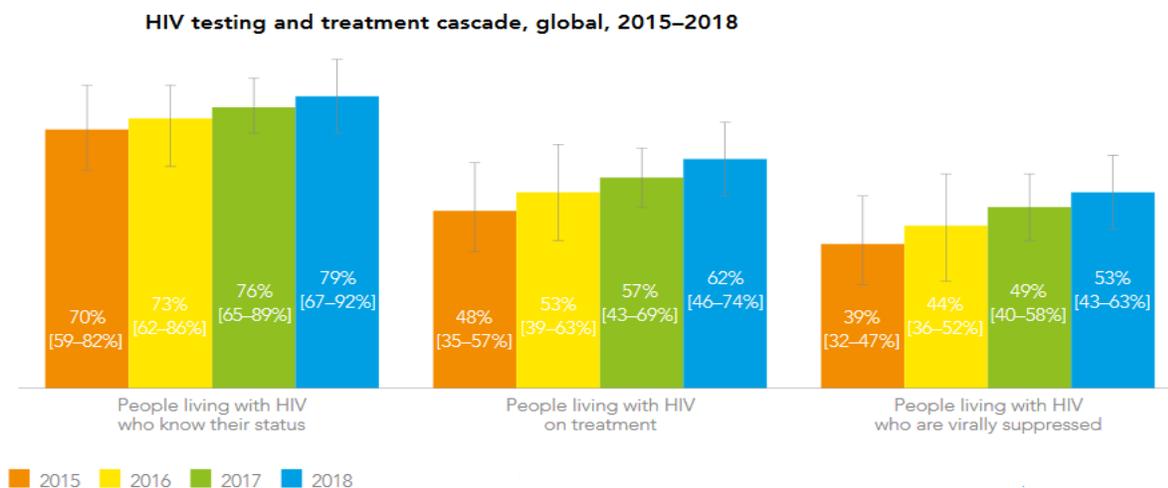


Figure 13 : Cascade de soins et progrès vers l'atteinte des cibles 90-90-90 au niveau mondial (UNAIDS, Global AIDS update 2019)

Au Mali, selon les données de l'ONUSIDA, 31% des PVVIH étaient sous traitement antirétroviral en 2018. Et parmi elles, 41% avaient une charge virale indétectable (Figure 14) (UNAIDS 2019 (b)).

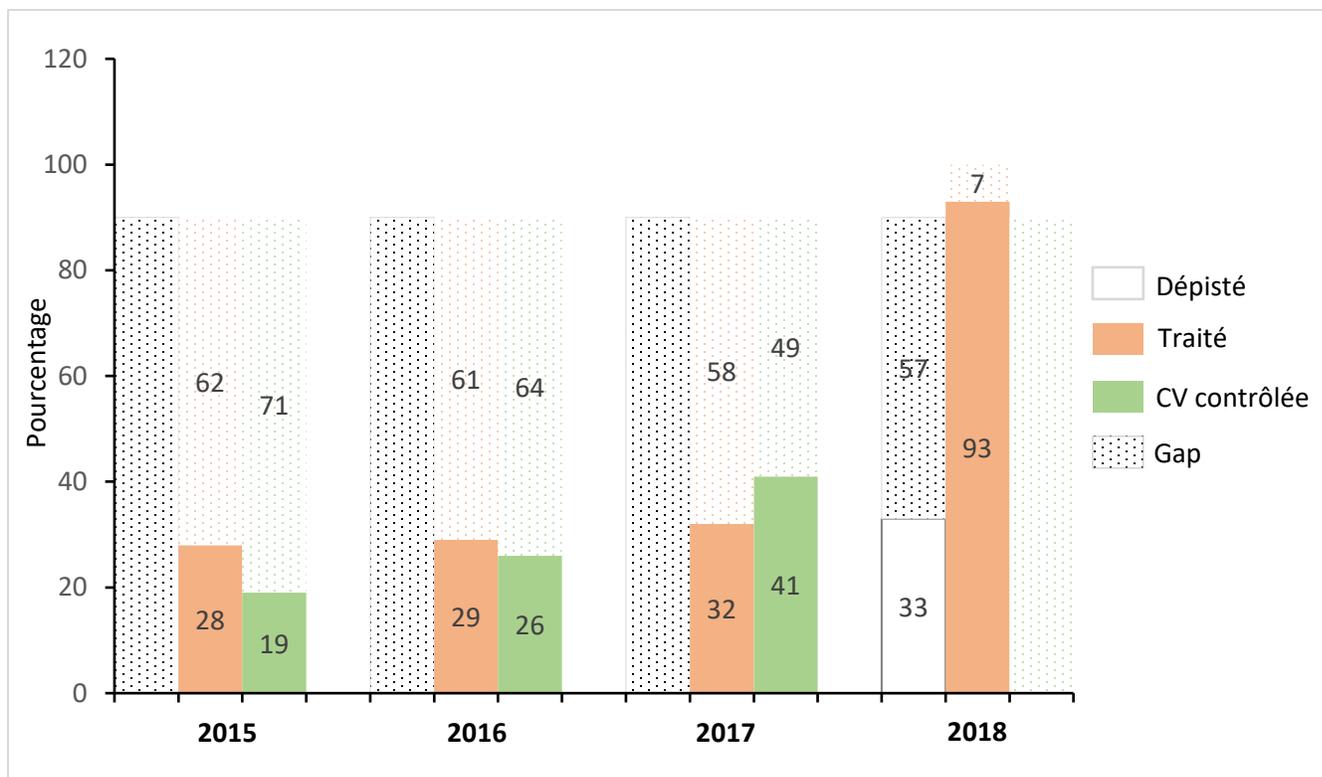


Figure 14 : Evolution de la cascade de dépistage et de traitement au Mali (UNAIDS 2019 (b))

La chaîne de soins permet donc d'intégrer les PVVIH le plus tôt possible dans la prise en charge, d'assurer la continuité des soins et le succès thérapeutique (suppression virologique), et de réduire au minimum les pertes de suivi le long de la chaîne thérapeutique.

3.2. Succès thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral

3.2.1. Définition du succès thérapeutique

En 2011 dans un contexte de ressources limitées, l'essai clinique randomisé Stratall ANRS 12110/ESTHER trouvait que le suivi clinique seul est non-inférieur au suivi clinique et biologique (CV et CD4 tous les 6 mois) avec un taux de succès virologique et de résistance aux ARV comparable dans les deux bras (**Laurent Lancet Infect Dis 2011**). Depuis, il a été montré que même dans le contexte des pays à ressources limitées, la charge virale de routine est le meilleur marqueur pour détecter l'échec du traitement et guider la décision de changement thérapeutique (**Haas Lancet HIV 2015, Sigaloff Lancet HIV 2015**). Elle est devenue la méthode de référence pour évaluer la réponse au traitement antirétroviral (succès ou échec thérapeutique).

Le succès thérapeutique est déterminé par le succès virologique. Ce dernier est défini par l'obtention et le maintien d'une CV indétectable (< 50 copies/mL) sous TARV. Le succès virologique durable chez les PVVIH conditionne la survie sans événements SIDA associée à une réduction du risque de décès (**Grinsztejn Lancet Infect Dis 2014, TEMPRANO Study Group NEJM 2015**). L'échec virologique est défini après au moins 6 mois de traitement par deux charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle supérieures à 1 000 copies/mL. Un renforcement de l'aide à l'observance doit être mis en place après la première mesure de CV détectable. L'échec clinique est déterminé par la survenue d'un événement clinique nouveau ou récurrent indiquant une immunodéficience sévère (stade clinique 4 de l'OMS) après 6 mois de traitement efficace. L'échec immunologique est déterminé chez l'adulte et l'adolescent par un taux de CD4 égal ou inférieur à 250 cells/ μ L en cas d'échec clinique ou par un taux de CD4 persistant inférieur à 100 cells/ μ L même sans échec clinique (**WHO Guidelines 2018**).

En France, l'échec virologique se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/mL au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement, confirmé par une deuxième CV à 1 mois d'intervalle (**Rapport Morlat 2018**). Néanmoins, le délai avant obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/mL à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière (**Rapport Morlat 2018**).

3.2.2. Succès virologique

Dans une revue systématique de la littérature en Afrique sub-saharienne (**Haas Lancet HIV 2015**) incluant les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ayant initié un traitement antirétroviral (TARV) entre Janvier 2004 et Janvier 2013 (n=56 764) et bénéficiant d'un suivi avec charges virales de routine, Haas et al ont trouvé un taux d'échec confirmé (2 CV consécutives > 1 000 copies/mL sur une période de 12 mois sous TARV de première ligne) de 4,23 pour 100 personnes-années à risque, avec un taux d'incidence cumulée à 1, 3 et 5 ans de 2,2%, 10,3% et 15,1% respectivement (**Haas Lancet HIV 2015**).

Au Mali, deux études de l'Institut National de la Recherche en Santé Publique (INRSP) de Bamako ont évalué le succès ou l'échec virologique (**Diouara JIAS 2014, Keita JAC 2019**). Diouara et al ont observé sur des échantillons de sang séché sur papier buvard collectés entre Février 2010 et Décembre 2011 de 152 PVVIH sous traitement antirétroviral de première ou de deuxième ligne depuis au moins 6 mois avec une durée médiane sous TARV de 36 mois (IQR, 6-136), un taux d'échec virologique (CV \geq 1000 copies/mL) de 11% (IC à 95%, 6-17). Il n'y avait pas de différence entre les PVVIH suivies à Bamako ou dans les autres régions (**Diouara JIAS 2014**). Récemment à Bamako, Keita et al ont observé un taux de succès virologique (CV < 40 copies/mL) chez 65 PVVIH débutant un TARV de première ligne entre Janvier et Juin 2014 de 72,3% à 6 mois et 87,7% à 12 mois de suivi (**Keita JAC 2019**).

3.3. Déterminants du succès virologique

3.3.1. Observance

L'observance est la clé du succès du traitement antirétroviral. En effet, l'observance du traitement antirétroviral permet l'obtention et le maintien d'une charge virale (CV) indétectable, empêchant l'acquisition de mutations de résistance. L'éducation thérapeutique (ETP) de la personne vivant avec le VIH (PVVIH) est essentielle pour une bonne observance. Au Mali, l'ETP est proposée au sein de l'ensemble des centres de prise en charge de l'infection par le VIH. En plus des médecins et des pharmaciens, les psychologues ou éducateurs thérapeutiques participent activement à l'ETP de la PVVIH et au suivi de l'observance. Les associations occupent une grande place dans la prise en charge de l'infection par le VIH, elles apportent leur aide pour le renforcement de l'observance à travers l'organisation des « clubs d'observance » et des groupes de parole animés par des personnes vivant avec le VIH/SIDA (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**). L'objectif principal de ces soutiens à l'observance est l'obtention d'une observance > 95 % (**Rapport Morlat 2018**). En effet, il est nécessaire de prendre plus de 95 % des doses prescrites pour obtenir la suppression virologique, et éviter la sélection de mutations de résistance (**Paterson Ann Intern Med 2000, Miller AIDS Read 2000**).

Traditionnellement, l'observance est évaluée au niveau individuel au cours de la consultation à travers l'interrogatoire (auto-déclaration ou auto-questionnaire) et le comptage des comprimés, ou par le suivi électronique en temps réel de l'observance (moniteur électronique sans fil de suivi) ou au cours d'un examen biologique (dosage pharmacologique des ARV). Ce dernier reste l'examen de référence (**Haberer AIDS 2013**). Plusieurs facteurs sont associés à un défaut d'observance : le sexe masculin, le fait d'oublier des prises d'ARV, le fait de n'avoir pas accès à une alimentation suffisante, le fait de subir la stigmatisation ou la discrimination, la survenue d'effets indésirables liés au traitement, le fait d'être à l'extérieur de la maison ou en voyage, le fait d'être confronté à un problème financier pour le transport, le fait de se sentir malade, le fait d'avoir une expérience négative (réprimande) ou d'être dans l'impossibilité d'attirer l'attention du staff médical sur soi (**De Beudrap JAIDS 2013, Fox JAIDS 2012, Boullé JAIDS 2015, Croome AIDS 2017, Shubber Plos Med 2016**). Plusieurs méthodes sont proposées pour renforcer l'observance. Les méthodes de l'aide à l'observance appuyées par la communauté des PVVIH sont

parmi les plus efficaces, elles améliorent le taux de suppression virologique et permettent d'alléger la charge qui pèse sur les systèmes de santé, liée à la gestion d'un nombre de PVVIH de plus en plus élevé accédant aux soins (augmentation du nombre de PVVIH prises en charge non suivie de recrutement de personnels de soins) (**Fatti AIDS Care 2016, Grimsrud JAIDS 2016**).

3.3.2. Sensibilité du virus au traitement antirétroviral

Le succès virologique n'est possible que si le virus n'a pas de mutations de résistance impactant la sensibilité au traitement antirétroviral (**WHO Drug resistance 2017**). De manière générale, il existe deux catégories principales de résistance aux ARV :

- La résistance acquise ou secondaire due à des mutations de résistance qui surviennent chez une PVVIH sous TARV en raison d'une réplication virale liée à un défaut d'observance ou après arrêt thérapeutique inadéquat. Dans ce cadre, rentre aussi le cas d'un antécédent d'exposition aux ARV tel que la PTME et la PrEP (**WHO Drug resistance 2017**).

- La résistance transmise ou primaire détectée chez des PVVIH naïves d'antirétroviraux (ARV) initiant un traitement antirétroviral et sans antécédents d'exposition aux ARV, survenant lorsque la personne a été infectée par un virus portant déjà des mutations de résistance.

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse sur la résistance aux ARV (2001-2016) dans les pays à ressources limitées et intermédiaires a trouvé une augmentation substantielle de la résistance pré-thérapeutique dans tous ces pays (**Gupta Lancet Infect Dis 2017**). Sur la période 2014-2016, la résistance pré-thérapeutique aux INNTI était de 10,7% (IC à 95% : 8,4–13,7) en Afrique Australe, 10,1% (IC à 95% : 8,2–12,4) en Afrique Orientale, 5,3% (IC à 95% : 3,3–8,5) en Afrique Occidentale et Centrale et 8,8% (IC à 95% : 6,2–12,4) en Amérique Latine et Caraïbes. Celle aux INTI allait de 2,2% (1,2–3,8), à 3,2% (3,3–8,5), à 3,7% (2,0–6,5) et à 4,1% (2,5–6,5) respectivement dans les régions précédemment citées (**Gupta Lancet Infect Dis 2017**). L'OMS recommande que les INNTI (EFV ou NVP) ne soient pas utilisés en première intention de traitement dans les pays où la prévalence nationale de la résistance pré-thérapeutique a dépassé 10% (OMS 2018). Au Mali, une étude récente sur 65 PVVIH (**Keita JAC 2019**) a trouvé une prévalence globale de la résistance primaire de 17,5% (3,2%, 15,9% et 0% pour les INTI, les INNTI et les IP, respectivement). La gestion de la résistance est soutenue par le Plan national de suivi de la résistance du VIH aux ARV avec l'appui de l'OMS (**Politique Protocole VIH Mali 2016**).

3.3.3. Qualité du suivi : rétention dans le soin et attrition

La bonne qualité de suivi des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral est définie par un fort taux de rétention dans le soin et par conséquent un faible taux d'attrition. La rétention dans le soin est la proportion de PVVIH en vie et sous traitement antirétroviral au cours d'une période de suivi donnée. Quant à l'attrition, elle est l'arrêt du traitement antirétroviral pour quelque raison que ce soit, perte de vue, décès et arrêt volontaire du traitement tout en restant dans le soin (**Rosen Plos Med 2007, Auld Plos One 2011**). Mais les programmes de prise en charge de l'infection par le VIH évaluent très souvent la qualité de suivi par l'absence d'attrition, définie comme restreinte aux perdus de vue et aux décès (**Fox JAIDS 2015, Auld JAIDS 2016**). Le transfert dans un autre centre n'est pas considéré comme une attrition car on suppose que les PVVIH transférées sont retenues dans le soin (**Rosen Plos Med 2007**).

3.3.3.1. Perdu de vue

A l'ère du traitement universel, Fox et al (**Fox Plos Med 2017**) ont proposé une cascade permettant de saisir le comportement de personnes vivant avec le VIH dans le soin incluant les possibilités d'être perdues de vue. Elle est divisée en quatre étapes à savoir du dépistage à l'enrôlement dans le soin, de l'enrôlement à l'initiation du traitement antirétroviral, de l'initiation du traitement à la rétention précoce et de la rétention précoce à la rétention à long terme (à vie) sous traitement antirétroviral. La perte de vue peut intervenir à chaque étape de la cascade (Figure 15).

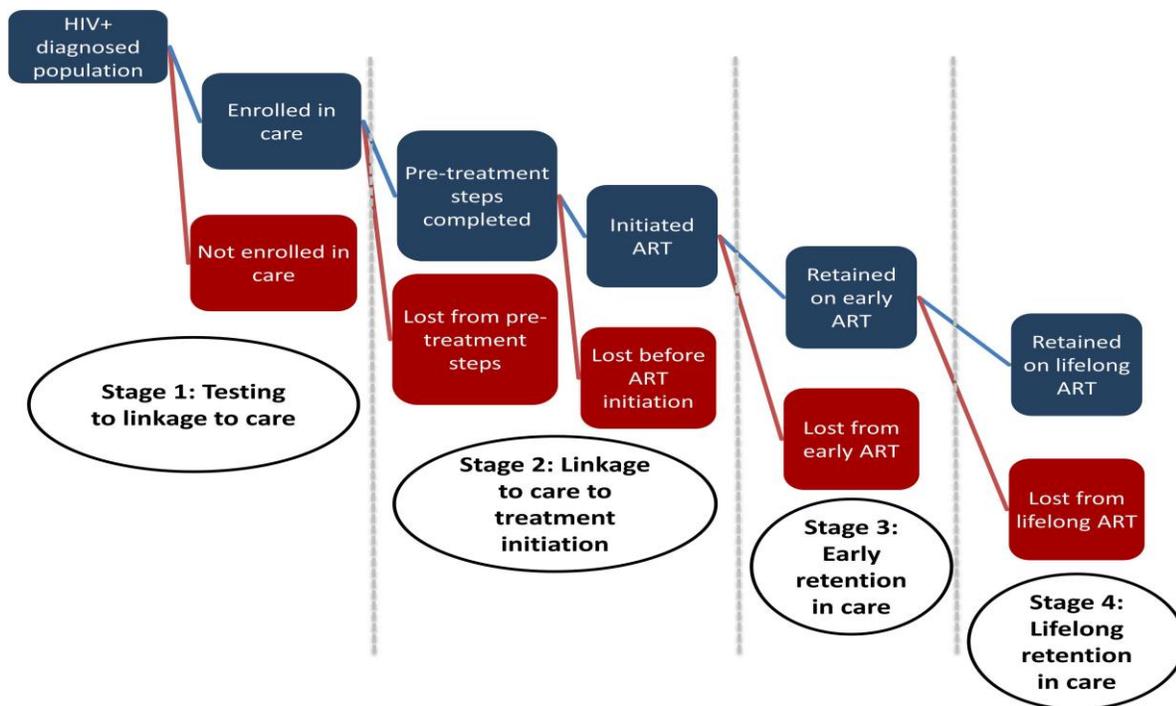


Figure 15 : Cascade de soins et possibilités d'être perdu de vue à l'ère du traitement antirétroviral universel (Fox Plos Med 2017).

Par ailleurs, bien que l'efficacité du traitement antirétroviral initial (utilisation d'anti-intégrases) définie par une charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/mL) continue de s'améliorer au cours du temps (Carr AIDS 2019), plus de 20% des PVVIH après 2010 sous inhibiteurs d'intégrase ont expérimenté un échec virologique au bout de 36 mois (Carr AIDS 2019). Ces échecs virologiques étaient dus pour la plupart aux perdus de vue et aux arrêts du TARV. (Lee Plos One 2014, Carr AIDS 2019).

Plusieurs études se sont intéressées à l'incidence des perdus de vue et à ses facteurs déterminants.

- Définitions

Une personne perdue de vue (PDV) est une personne qui est entrée dans le soin, a été suivie dans un centre, mais qui n'est plus venue à sa visite clinique et/ou biologique, ou à la dispensation des antirétroviraux depuis un intervalle de temps donné. Cet intervalle de temps varie d'un programme de prise en charge de l'infection par le VIH à un autre et va de 2 mois à 12 mois (Chi Plos Med 2011, Shepherd AJE 2013).

L'OMS propose d'utiliser un intervalle de temps de 90 jours (3 mois) à compter de la date de la visite programmée manquée, c'est-à-dire qu'une personne est perdue de vue lorsqu'elle n'a pas donné de nouvelles pendant trois mois après la date du dernier rendez-vous proposé ou de la dispensation des antirétroviraux programmée à laquelle elle ne s'est pas présentée au centre (**WHO Monitoring 2008**).

- Incidence

Les programmes d'Afrique sub-Saharienne utilisent différentes définitions de PDV, soit une absence de visites durant 90 jours après la dernière visite effectuée (**Toure AIDS 2008**) ou après le dernier rendez-vous programmé manqué (**Unge JAIDS 2009**) soit une absence de visites durant 180 jours après la dernière visite effectuée (**Cornell AIDS 2010, Kaplan Plos Med 2017**). L'incidence des perdus de vue en Afrique sub-Saharienne chez les PVVIH adultes sous TARV varie selon la définition utilisée (absence de visites durant 90 ou 180 jours). Si l'on utilise une définition de PDV d'absence de visites durant 90 jours, l'incidence de PDV à 12 mois était de 16,0% (IC à 95% : 16,0-18,0) en Côte d'Ivoire en ne considérant que les PVVIH PDV avant la date de clôture de la base de données (**Toure AIDS 2008**) et de 26,0% (IC à 95% : 24-33) au Kenya en considérant toutes les PVVIH PDV au cours du suivi (**Unge JAIDS 2009**). Ces incidences étaient plus élevées que celles observées à 12 mois par des études utilisant une définition de PDV d'absence de visites durant 180 jours, qui étaient de 14,4% (IC à 95% : 14,1-14,8) en Afrique du Sud pour les PVVIH PDV avant clôture de la base de données (**Cornell AIDS 2010**) et de 17,0% (IC à 95% : 16,6-17,4) en Afrique du Sud pour toutes les PVVIH PDV au cours du suivi (**Kaplan Plos Med 2017**). L'incidence des PDV est plus élevée si l'on considère toutes les PVVIH PDV au cours du suivi plutôt que les PDV avant la clôture de la base (**Unge JAIDS 2009, Kaplan Plos Med 2017**). L'incidence des PDV est plus élevée la première année de suivi sous TARV (**Unge JAIDS 2009, Cornell AIDS 2010, Kaplan Plos Med 2017**). L'incidence augmente avec l'augmentation de la durée de suivi sous TARV, de 14,4% à 12 mois à 35,8% à 60 mois (**Cornell AIDS 2010**), de 17,0% à 12 mois à 25,1% à 24 mois (**Kaplan Plos Med 2017**). Mberi et al ont également observé que l'incidence des PDV (toute absence de visites durant 180 jours après la dernière visite effectuée) augmente avec la durée de suivi sous TARV (10,3% à 1 an vs. 40,5% à 8 ans) mais que le nombre de PVVIH PDV chaque année diminue par année de suivi supplémentaire (Figure 16) (**Mberi BMC Health Res**

2015). Par ailleurs une étude chez 50 060 PVVIH issues de 15 pays d’Afrique sub-Saharienne, d’Asie et d’Amérique du Sud de la collaboration AntiRetroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC), a utilisé une définition de PDV avant la clôture de la base comme l’absence de visites pendant 365 jours après la dernière visite effectuée et a observé un pourcentage médian de PDV de 8,5% (IQR : 4,2-19,7%) à 12 mois (**Forster WHO Bull 2008**).

Des études en Afrique du Sud ont corrigé l’incidence des PDV par la mortalité en identifiant dans des registres de décès nationaux les PVVIH décédées parmi les PVVIH PDV (**Van Cutsem Plos One 2011, Grimsrud JECH 2016**). Elles ont observé une baisse de l’incidence des PDV avant la clôture de la base à 12 mois (absence de visites durant 180 jours après la dernière visite effectuée) après correction par la mortalité, de 10,0% et 6,9% avant correction à 8,0% et 4,3% après correction respectivement (**Van Cutsem Plos one 2011, Grimsrud JECH 2016**).

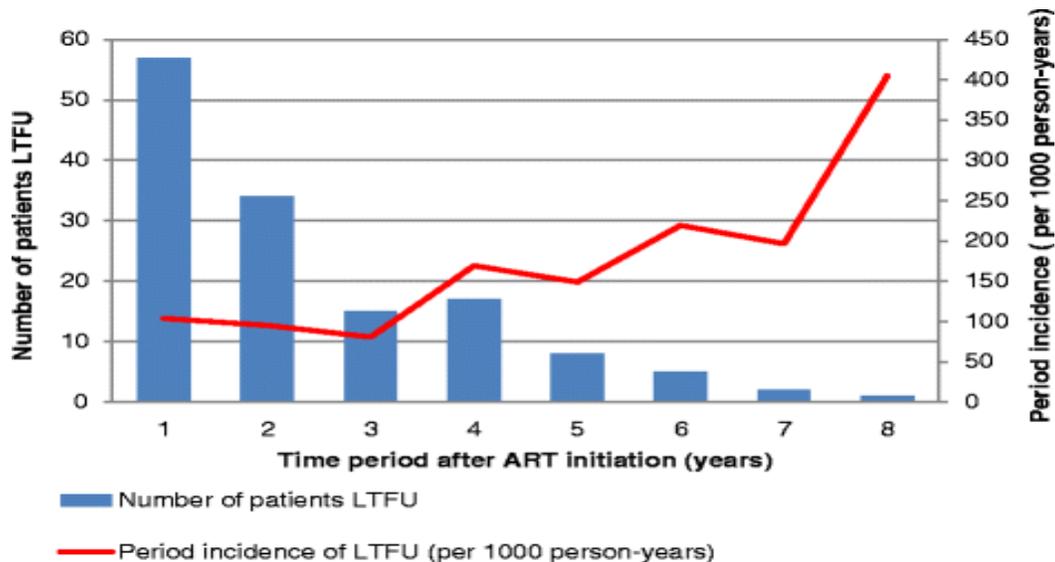


Figure 16 : Nombre de PVVIH traitées perdues de vue par année après initiation du TARV et incidence de la perte de vue au cours du temps, cohorte de Pharmacovigilance Tshepang, 2004–2012 (**Mberi BMC Health Res 2015**).

- Facteurs de risque

Dans les programmes de prise en charge de l’infection par le VIH d’Afrique sub-Saharienne, à quelques différences près dans le choix des variables d’intérêt, on retrouve les mêmes facteurs de risque associés à la PDV quelle que soit la définition utilisée. Les caractéristiques à l’initiation du TARV identifiées comme associées à la PDV sont le sexe masculin, le jeune âge (< 30 ans), le

fait d'être au stade clinique 3-4 de l'OMS, le fait d'avoir une insuffisance pondérale ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) ou un faible taux d'hémoglobine ($< 8 \text{ g/dL}$) (**Ekouevi TMIH 2010, Cornell AIDS 2010, Auld Plos one 2011, Grimsrud JAIDS 2014 (a), Asimwe BMC Infect Dis 2016**), une période récente d'initiation du TARV et une taille plus importante du programme (**Cornell AIDS 2010, NGlazi JAIDS 2011, Grimsrud JAIDS 2014 (a)**). La mauvaise observance (**Megerso HIV AIDS (Auckl) 2016, Kaplan Plos Med 2017**), le fait d'être sans emploi ou journalier (**Megerso HIV AIDS (Auckl) 2016, Auld JAIDS 2016**), la non prescription d'une prophylaxie par cotrimoxazole et/ou isoniazide (**Auld Plos one 2011, Megerso HIV AIDS (Auckl) 2016**), le fait d'avoir une tuberculose active (**Bucciardini Plos one 2015, Boullé JAIDS 2015, Asimwe BMC infect Dis 2016**), l'absence de soutien psychologique (**Siril AIDS Res Ther 2017**), le non partage de la connaissance du statut VIH (**Akilimali Plos one 2017**), le fait de vivre seul, le fait d'avoir un faible niveau d'étude ou un niveau universitaire (**Auld JAIDS 2016, Mutevedzi TMIH 2013**) et le fait d'être enceinte à l'initiation du TARV (**Auld JAIDS 2016, Kaplan Plos Med 2017**) étaient également associés au fait d'être PDV. Mberi et al ont observé que la proportion de PVVIH ayant des taux de CD4 à l'initiation du TARV $< 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ était plus importante chez les non PDV que chez les PDV ($p=0,048$). Par contre la proportion de PVVIH ayant des derniers taux de CD4 avant PDV $< 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ était plus élevée chez les PDV que chez les non PDV ($p < 0,001$) (Figure 17) (**Mberi BMC health Res 2015**). Le fait d'avoir une dernière charge virale avant PDV détectable ($> 50 \text{ copies/mL}$) était également associé au fait d'être PDV (Figure 17) (**Mberi BMC health Res 2015**). Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études (**Mutevedzi TMIH 2013, Kaplan Plos Med 2017, Arnesen Plos one 2017**). Grimsrud et al ont montré que l'association des taux de CD4 à l'initiation du TARV $< 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ avec le fait d'être PDV était surtout liée à la non prise en compte des décès précoces parmi les PVVIH PDV (**Grimsrud JECH 2016**). Dans ce cas, si l'on peut exclure les décès précoces chez les PDV, les PVVIH ayant un taux de CD4 à l'initiation du TARV $> 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$ étaient plus à risque d'être PDV (**Grimsrud JECH 2016, Bock Plos one 2018**).

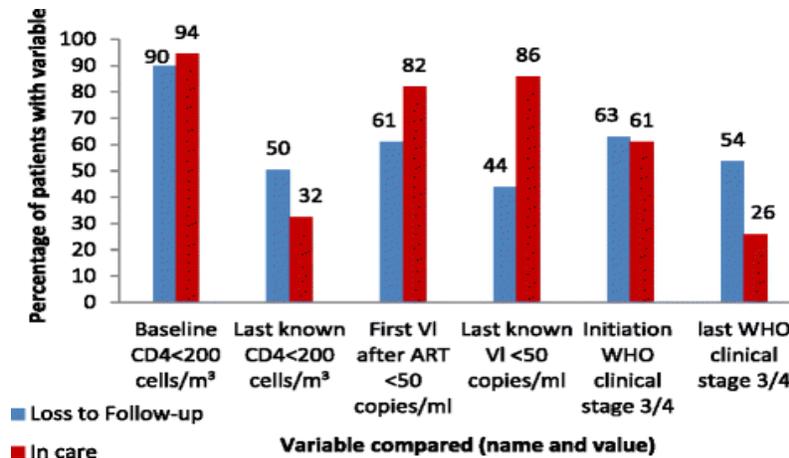


Figure 17 : Comparaison des taux de CD4, des niveaux de charge virale et des stades cliniques de l’OMS à l’initiation du traitement antirétroviral ou des dernières valeurs connues chez les PVVIH perdues de vue ou non, Cohorte de Pharmacovigilance Tshepang, 2004–2012 (**Mberi BMC health Res 2015**)

3.3.3.2. Réengagement dans le soin

En Afrique sub-Saharienne, des études se sont intéressées au retour dans le soin après traçage ou non des personnes vivant avec le VIH perdues de vue après l’initiation du traitement antirétroviral (**Hickey AIDS care 2016, Bershetyn CID 2017, Nabaggala BMC Res Notes 2018**). D’autres études se sont intéressées à la mortalité chez les PVVIH PDV en utilisant soit la modélisation (**Brinkhof Plos one 2010, Egger Plos Med 2011**) soit les registres nationaux de décès (**Fox TMIH 2010 (a), Verguet JID 2013**) ou de façon plus large à l’identification parmi les PVVIH PDV des décès, des transferts silencieux (transferts non officiels) et des arrêts volontaires de TARV en utilisant le traçage par des paires PVVIH, par contacts téléphoniques ou par des visites à domicile (**Caluwaerts Int Health 2009, Geng TMIH 2010, McMahon Plos one 2013, Wilkinson TMIH 2015, Rachlis JAIDS 2015, Geng CID 2016, Chammartin CID 2018**).

- Définition

Le réengagement dans le soin est le fait d’avoir une visite clinique et/ou un prélèvement biologique dans le même centre d’initiation du TARV ou dans un autre centre de prise en charge après une interruption de suivi durant un intervalle de temps donné (**Hickey AIDS care 2016, Bershetyn CID 2017**).

- Incidence

Une étude multicentrique sur 3 pays (Ouganda, Kenya et Tanzanie) d'Afrique de l'Est a évalué l'effet du traçage sur le réengagement dans le soin chez 5 781 PVVIH adultes perdues de vue après initiation du TARV. Elle a rapporté une incidence cumulée du réengagement dans le soin à 12 mois après PDV de 13,3% (IC à 95% : 11,1-15,3) chez 991 PVVIH PDV tracées après tirage au sort contre 10,0% (IC à 95% : 9,1-10,8) chez 4 780 PVVIH PDV non tracées (**Bershetyn CID 2017**). Le traçage des PVVIH perdues de vue augmente le retour dans le soin (**Bershetyn CID 2017**). Par contre, une étude kényane ayant tracé 78 PVVIH adultes PDV après initiation du TARV a observé des incidences cumulées plus élevées du réengagement dans le soin, 14,0% (IC à 95% : 7,0-23,0) et 60,0% (IC à 95% : 48,0-69,0) respectivement à 3 et 6 mois après PDV (**Hickey AIDS care 2016**).

- Facteurs de risque

Plusieurs facteurs ont été rapportés par les PVVIH perdues de vue comme barrières au non-retour dans le soin notamment la stigmatisation perçue (**Hickey AIDS care 2016, Geng CID 2016**), les problèmes liés à la pauvreté ou à l'accès aux soins (manque de nourriture, manque d'argent, difficulté d'accès et transport coûteux, et temps d'attente en clinique trop long), les problèmes liés à la localisation du centre de prise en charge ou au staff médical (risque de divulgation du statut VIH, peur de la réprimande et manque d'égards de la part du personnel médical) et les problèmes d'horaires de travail interférant avec ceux de la visite clinique ou de la dispensation du TARV (**Raclis JAIDS 2015, Camlin AIDS 2016, Geng CID 2016**). Des PVVIH ont également évoqué comme raison de non-retour dans le soin, le fait de se sentir bien et de ne plus avoir besoin de soins (**Camlin AIDS 2016, Geng CID 2016**). Les PVVIH PDV qui ont évoquées des problèmes liés à la pauvreté ou à un mauvais traitement par le staff médical déclaraient être prêtes à revenir dans le soin si ces situations s'amélioraient (**Camlin AIDS 2016**).

En raison des données manquantes sur la charge virale puisqu'elle n'a été disponible au Mali que depuis fin 2010, nous avons ainsi ciblé l'estimation de la qualité du suivi par l'estimation de la perte de vue et du réengagement dans le soin, deux déterminants du succès virologique. En premier, nous avons donc estimé l'incidence de la perte de vue après l'initiation du TARV en tenant compte du décès et du transfert documenté dans un autre centre de prise de l'infection par le VIH, et identifié les facteurs de risque associés à cet évènement. En second, nous avons

évalué le réengagement dans le soin des PVVIH perdues de vue et identifié les facteurs prédictifs de ce retour dans le soin.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

Le projet de thèse a été initié et rédigé sous la supervision de Mme Dominique Costagliola, à l'époque directrice de l'unité INSERM UPMC UMR S 1136 et responsable de l'équipe 3 Epidémiologie clinique de l'infection par le VIH : stratégies thérapeutiques et comorbidités et de Mme Sophie Abgrall, médecin infectiologue clinicien à l'hôpital Antoine Bécère et épidémiologiste comme co-encadrante de la thèse, avec la collaboration de Mr Almoustapha I Maiga, pharmacien virologue et directeur du laboratoire d'étude de la résistance du VIH aux ARV au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/SIDA et la Tuberculose (SEREFO) au sein de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bamako, de Mr Fodié Diallo, médecin clinicien, directeur médical de ARCAD-SIDA et Mr Issouf I Maiga, médecin, directeur d'ESTHER Mali (actuel Expertise France Mali). Mme Laurence Lièvre, Ingénieur d'études, data manager dans l'équipe 3 a beaucoup contribué à l'aide à la programmation des codes SAS ayant servi à la recherche et la gestion des doublons intra et inter centres. L'idée du projet est partie du fait qu'après plus de dix ans d'élargissement de l'accès au traitement antirétroviral et d'amélioration de la prise en charge (accès à la charge virale à partir de 2011), il fallait évaluer la prise en charge de l'infection par le VIH en terme de succès thérapeutique en utilisant les données des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées et suivies dans l'un des 17 centres de prise en charge localisés à Bamako ou dans 5 autres régions du Mali et disposant du dossier médical électronique ESOPE (Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes Esther). Les PVVIH suivies dans les centres disposant d'ESOPE représentaient 69% de la file active des personnes vivant avec le VIH au Mali (**Manuel de procédures ESOPE CSLS 2014**). Il s'agissait d'identifier les déterminants socio-contextuels du succès thérapeutique après l'initiation d'un premier traitement antirétroviral. Celui-ci passant par un suivi de qualité, nous avons évalué au cours de notre travail la bonne qualité du suivi (indispensable au succès thérapeutique) en termes de décès, de perdus de vue et de réengagement dans le soin.

Sur les 17 centres disposant d'ESOPE, je n'ai pas pu récupérer les données d'un des centres. Donc, dans le cadre de la thèse, les données des personnes vivant avec le VIH traitées et suivies dans 16 centres de prise en charge à travers le Mali, perdues de vue ou non ont été considérées.

1. Base de données ESOPE

Le logiciel ESOPE "Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes Esther" a été développé à la demande du Groupement d'Intérêt Public (GIP) ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau) une organisation non-gouvernementale française en 2002 dans le cadre du programme d'accès aux antirétroviraux (ARV) en Afrique. Il a été développé par la société EPICONCEPT, spécialisée dans la mise en place de système d'information dans le domaine de la santé. Cette version d'ESOPE de 2002 a été actualisée plusieurs fois au fil des années. Sa dernière actualisation date de 2010 (ESOPE version 5.0). Les données utilisées dans cette thèse viennent d'ESOPE Adulte qui permet le suivi individualisé des PVVIH (dossier médical, prescription ARV, observance, suivi clinique et biologique), la production de rapports automatisés d'activité et de cohorte (indicateurs de prise en charge) et l'exportation des bases pour des analyses statistiques complémentaires.

1.1. Description d'ESOPE Adulte

Il présente plusieurs modules (Figure 18) : un module de gestion des PVVIH, un module de gestion des visites, un module d'analyse avec 5 composantes (le suivi d'activités, le suivi médical des PVVIH traitées et non traitées, le suivi médico-économique, le suivi de la disponibilité des ARV et de l'observance et le suivi pharmacologique) et un module de transfert des données. Pour chaque PVVIH, il existe une fiche "Patient" ainsi qu'une ou plusieurs fiches "Visites". La fiche "Patient" comprend trois onglets : identification, caractéristiques socio-économiques, antécédents ARV et saisie des variables personnalisées. La fiche "Visites" comporte sept onglets dont cinq sont disponibles pour toutes les PVVIH : clinique, biologie, prescription ARV, autres prescriptions et variables personnalisées par les centres de prise en charge. L'onglet "événement" apparaît à partir de la deuxième visite et celui du "traitement actuel" à partir des visites suivant la mise sous traitement antirétroviral. Le tableau descriptif de l'ensemble des variables d'ESOPE se trouve en Annexe (Tableau 1, page 221).

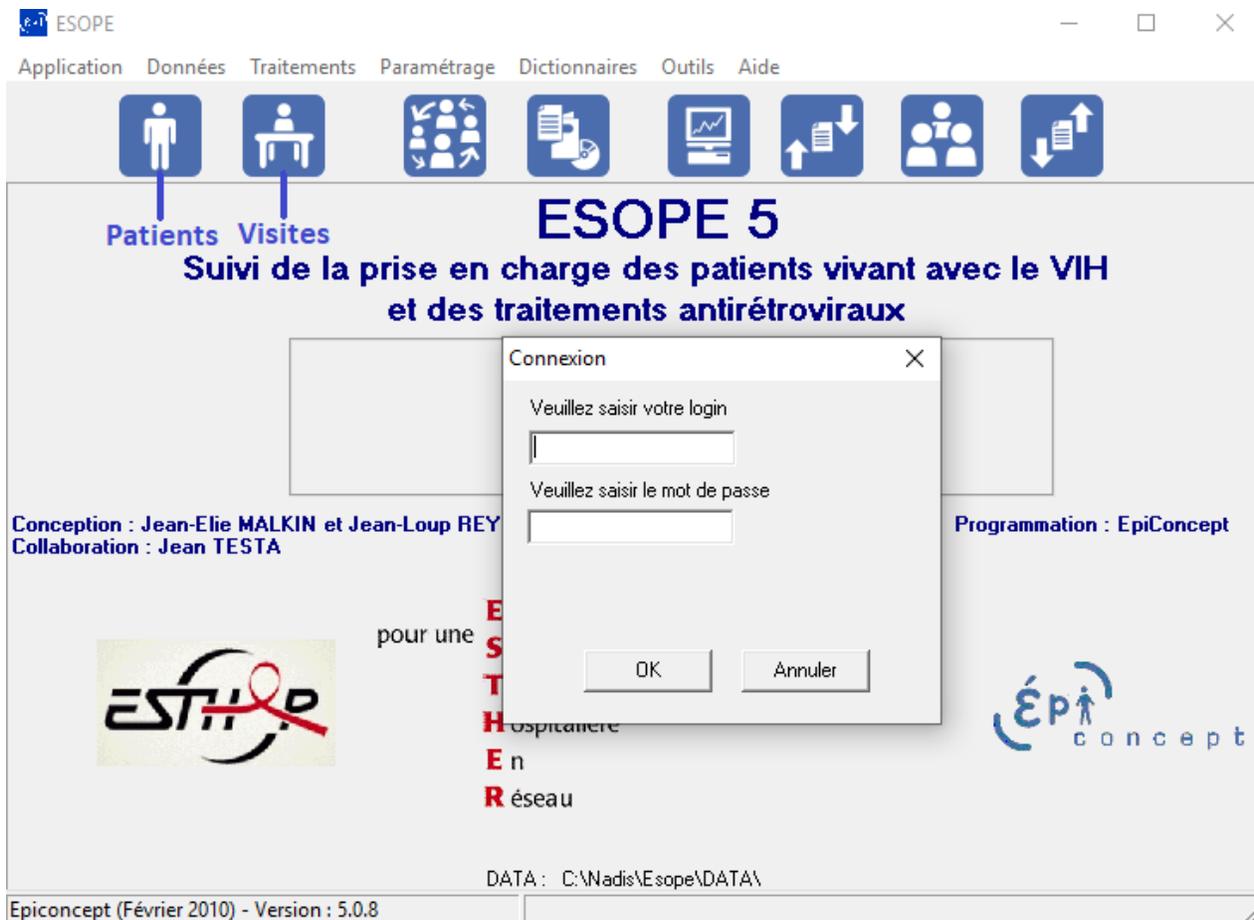


Figure 18 : Interface d'ESOPE

1.2. Implantation d'ESOPE Adulte au Mali

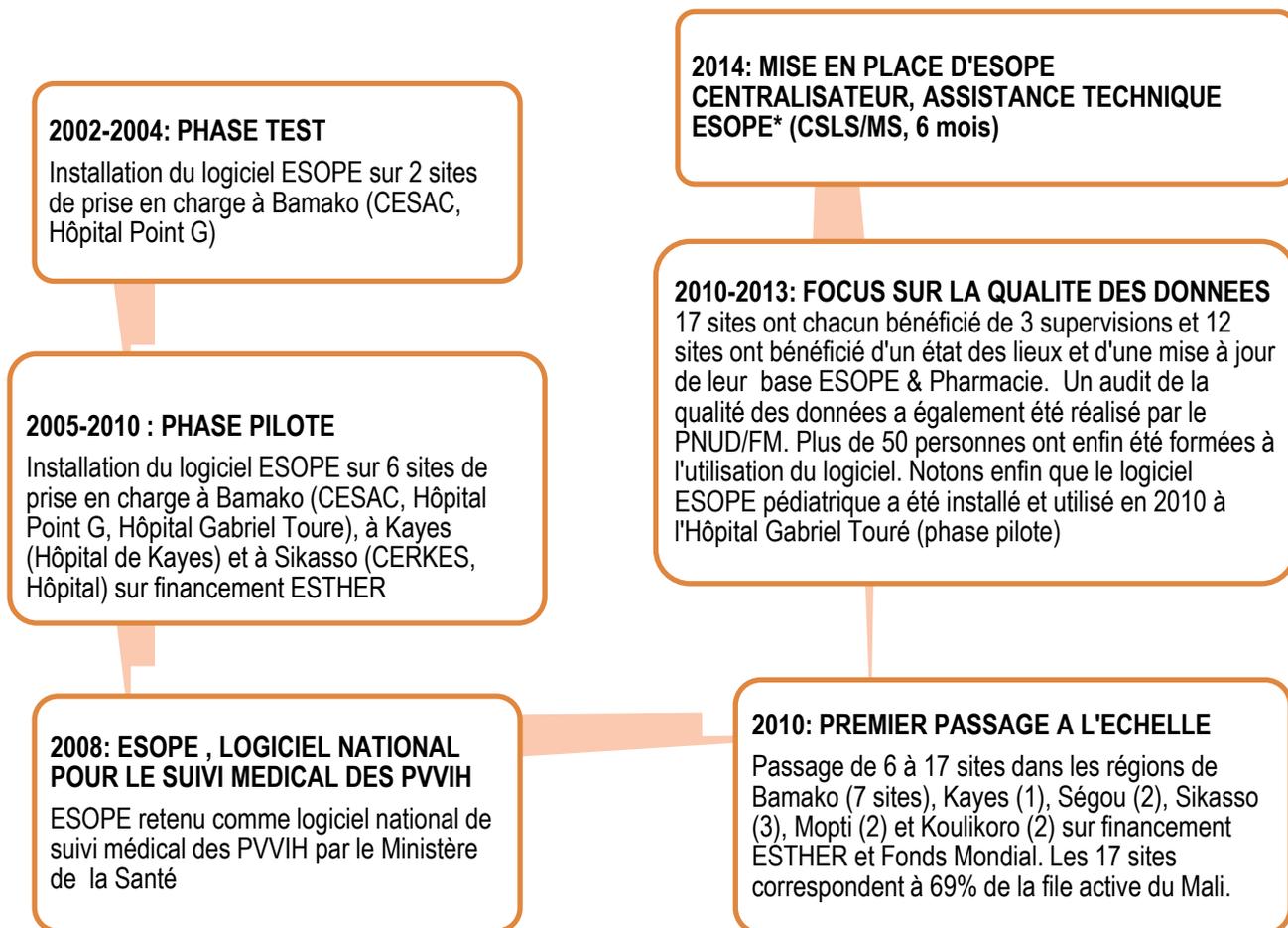


Figure 19 : Les grandes étapes d'implantation d'ESOPE au Mali

Le Ministère de la Santé (MS) à travers la Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/SIDA (CSLS) a adopté en 2008 le logiciel ESOPE pour le suivi médical des PVVIH comme logiciel national après une phase test concluante entre 2002-2004 sur deux centres de prise en charge de l'infection par le VIH d'envergure de Bamako (CESAC et CHU du Point-G) et une phase pilote sur 6 centres d'envergure de Bamako, Kayes et Sikasso entre 2005-2010. Avant fin 2010, le logiciel a été installé dans 11 autres centres de prise en charge de l'infection par le VIH. Le logiciel ESOPE est actuellement installé dans 17 centres de prise en charge et le Mali souhaitait étendre l'installation du logiciel sur l'ensemble des principaux centres de prise en charge (Figure 19) (**Manuel de procédures ESOPE CSLS 2014**). Mais le projet ESTHERAID d'ESTHER finançant la mise en place et

le suivi d'ESOPÉ a pris fin en 2015 et l'état n'a pas pu étendre l'installation d'ESOPÉ à d'autres centres de prise en charge.

Les 17 centres de prise en charge de l'infection par le VIH disposant du logiciel ESOPÉ sont :

7 centres au sein des communes de Bamako :

- Commune 1 : Unité de Soins, d'Animation et de Conseils (USAC) commune 1
- Commune 3 : Centres d'Écoute, de Soins, d'Animation et de Conseils (CESAC), CHU (Centre hospitalier universitaire) du Point-G, CHU Gabriel Touré,
- Commune 4 : USAC Commune 4 et USAC CNAM (Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie),
- Commune 5 : USAC commune 5.

9 centres régionaux :

- Région de Kayes : Hôpital régional de la ville de Kayes,
- Région de Koulikoro : CHU de Kati et USAC de Koulikoro,
- Région de Sikasso : Hôpital régional et le Centre de référence kéné Dougou solidarité (CERKES) de Sikasso et USAC de Koutiala,
- Région de Ségou : Hôpital régional et l'ONG WALE de Ségou,
- Région de Mopti : Hôpital régional et CESAC de la ville Mopti (**Manuel de procédures ESOPÉ CSLS 2014**).

1.3. Données recueillies dans ESOPÉ Adulte

Les médecins, les infirmiers et les opérateurs de saisie (OPS) recrutés dans chaque centre, étaient chargés de la saisie rétrospective et prospective. L'opérateur de saisie assurait la mise à jour quotidienne des dossiers médicaux.

Les saisies étaient faites à partir des données collectées dans des dossiers médicaux papiers. Selon les procédures établies, les saisies dans ESOPÉ concernaient les visites du premier suivi, les consultations de suivi standard de la personne vivant avec le VIH non traitée par ARV (suivi tous les 3 mois) ou traitée par ARV (suivis : J0 (initiation du TARV), J15, M1, M3, M6 et toutes les visites trimestrielles) avec les bilans biologiques standard et la consultation du dernier suivi (pour les PVVIH décédées, perdues de vue ...) de manière à recueillir toutes les informations sur le suivi clinique, immunologique et virologique de la personne. La saisie rétrospective concernait

l'ensemble des dossiers des PVVIH prises en charge avant la mise en place d'ESOPE dans les différents centres. Parallèlement, se faisait la saisie prospective des visites pour toutes les nouvelles PVVIH prises en charge. Depuis fin 2010, la saisie se fait en temps réel et donc toutes les visites effectuées au niveau des centres sont saisies dans la base de données avec une mise à jour de toutes les informations concernant les PVVIH suivies.

1.4. Contrôle de qualité des données d'ESOPE Adulte

Il était prévu de réaliser 2 supervisions des données d'ESOPE par an au niveau central (CSLS/MS et Esther). Compte tenu de l'insuffisance de budget, une seule supervision par an a été effectuée par la CSLS et ESTHER. En outre, l'OPS doit s'assurer de la bonne qualité des saisies.

Les supervisions de la qualité des données ESOPE sont réalisées à partir d'un canevas et d'un guide de supervision élaborés à cet effet comprenant les points suivants :

- Supervision du circuit de l'information : Description du support de collecte de données papier ; description de l'archivage ; méthode et état du classement ; description de la saisie ; organisation du circuit de l'information
- Analyse de la complétude et de la qualité de la base ESOPE : Complétude ; évaluation de l'activité de saisie, évaluation de l'activité des médecins ; qualité de la base (traitement de doublons, recherche des faux perdus de vue, vérification des données pour 10 PVVIH, recherche des données aberrantes à travers les requêtes paramétrées)
- Emission de commentaires et de recommandations après supervision

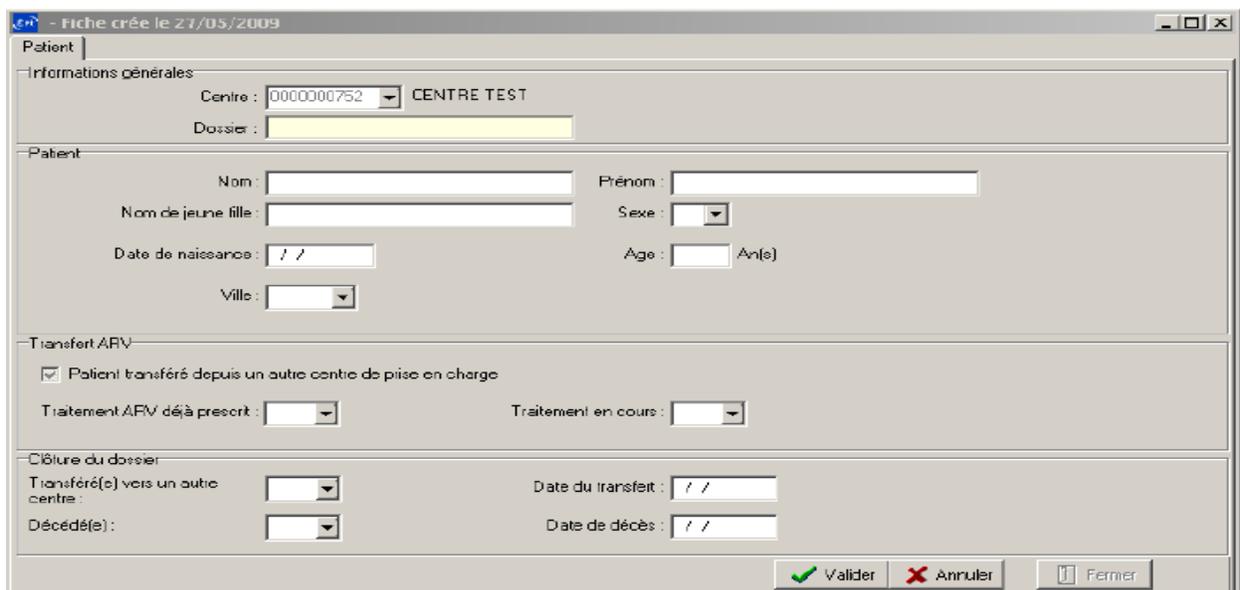
Au niveau des centres : L'OPS doit procéder chaque jour ou semaine à une auto vérification/contrôle des dossiers saisis et doit, toutes les semaines, prendre 10 dossiers PVVIH au hasard et les contrôler et s'assurer de l'absence des données aberrantes ou manquantes, et de corriger les erreurs. Le médecin responsable de la qualité des données doit chaque mois, évaluer la qualité des données en utilisant le canevas de supervision.

Au niveau Central : Le référent national ESOPE et son équipe doivent s'assurer de disposer de l'ensemble des rapports et des sauvegardes des centres (ex : renseigner dans un registre la bonne réception des rapports et des sauvegardes) et doivent faire un contrôle qualité à partir des rapports et des sauvegardes en utilisant le canevas de supervision (**Manuel de procédures ESOPE CSLS 2014**).

2. Gestion des données et sélection de la population d'étude

2.1. Recherche et gestion des doublons

Avant mon départ pour la France en Octobre 2015, sur les 17 centres de prise en charge disposant d'ESOPE j'ai pu récupérer les sauvegardes d'ESOPE (dossiers compressés) de 16 centres en plus du programme d'installation du logiciel ESOPE. Seule la sauvegarde de l'ONG WALE de Ségou n'a pas pu être récupérée. A mon Arrivée en France, j'ai installé le logiciel ESOPE, puis décompressé les sauvegardes et reconstitué la base ESOPE contenant l'ensemble des données pour chaque centre de prise en charge. Les données de chaque centre ont ensuite été extraites une première fois en 3 tables ("Patients", "Visites" et "Traitements") sous l'extension .dbf puis importées sous SAS. Il faut savoir que chaque enregistrement d'une nouvelle PVVIH dans ESOPE génère un identifiant composé du code du centre et d'un code numérique incrémenté automatiquement (ex 1^{ère} PVVIH du CESAC : 0000000063 00000001). Nous avons remarqué que, si à la saisie du dossier médical de la PVVIH l'on ne spécifie pas le centre de prise en charge, le code centre (centre test) par défaut paramétré dans ESOPE (0000000752) est utilisé pour générer l'identifiant de la PVVIH (ex : 0000000752 00000001) voir figure ci-dessous (Figure 20). Le code centre test est le même pour tous les centres de prise en charge. Compte tenu de cela nous avons fait une seconde extraction des 3 tables ("Patients", "Visites" et "Traitements") en gardant les données nominatives pour pouvoir identifier les doublons.



The screenshot shows a software window titled "Fiche créée le 27/05/2009" with a "Patient" tab. The form is divided into several sections:

- Informations générales:** "Centre" is a dropdown menu currently showing "000000752" and "CENTRE TEST". "Dossier" is an empty text field.
- Patent:** "Nom" and "Prénom" are empty text fields. "Nom de jeune fille" is an empty text field. "Sexe" is a dropdown menu. "Date de naissance" is a date field with slashes. "Age" is a text field followed by "An(s)". "Ville" is a dropdown menu.
- Transfert ARV:** A checkbox "Patient transféré depuis un autre centre de prise en charge" is checked. "Traitement ARV déjà prescrit" and "Traitement en cours" are dropdown menus.
- Closure du dossier:** "Transféré(e) vers un autre centre:" is a dropdown menu. "Date du transfert:" is a date field with slashes. "Décédé(e):" is a dropdown menu. "Date de décès:" is a date field with slashes.

At the bottom right, there are three buttons: "Valider" (with a green checkmark), "Annuler" (with a red X), and "Fermer" (with a window icon).

Figure 20 : Ecran de saisie d'un dossier "patient"

Le travail d'identification des doublons intra et inter centres a pris énormément de temps dans la mesure où il a fallu réfléchir à plusieurs stratégies. Les variables utilisées (prénom, nom, sexe, date de naissance, lieu de résidence, CD4 à l'initiation du TARV, date et type du premier TARV) pour distinguer les PVVIH étaient imprécises. Le nombre d'homonymes (mêmes noms et prénoms) était très élevé, et la date de naissance était non discriminante car beaucoup de PVVIH étaient nées le 1^{er} Janvier, les limites entre les quartiers de résidence sont mal connues, le nombre de données manquantes sur le niveau d'études était important, et la date et le type du premier traitement antirétroviral n'étaient pas discriminantes (différents d'un centre à l'autre). Le taux de CD4 à l'initiation du TARV n'était pas discriminante non plus (données manquantes, forte variation entre valeurs). Finalement, la stratégie retenue a consisté à supprimer toutes les PVVIH qui avaient même prénom, même nom, même sexe et même date de naissance en intra et inter centres (Figure 21). Le tableau donnant les détails sur les doublons intra et inter centres pour les 16 centres est disponible en annexe (Tableau 2, page 226).

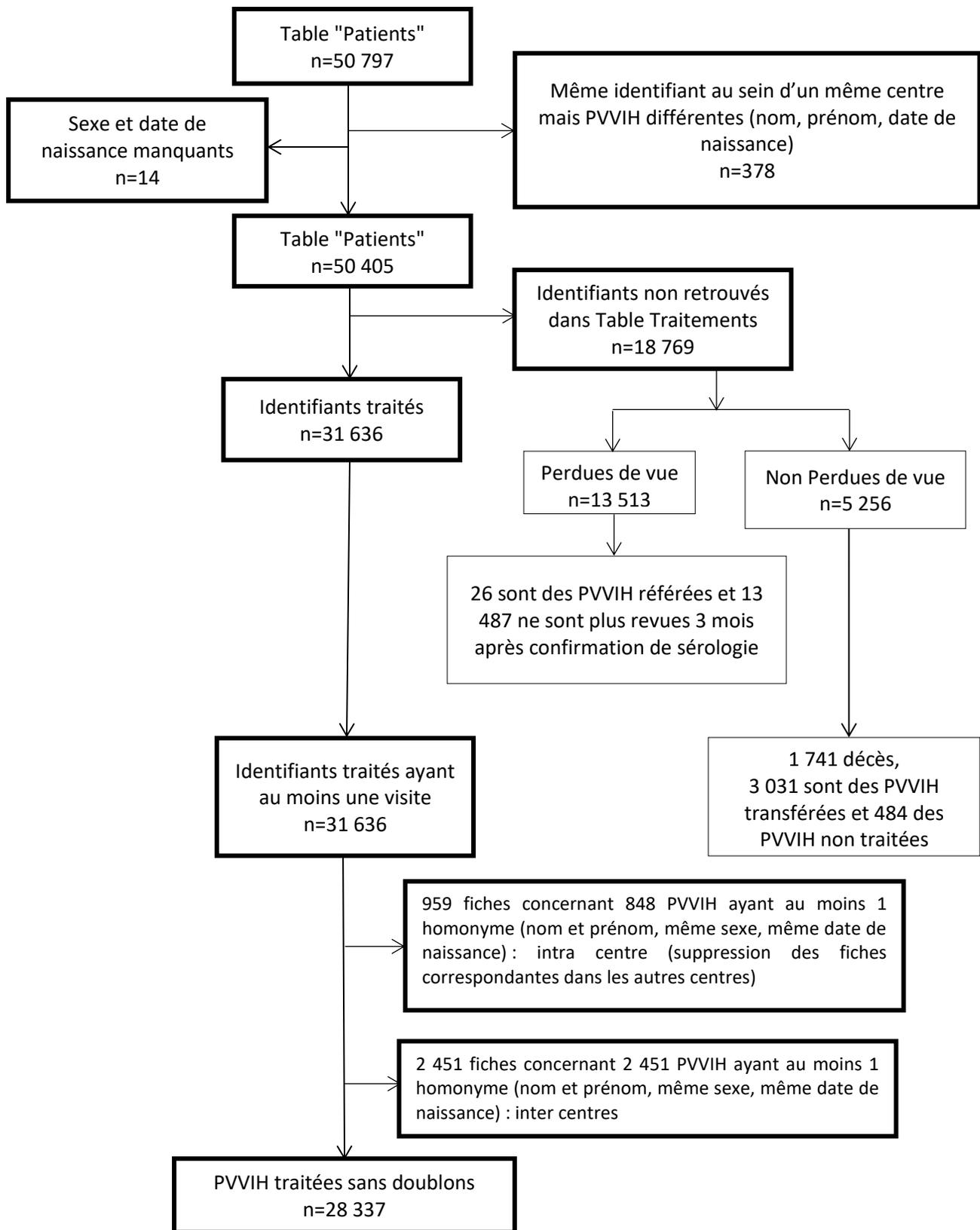


Figure 21 : Diagramme d'identification des doublons intra et inter chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans ESOPE

2.2. Sélection de la population d'étude

Pour ce travail de thèse, les personnes sélectionnées ont été les personnes infectées par le VIH-1, naïves, ayant initié une trithérapie antirétrovirale dans l'un des 16 centres disposant d'ESOPÉ entre le 1^{er} Janvier 2006 et le 31 Décembre 2013, âgées d'au moins 18 ans à l'initiation de la trithérapie et qui revenaient à leur visite clinique de suivi à un mois (M1) conformément aux recommandations nationales de prise en charge de l'infection par le VIH (Figure 22).

Les personnes infectées par le VIH-2 n'ont pas été considérées, compte tenu des différences de sensibilité au traitement antirétroviral des deux types de virus (**Rapport Morlat 2018**). Les femmes enceintes qui avaient débuté le traitement antirétroviral (TARV) pour leur grossesse au stade clinique OMS 1-2 et/ou avec un taux de CD4 >350/ μ L avant 2013 ont été exclues de l'étude, car le TARV initié pour la grossesse devait être arrêté ensuite après l'accouchement si le statut clinique et/ou biologique à l'initiation du TARV ne correspondaient pas aux recommandations nationales d'initiation du TARV. Il était nécessaire d'avoir la date exacte (JOARV) de mise sous traitement antirétroviral (TARV), nous avons donc exclu les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ayant des notions d'antécédents thérapeutiques. Les PVVIH n'ayant ni CD4 ni stade clinique à l'initiation du TARV ont également été exclues. Au Mali, les premières recommandations nationales sur la prise en charge de l'infection par le VIH et sur le TARV datent de fin 2005 nous avons décidé d'exclure les PVVIH débutant leur TARV avant 2006. Nous avons également exclu les PVVIH débutant leur TARV après 2013 pour laisser au moins une année entre l'initiation du TARV et la date de clôture de la base au 31 Mars 2015. Notre travail a finalement porté sur 9 821 PVVIH (Figure 22).

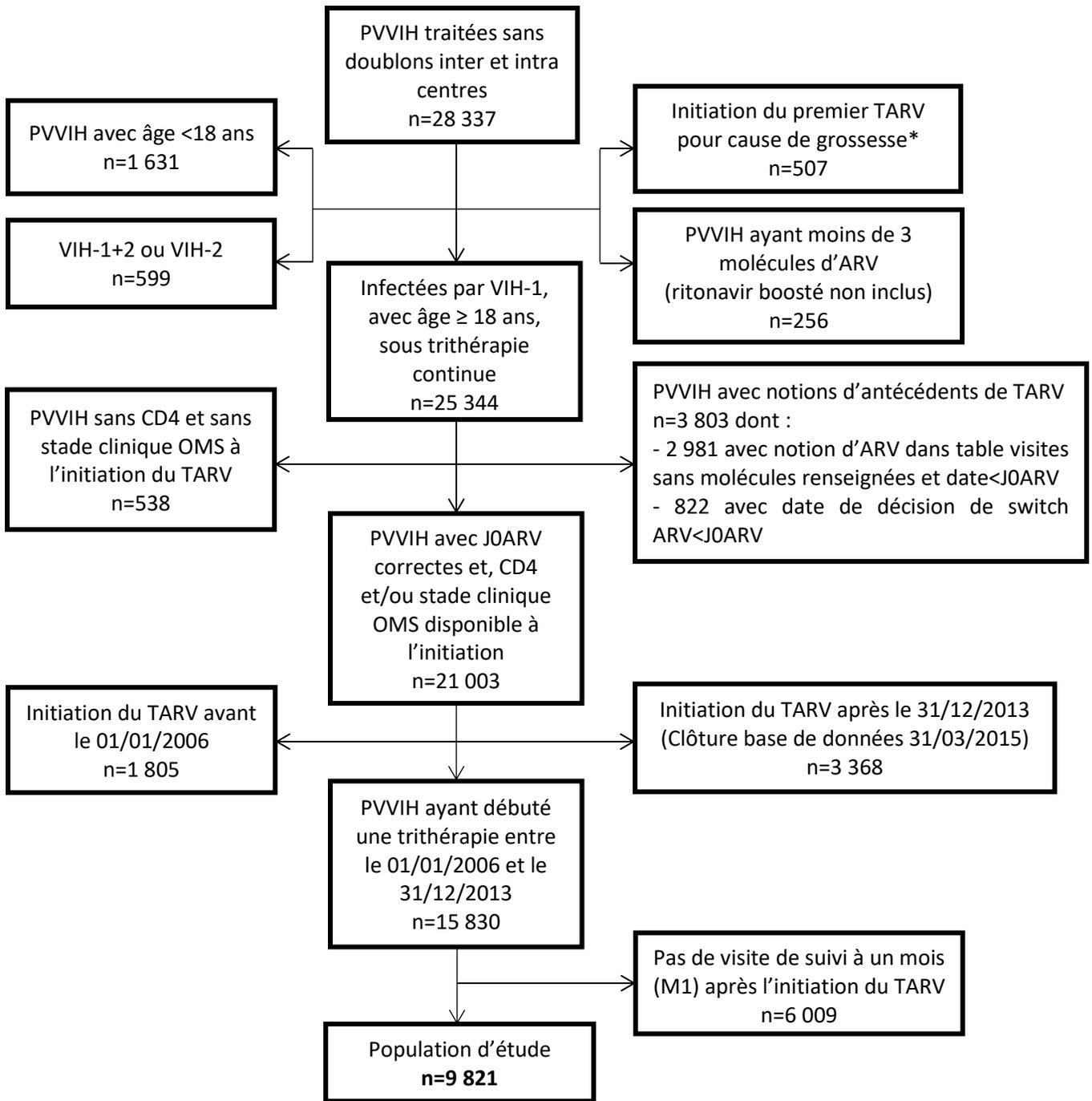


Figure 22 : Diagramme de sélection de la population d'étude

* Les femmes enceintes qui avaient débuté le traitement pour leur grossesse au stade clinique OMS 1-2 et/ou avec un taux de CD4 > 350/μL avant 2013 ont été exclues de l'étude, car le traitement initié pour la grossesse devait être arrêté ensuite après l'accouchement si le statut clinique et/ou biologique à l'initiation du TARV ne correspondaient pas aux recommandations nationales d'initiation du traitement antirétroviral.

3. Choix des évènements d'intérêts (critères de jugement) et analyses statistiques

Avec un objectif d'évaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral (succès thérapeutique), il aurait été naturel d'avoir la charge virale (CV). Pour rappel, au Mali, après l'initiation du TARV, il est recommandé de faire une CV tous les 6 mois ou à défaut au moins une CV par an (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**). Parmi les 9 821 PVVIH incluses dans notre étude, seules 886 (9%) ont bénéficié d'une mesure de la CV à 12 mois de suivi sous TARV. Compte tenu de cette faible réalisation de la mesure de la charge virale, nous avons donc décidé d'évaluer la qualité de suivi des PVVIH sous TARV au Mali notamment la perte de vue (PDV) et le réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH PDV. Ainsi, les évènements d'intérêts étudiés étaient la perte de vue, le transfert documenté dans un autre centre de prise en charge, le décès et le réengagement ultérieur dans le soin après perte de vue.

Premièrement, nous avons étudié la perte de vue avant la date clôture de notre base de données au 31/03/2015 en tenant compte des risques compétitifs de transfert dans un autre centre et de décès.

Deuxièmement, nous avons étudié le réengagement ultérieur dans le soin en considérant les PVVIH perdues de vue au cours de suivi (seul le premier épisode est considéré) avant le 31/12/2013.

3.1. Perdu de vue à 5 ans de traitement antirétroviral

Au Mali, après l'initiation du traitement antirétroviral, les visites cliniques avec dispensation d'ARV sont mensuelles les 3 premiers mois puis trimestrielles pour tout le reste du suivi (**Politique et Protocole VIH Mali 2006, 2008, 2010, 2013**). Nous avons utilisé la définition de la perte de vue proposée par Chi et al (**Chi Plos Med 2011**), car elle permet de réduire au mieux le risque de biais de classement (perdu de vue ou non) dans les programmes où le suivi clinique avec dispensation d'ARV est trimestriel au minimum. La perte de vue a donc été définie par une interruption de suivi d'au moins 6 mois entre la dernière visite de suivi et la dernière date de mise à jour des données dans ESOPE chez les PVVIH sans notion de transfert connu dans un autre centre ni de décès connu (**Chi Plos Med 2011, Shepherd AJE 2013, Mberi BMC Health Serv Res 2015**). Du point de vue du clinicien une personne étant considérée comme perdue de vue à la date de la visite programmée

manquée, la date de perdu de vue a été choisie comme la date de dernière visite de suivi plus 3 mois (**Shepherd AJE 2013, Mberi BMC Health Serv Res 2015**). Les transferts et décès sont définis dans ESOPE par oui ou non, avec la date de survenue renseignée si oui.

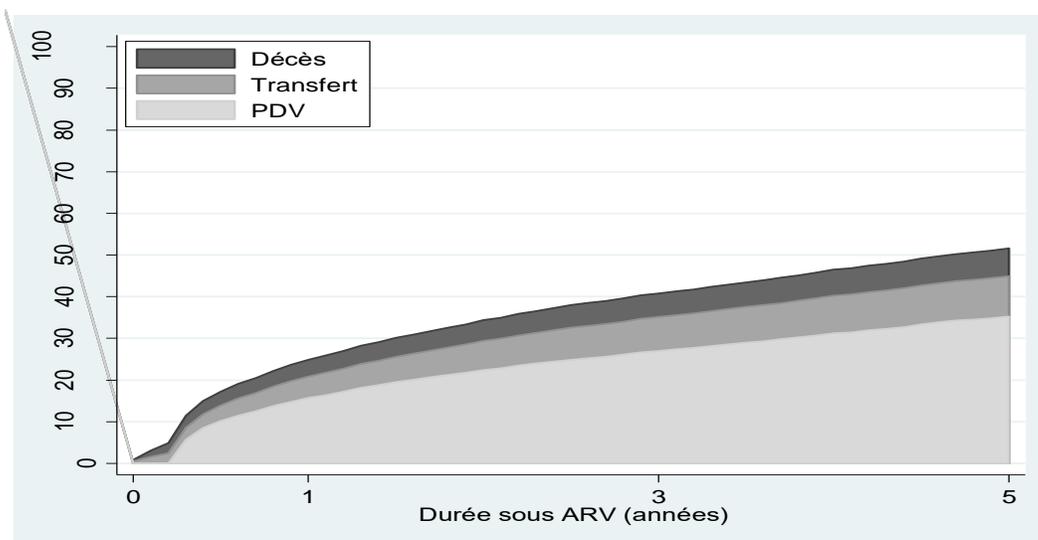
Le suivi a débuté à l'initiation du TARV et a été censuré à la première date parmi la date de survenue d'un des 3 événements d'intérêts (PDV, transfert ou décès), à la date de clôture de la base ou à 5 ans après l'initiation du TARV. La perte de vue étant évaluée jusqu'à 5 ans après l'initiation du traitement, nous avons souhaité prendre en compte les PVVIH transférées dans un autre centre ou décédées au cours du suivi dans les analyses. L'incidence cumulative de ces trois événements, PDV, transfert, décès, au cours du temps a été estimée en utilisant le modèle de Fine & Gray avec une approche de risques compétitifs (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Klein Biometrics 2005, Putter Stat Med 2007**). Les modèles de survie (Kaplan-Meier et Fine & Gray) ont pour objectif d'analyser la survenue d'un événement au cours du temps. Ces modèles de survie sont donc les plus adaptés pour les variables à expliquer avec censure (perte de vue, transfert et décès). Dans les analyses de survie, les données ont la particularité d'être incomplètes à cause des différents phénomènes de censure à droite (exemples : décès, transfert) car l'on ne peut mesurer l'évènement d'intérêt (exemple : perdu de vue) chez les PVVIH censurées. La méthode de survie classique (Kaplan-Meier) consiste à censurer le délai d'observation lorsque l'évènement d'intérêt ne s'est pas produit, supposant l'indépendance entre la censure et l'évènement d'intérêt, ce qui peut être source de biais quand cette indépendance n'existe pas. En effet, en dehors des censures administratives, non-informatives, l'hypothèse d'indépendance entre la censure et l'évènement d'intérêt est discutable notamment lorsque le délai d'observation est censuré du fait de l'apparition d'un autre événement appelé événement compétitif. Des études par simulation ont montré que la prise en compte des risques compétitifs permettait de limiter la surestimation de l'incidence observée avec la méthode de Kaplan-Meier (**Beyersmann Stat Med 2009, Allignol BMC Med Res Methodol 2011, Van Walraven J Clin Epidemiol 2016**). Dans cette étude, lors de l'évaluation de la perte de vue, le fait d'être transféré ou décédé avant toute possibilité d'être perdu de vue constitue un évènement compétitif puisqu'il modifie la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt.

L'analyse de survie classique pouvant être alors inappropriée, nous avons eu recours au modèle semi-paramétrique de Fine & Gray qui utilise une fonction d'incidence cumulée (Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999).

3.2. Réengagement dans le soin dans les 3 ans après perte de vue

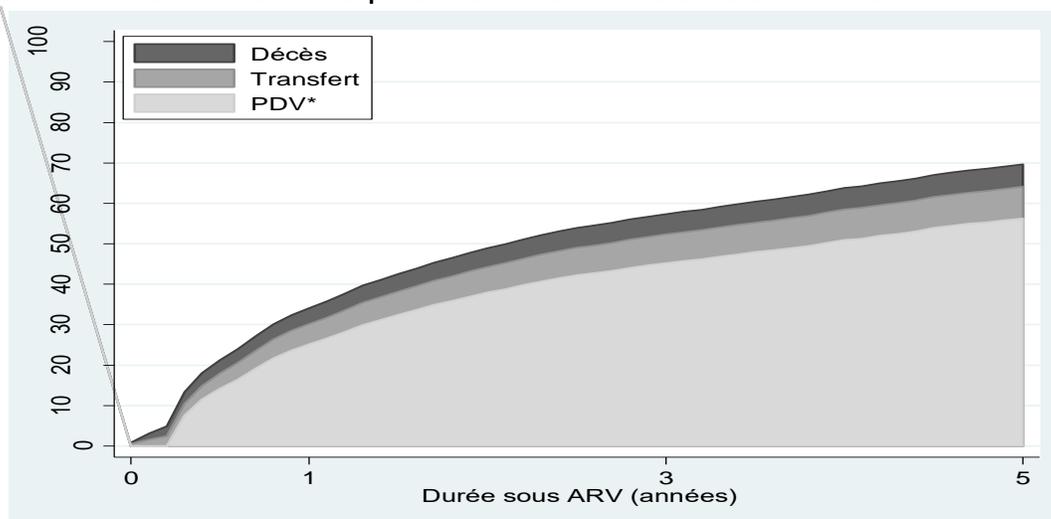
Dans cette étude, nous avons souhaité estimer l'incidence du réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH perdues de vue après l'initiation du TARV.

Tout d'abord nous avons fait une analyse préliminaire sur la population de notre première étude (n=9 821) en considérant toutes les PVVIH PDV au cours du suivi (seul le premier épisode de PDV a été considéré). La perte de vue donc a été définie comme la toute première interruption de suivi d'au moins 6 mois au cours du suivi après l'initiation du TARV. La date de perte de vue était la date de la visite programmée manquée. Avec cette définition de PDV, nous avons trouvé que 4 936 personnes étaient perdues de vue pendant le suivi avec des incidences cumulées estimées de PDV de 25,2% (IC à 95% : 24,3-26,1) à un an et 56,3% (IC à 95% : 55,2-57,5) à 5 ans de l'initiation du TARV (Figure 23). Le nombre de PVVIH PDV et les incidences cumulées de PDV étaient beaucoup plus élevés que celui et celles retrouvés dans notre première étude sur les perdues de vue avant la date de clôture de la base de données, qui retrouvait 3 090 PVVIH PDV et des incidences cumulées estimées de PDV de 15,7% (IC à 95% : 15,1-16,4) à un an et 35,2% (IC à 95% : 34,2-36,3) à 5 ans de l'initiation du TARV (Figure 23). Les différences de ces dernières incidences cumulées avec les incidences cumulées de PDV au cours du suivi peuvent laisser penser qu'un nombre important de personnes reviennent dans le soin après avoir été PDV initialement pendant au moins 6 mois. On en déduit que parmi les 4 936 PVVIH PDV au cours du suivi, 1 846 (37%) PVVIH reviennent dans le soin. Pour ces 1 846 personnes, le suivi médian entre l'initiation du TARV et la date de PDV est de 9 mois (IQR, 4-18), le délai médian avant de revenir dans le soin est de 8 mois (IQR, 7-12) et la durée médiane de suivi ultérieur après retour dans le soin est de 49 mois (IQR, 19-70). Ces personnes ont donc une rupture de suivi relativement précoce, reviennent environ un an après cette rupture et restent ensuite de façon durable dans le soin.



	N	1 an	3 ans	5 ans
PDV	3 090	15,7 (15,1-16,4)	27,0 (26,2-27,8)	35,2 (34,2-36,3)
Transfert	872	5,1 (4,7-5,6)	8,1 (7,6-8,7)	9,7 (9,1-10,4)
Décès	607	4,0 (3,7-4,4)	5,7 (5,2-6,2)	6,7 (6,2-7,2)

PDV : personnes non venues dans le soin pendant au moins 6 mois avant la clôture de la base



	N	1 an	3 ans	5 ans
PDV*	4 936	25,2 (24,3-26,1)	45,3 (44,3-46,2)	56,3 (55,2-57,5)
Transfert	720	5,0 (4,6-5,4)	7,1 (6,6-7,6)	7,8 (7,2-8,5)
Décès	515	4,0 (3,6-4,4)	5,0 (4,6-5,5)	5,5 (5,1-6,0)

*PDV : personnes non venues dans le soin pendant au moins 6 mois au cours du suivi.

Figure 23 : Courbes d'incidences cumulées de perte de vue, de transfert et de décès estimées par risques compétitifs. Les tables en dessous des graphiques donnent les incidences cumulées estimées pour chaque événement à 1, 3 et 5 ans avec leur IC à 95%, PDV (absent \geq 6 mois avant clôture de la base) et PDV* (absent \geq 6 mois au cours du suivi). N est le nombre total de PDV, transfert ou décès estimé à la fin du suivi selon la définition de PDV utilisée.

La population pour cette deuxième étude est la même que celle de la première étude en ne conservant pas cependant les PVVIH qui ont débuté un TARV en 2013 dans un premier lieu et celles qui étaient PDV après le 31 Décembre 2013 dans un second lieu. En effet, dans notre analyse préliminaire, la médiane de suivi avant PDV étant de 9 mois et la médiane du délai entre PDV et retour dans le soin de 8 mois pour les personnes qui retournent dans le soin, nous avons souhaité laisser un intervalle de temps suffisant (au moins 2 ans) avant la date de clôture de la base de données (31 Mars 2015) pour que les PVVIH PDV aient l'opportunité de revenir dans le soin.

Le réengagement dans le soin a donc été étudié chez les PVVIH débutant un TARV entre 2006 et 2012, perdues de vue avant le 31 Décembre 2013. Parmi les PVVIH PDV, nous avons distingué celles qui revenaient dans les 3 ans après PDV de celles qui ne revenaient pas. Compte tenu du fait que nous n'avons pas les données de la personne d'un centre ESOPE à un autre, que tous les centres de prise en charge du Mali ne disposent pas d'ESOPE, et que nous n'avons pas les moyens de tracer les PVVIH PDV (identification des transferts silencieux et des décès après PDV), nous n'avons donc évalué le réengagement ultérieur dans le soin que dans le centre d'initiation du traitement antirétroviral sans notions de risques compétitifs. Le réengagement dans le soin est défini par le fait d'avoir au moins une visite clinique et/ou un prélèvement biologique dans le même centre que le centre d'initiation du traitement antirétroviral après une période d'absence de soin d'au moins 6 mois au cours du suivi. Le suivi a débuté à la date de la perte de vue et a été censuré à la première date parmi la date du réengagement dans le soin, la date de clôture de la base ou à 3 ans après la date de perte de vue. L'incidence cumulative du réengagement dans le soin dans les 3 ans après perte de vue a été estimée avec le modèle de Kaplan-Meier.

3.3. Facteurs de risque associés à nos évènements d'intérêt

Les facteurs de risque associés à la perte de vue (PDV) définie comme une période d'absence de soin ≥ 6 mois avant clôture de la base de données ont été analysés à l'aide d'un modèle de Cox à risques compétitifs. Les facteurs de risque associés au réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH PDV avant le 31/12/2013 ont été analysés à l'aide d'un modèle de Cox sans risques compétitifs. Les facteurs de risque ont été considérés à l'initiation du TARV et ceux pris en compte

étaient : le sexe, le fait d'être enceinte à l'initiation du TARV, l'âge, le stade clinique OMS, le taux de CD4, la période d'initiation du TARV, le type de TARV, le statut marital, le niveau d'étude, la profession et le secteur d'activité, la région et le niveau d'expertise du centre de soins, et le lieu de résidence. Une variable combinant le sexe et le fait d'être enceinte à l'initiation du TARV a été créée en trois catégories (hommes, femmes non enceintes et femmes enceintes). Comme les PVVIH qui ont un taux de CD4 < 200 cells/ μ L et/ou qui sont au stade clinique de l'OMS 3-4 sont les PVVIH les plus sévèrement immunodéprimées (**Rapport Morlat 2018**), nous avons également créé une variable combinée avec le taux de CD4 et le stade clinique de l'OMS en 4 catégories (stade OMS 1-2 et CD4 \leq 200 cells/ μ L, stade OMS 1-2 et CD4 > 200 cells/ μ L, stade OMS 3-4 et CD4 \leq 200 cells/ μ L et stade OMS 3-4 et CD4 > 200 cells/ μ L). Les périodes d'initiation du TARV (2006-2007, 2008-2009, 2010-2012 et 2013) ont été choisies pour coïncider avec les années de révision des recommandations nationales de prise en charge de l'infection par le VIH. Une variable activité professionnelle a été créée en combinant les variables profession et secteur d'activité (ménagères, salariés du public, salariés du privé, employés du secteur informel, agriculteurs/pêcheurs et autres (élèves/étudiants, chômeurs, sans emploi et manquants)). La distance par la route en kilomètres (km) entre le village ou le quartier de résidence et le centre de prise en charge a été estimée à l'aide de Google Maps. Dans son effort d'améliorer l'accès aux soins de santé, le gouvernement malien a décentralisé les cliniques ambulatoires afin de les rapprocher au plus près (c'est-à-dire à moins de 5 km) de la majorité de la population. Selon le troisième programme de développement socio-sanitaire du Mali (PRODESS III) 2014-2018, la population vivant à moins de 5 km de la clinique externe est passée de 29% en 1998 à 56% en 2012 (**PRODESS 2014-2018**). Nous avons donc décidé de diviser la distance entre le domicile et le centre de soins en 3 catégories, courte (<5 km), intermédiaire ([5-50[km) et longue (\geq 50 km) distances pour évaluer l'impact des courtes et longues distances sur nos événements d'intérêts. Dans l'analyse des facteurs de risque de PDV, nous avons trouvé une interaction entre la région de soins et le niveau d'expertise du centre de soins et aussi entre la région de soins et la distance du domicile au centre de soins. Nous avons ainsi créé par la suite une variable combinée entre la région de soins (Bamako ou autres régions), le niveau d'expertise du centre de soins (hôpitaux ou cliniques ambulatoires) et la distance du domicile au centre de soins (<5, [5-50[et \geq 50 km).

Un accent particulier a été mis sur cette dernière variable combinant la région de soins, le niveau d'expertise du centre de soins et la distance du domicile au centre de soins. Pour chacun des critères évalués, les modèles ont été ajustés sur toutes ces caractéristiques à l'initiation du traitement citées plus haut. Nous avons également regardé l'association de la distance du domicile au centre de soins avec nos événements d'intérêts par région de soins et niveau d'expertise du centre de soins (hôpitaux ou cliniques ambulatoires de Bamako et hôpitaux ou cliniques ambulatoires régionales).

Dans l'analyse des facteurs de risque associés au réengagement dans le soin après PDV, en plus des variables à l'initiation du TARV précédemment citées nous avons considéré la durée de suivi sous TARV avant la PDV (<6, [6-12[et ≥ 12 mois) et l'estimation de la « variation sur 12 mois des CD4 » (<50 et ≥ 50 cells/ μ L). Cette dernière variable a été estimée dans les 2 groupes de PVVIH PDV, celles qui se réengagent dans le soin ultérieurement et celles qui ne se réengagent pas. L'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 avant PDV a été obtenue en divisant la différence entre le nombre de CD4 à la perte de vue et le nombre de CD4 à l'initiation du TARV et par la durée du traitement jusqu'à la perte de vue en jours et en multipliant le quotient par 365,25 pour chaque individu. Dans l'analyse des facteurs de risque associés au réengagement dans le soin, nous avons trouvé une interaction entre la région de soins, le niveau d'expertise du centre de soins et la distance du domicile au centre de soins, et ces trois variables ont été combinées. Nous avons également trouvé une interaction entre la durée du TARV avant PDV et l'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 avant PDV, et ces deux variables ont également été combinées. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de multicolinéarité entre nos variables.

Pour les personnes qui reviennent ultérieurement dans le soin, nous avons également estimé la variation sur 12 mois des CD4 entre la date du retour dans le soin et la date de la perte de vue. Nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis pour faire la comparaison par région de soins et niveau d'expertise du centre de soins de l'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 entre l'initiation du TARV et la perte de vue et de l'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 entre la perte de vue et le retour dans le soin au sein des PVVIH PDV qui reviennent ou non dans le soin.

Sur certaines de nos variables à l'initiation du TARV retenues pour les analyses, il y avait des données manquantes notamment sur les CD4 à l'initiation du TARV et à la date de PDV (variable

quantitative), le stade clinique OMS (1-2 ou 3-4) et le niveau d'étude (aucun, primaire/coranique, secondaire et supérieur) qui sont, elles, des variables catégorielles. Nous avons utilisé l'imputation multiple par équations chaînées (**van Buuren J Stat Software 2011, White Stat Med 2011**) pour traiter les valeurs manquantes, en supposant que les données étaient conditionnellement manquantes au hasard. Plus spécifiquement, nous avons utilisé des modèles ajustés de régression linéaire, de régression logistique et de régression multinomiale pour les CD4 à l'initiation du TARV et à la date de PDV (racine quatrième), le stade clinique OMS et le niveau d'étude, respectivement comme cela a été proposé ailleurs (**Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord Lancet HIV 2015**). Les variables utilisées comme covariables dans les modèles d'imputation à l'initiation du TARV étaient l'âge, le sexe et la grossesse, la période d'initiation, la région et le niveau d'expertise de soins, le statut marital, le décès (oui ou non) et le temps de suivi en jours (\log_{10}). Le modèle d'imputation pour les CD4 à la date de PDV incluait les CD4 à l'initiation du TARV, l'âge à la date de PDV, le sexe, la période d'initiation, la région et le niveau d'expertise de soins, et la durée du suivi avant PDV en jours (\log_{10}) en tant que covariables. Nous avons créé 10 et 20 jeux de données imputés pour l'imputation des variables à l'initiation du TARV et celle des CD4 à la date de PDV, respectivement, en raison des pourcentages respectifs de données manquantes et pour une meilleure estimation des intervalles de confiance et des valeurs de p (**Graham Prev Sci 2007**). Les analyses ont été effectuées séparément sur chaque jeu de données et les résultats ont été combinés par la méthode de Rubin (**Rubin Wiley 1987**).

Pour des raisons de données manquantes nous n'avons pas pu utiliser certaines variables pouvant avoir un impact sur la survenue de nos événements d'intérêts comme la présence d'une co-infection tuberculeuse (85% de données manquantes), de la co-infection hépatite virale B (95% de données manquantes) et de la co-infection hépatite virale C (99% de données manquantes). Par ailleurs, comme ESOPE n'intègre pas la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS pour la codification des événements cliniques classant SIDA, la qualité du recueil des données concernant les événements classant SIDA est insuffisante et nous ne les avons pas pris en compte en tant que tels dans les analyses. La liste descriptive de l'ensemble des variables d'ESOPE est donnée en annexe (Tableau 3, page 234).

CHAPITRE 3 : FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA PERTE DE VUE, AU TRANSFERT OU AU DECES DANS UNE COHORTE DE PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH-1 SOUS PREMIER TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU MALI

Nous avons estimé les incidences cumulées de perte de vue (PDV), transfert ou de décès à 1, 3 et 5 ans sous traitement antirétroviral (TARV) et identifié les facteurs de risque associés à ces événements avec un focus sur la région de soins (Bamako ou autres régions), le niveau d'expertise du centre de soins (cliniques ambulatoires (niveau 2) ou hôpitaux (niveau 3)) et la distance du domicile au centre de soins. La PDV a été définie comme une absence de visite pendant au moins 6 mois avant la date de clôture de la base de données ESOPE au 31/03/2015. Toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) comprenant les femmes enceintes restant sous TARV après délivrance, âgées de 18 ans et plus, débutant le TARV entre le 1^{er} Janvier 2006 et le 31 Décembre 2013 dans 9 cliniques ambulatoires et 7 hôpitaux (5+2 à Bamako et 4+5 dans les Régions) et y retournant pour leur visite à 1 mois, ayant une mesure de CD4 et/ou un stade clinique OMS disponible à l'initiation du TARV ont été sélectionnées. Nous avons donc inclus 9 821 PVVVIH dont 7 160 (73%) étaient traitées et suivies à Bamako. La majorité des PVVVIH incluses étaient des femmes et plus de la moitié des PVVVIH avaient une immunodépression sévère ($CD4 < 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$) à l'initiation du TARV. Nous avons utilisé le modèle de Fine & Gray (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999**) en tenant compte des risques compétitifs pour estimer les incidences cumulées de PDV, de transfert dans un autre centre et de décès. Les facteurs de risque associés à nos trois événements d'intérêt ont été analysés à l'aide d'un modèle de Cox à risques compétitifs. Les facteurs pris en compte étant : l'âge, le sexe et l'existence d'une grossesse chez les femmes (hommes, femmes non enceintes, femmes enceintes), le stade clinique OMS et le taux de CD4 (OMS 3-4 et $CD4 < 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$, OMS 3-4 et $CD4 \geq 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$, OMS 1-2 et $CD4 < 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$ et, OMS 1-2 & $CD4 \geq 200 \text{ cells}/\mu\text{L}$), la période d'initiation du TARV (2006-2007, 2008-2009, 2010-2012 et 2013), le type d'ARV, le statut marital, le niveau d'étude, le secteur d'activité professionnelle et une variable combinant la région de soins (Bamako ou autres régions), le niveau d'expertise du centre de soins (cliniques ambulatoires ou hôpitaux et distance du domicile au centre de soins (< 5 , $[5-50[$ et $\geq 50 \text{ km}$)). Les données manquantes sur les CD4, le stade clinique et le niveau d'étude à l'initiation du TARV ont été imputées par imputation multiple en utilisant des équations chaînées.

Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans la revue « HIV Medicine » en 2019 :

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, Abgrall S. **Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on their first antiretroviral therapy regimen in Mali.** HIV Med 2019;20(1):47-53.

A cinq ans de suivi sous TARV, les incidences cumulées de PDV, de transfert dans un autre centre et de décès étaient de 35,2% (IC à 95% : 34,2-36,3), 9,7% (IC à 95% : 9,1-10,4) et de 6,7% (IC à 95% : 6,2-7,2) respectivement. A la première année de suivi sous TARV, les incidences de PDV, de transfert et de décès étaient de 15,7%, 5,1% et de 4,0% respectivement. Au cours de la deuxième année, elles étaient de 6,7%, 1,9% et 1,0% respectivement. Cette étude a montré que les incidences cumulées de PDV, de transfert ou de décès étaient plus élevées la première année de suivi sous TARV. En comparant aux PVVIH suivies dans les cliniques ambulatoires de Bamako (toutes distances confondues), le risque d'être PDV était 45%, trois fois et 29% plus élevé chez les PVVIH suivies dans les hôpitaux de Bamako et vivant à plus de 5 Km du centre de soin, chez les PVVIH suivies dans les hôpitaux régionaux quelle que soit la distance par rapport au lieu de vie et chez les PVVIH suivies dans les cliniques ambulatoires des régions situées à moins de 5 Km de leur lieu de vie, respectivement. La possible stigmatisation pour les très courtes distances et une offre de soins insuffisante pour les plus longues distances surtout dans les cliniques ambulatoires dans les régions pourraient être en partie responsables des PDV. Les autres facteurs de risque de PDV identifiés étaient : le fait d'être un homme, le fait d'avoir initié le TARV au stade clinique OMS 3-4 avec des CD4 < 200 cells/ μ L ou dans les périodes plus récentes (2010-2012 et 2013), le fait d'avoir un faible niveau d'étude et le fait d'avoir un faible niveau socio-économique (agriculteurs, éleveurs ou pêcheurs).

Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on first ART regimen in Mali

Aliou Baldé¹, Laurence Lièvre¹, Almoustapha Issiaka Maiga², Fodié Diallo³, Issouf Alassane Maiga⁴, Dominique Costagliola¹, Sophie Abgrall^{1, 5}

¹ Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, Paris, France

² Unité d'épidémiologie moléculaire de la résistance du VIH aux ARV du Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/Sida et la tuberculose (SEREFO), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Bamako, Mali

³ Association de Recherche, de Communication, d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH (ARCAD-Sida), Bamako, Mali

⁴ Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau (ESTHER) / Expertise France, département santé, Bamako, Mali

⁵ AP-HP, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Médecine Interne, Clamart, INSERM, Université Paris Sud, Université Paris Saclay, France

Running head: Loss to follow-up among PLHIV in Mali.

Keywords: HIV, access to care, risk factors, loss to follow-up, Mali

Corresponding author:

Aliou Baldé

Sorbonne Université, INSERM, IPLESP

56 Bd V Auriol, CS 81393

75646 Paris cedex 13

Tél. : +33 1 42 16 42 81

Fax. : +33 1 42 16 42 67

aliou.balde@iplesp.upmc.fr

Objectives: Risk factors for loss-to-follow-up (LTFU) were assessed for people living with HIV (PLHIV) at various reference outpatient clinics (expertise level II) and hospitals (expertise level III) in Mali.

Methods: HIV-1-positive adults starting antiretroviral therapy (ART) in 2006-2013 were eligible. Risk factors for LTFU, defined as no visit in the six months preceding the last database update, were assessed with Cox model, taking into account the competing risks of transfer and death. Potential risk factors at start of ART were demographic and socioeconomic variables, WHO stage and CD4, period, ART regimen, region of care, expertise level and distance from home.

Results: We included 9,821 PLHIV, 33% male, starting ART at nine outpatient clinics and seven hospitals (5+2 in Bamako and 4+5 in the regions) with a median (IQR) CD4 count of 153/ μ L (56-270). Five-year cumulative incidences of LTFU, transfer and death were 35.2%, 9.7% and 6.7%, respectively. People followed at Bamako hospitals > 5 km from home, at regional hospitals or at regional outpatient clinics < 5 km from home were at higher risk of LTFU than people followed at Bamako outpatient clinics, whereas people followed at regional outpatient clinics 5-50 km away from home were at lower risk for LTFU. Deaths were less frequent at hospitals, whether in Bamako or the regions, than at Bamako outpatient clinics, and more frequent at regional outpatient clinics.

Conclusions: Expertise level and distance to care were associated with LTFU. Stigmatisation may play a role for PLHIV living close to the centres in the regions.

Introduction

Loss to follow-up (LTFU) is a predictor of poor survival in PLHIV, and is the principal problem in HIV care and in the evaluation of ART access programmes in sub-Saharan Africa [1-3], in which mean attrition rates of 25.0% and 38.4% at 12 and 24 months have been reported respectively, with LTFU accounting for 56% of attrition [4].

In Mali, a West African country with 16.8 million inhabitants, a non-governmental organisation, "Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/Sida" (ARCAD-SIDA), began to provide healthcare for PLHIV in Bamako (the capital of Mali) in 1998, gradually expanding its activities to several regions after November 2001. Healthcare for PLHIV became free after mid-2004, with support from the Global Fund, "Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau" (ESTHER), a French agency for AIDS care in developing countries, and the Malian government [5-6]. There were 99,000 adults living with HIV in Mali in 2013, 27,000 of whom were treated [5].

Our aim was to analyse ART outcomes in ESTHER-supported clinical centres after more than ten years of the scaling-up of access to ART, and to assess risk factors for LTFU, transfer to other centres and death, focusing on structural barriers, such as care in the capital or in the regions, care centre expertise level, distance from home to the centre.

Methods

Study setting

In Mali, HIV care and ART are provided by community outpatient clinics ($n=14$) offering consultations with nurses and/or general practitioners (expertise level I), reference outpatient clinics ($n=54$) offering consultations with general practitioners, obstetricians and ophthalmologists, minimal medical tests, including CD4, and simple radiology (level II), or hospitals ($n=9$) offering the same care plus specialized consultations and medical tests, including viral load (VL), and CT scans (level III).

The ESTHER initiative focused on reinforcing the clinical skills of health professionals, simultaneously providing clinical mentoring, teaching, monitoring of CD4, VL and HIV drug resistance. In addition, since 2005, ESTHER has provided an electronic medical records system "Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER" (ESOPE, Epiconcept, France) for monitoring PLHIV care. This system was progressively implemented at five reference outpatient clinics and two hospitals in Bamako, and at four reference outpatient clinics and five hospitals in five regions (Supplementary figure 1) [6]. The PLHIV included in the ESOPE database accounted for 64% of the 51,000 PLHIV in healthcare for HIV in Mali at the last database update, on March 31st 2015 [7].

Study population

This study included all the HIV-1-positive adults, aged ≥ 18 years who began ART between January 1st 2006 and December 31st 2013 at one of the 16 care centres contributing to the ESOPE database, thus beginning treatment at least one year before the last database update (31 March 2015), and who returned for their one-month visit. We did not include PLHIV beginning ART before 2006, because the first national guidelines on HIV care and ART were provided at the end of 2005, with subsequent revisions (2008, 2010 and 2013) according to WHO guidelines. Treatment was initially supplied for one month, then provided for three months at a time, with clinical visits scheduled every three months and biological tests performed every six months [5]. In 2005, guidelines recommended treatment for all PLHIV with $CD4 \leq 200$ cells/ μ L, or at

WHO stage 3 with CD4 \leq 350 cells/ μ L or at WHO stage 4. In 2013, ART was recommended for all PLHIV with CD4 \leq 500 cells/ μ L or at WHO stage 3-4 [5].

Definitions

The outcome measures were LTFU, transfer to another care centre or death. LTFU was defined as an interval of at least six months between the last clinical visit and the last database update at each care centre, for PLHIV not known to be dead or to have been transferred elsewhere, because it is the definition yielding the lowest rate of misclassification [8]. As clinicians first consider an individual to be LTFU at the time of the first missed visit, date of LTFU was the date of the last centre visit plus three months [9-10].

Statistical analyses

The follow-up of individuals began with the initiation of ART and was censored at the first of the three competing events (LTFU, transfer or death), after five years on ART or in March 2015, whichever occurred first. We estimated the cumulative incidence of these three events over time and associations of individual characteristics at the start of ART with these events, using univariable and multivariable competing risk regression models [11].

The characteristics of PLHIV recorded at the start of ART were: sex, presence or absence of pregnancy, age, WHO stage and CD4, period of ART initiation, ART regimen, a variable combining the location (Bamako or the regions), expertise level (reference outpatient clinic or hospital) of the care centre and its distance from the individual's home, marital status, level of education and professional activity. The ART initiation periods were selected to coincide with the changes in national guidelines over time. The distance from home to the care centre was determined, in kilometres (km), with Google Maps, by calculating the distance, by road, between the individual's village or quarter of residence and his care centre.

Multiple imputations were performed with chained equations [12] to deal with missing values, assuming data were conditionally missing at random. More specifically, we fitted linear regression, logistic regression and multinomial regression models for CD4 (fourth root), WHO stage, and educational level,

respectively. All models included age, sex, pregnancy, period of ART initiation, region of care and care expertise level, marital status, death and the follow-up time in days (\log_{10}) as covariables. We created ten imputed datasets; analyses were run separately on each dataset and the results were combined by Rubin's method [13].

Analyses were conducted with SAS 9.4 (SAS Institute Inc., NC, USA) and STATA 12.1 (STATA Corporation, College Station, TX, USA). The study was approved by the national AIDS programme in Mali in collaboration with the non-governmental organisations ARCAD-SIDA and ESTHER. Written or oral informed consent was obtained from all PLHIV.

Results

Of the 17,730 HIV-positive adults contributing to the ESOPE database and starting ART between 2006 and 2013, 9,821 individuals with CD4 or WHO stage data available at start of ART were included in this study (Supplementary figure 2). Table 1 shows the characteristics of the PLHIV, overall and according to the region of care and the care centre expertise level at the start of ART. Median follow-up time was 29 months [interquartile range (IQR), 10-59]. Individuals with the worst prognostic factors (WHO stage 3-4 and CD4 < 200 cells/ μ L) were more frequent at regional outpatient clinics (50.7%) and less frequent at Bamako outpatient clinics (22.4%) (Table 1).

Incidence of LTFU, transfer and death

The cumulative incidence of LTFU rose from 15.7% (95% CI: 15.1-16.4) at one year to 35.2% (95% CI: 34.2-36.3) at five years on ART, of transfer to another centre rose from 5.1% (4.7-5.6) at one year to 9.7% (9.1-10.4) at five years, and of mortality rose from 4.0% (3.7-4.4) at one year to 6.7% (6.2-7.2) at five years (Supplementary figure 3).

Risk factors for LTFU and death

Five years after ART initiation, all of the variables studied were associated with LTFU in both univariable and multivariable analyses (Supplementary table 1). Compared to PLHIV followed at Bamako outpatient clinics, risk of being LTFU was approximately 45% higher and three times higher in PLHIV followed at Bamako hospitals if the hospital was located more than 5 km from the individual's home or at the regions hospitals regardless of distance respectively, and 29% higher and 19% lower in people followed at regional outpatient clinics and living less than 5 km from their care centre or living 5-50 km respectively (Figure 1A). Deaths were less frequent at hospitals, whether in Bamako or the regions, than at Bamako outpatient clinics, and more frequent at regional outpatient clinics (Figure 1A).

Figure 1B shows the adjusted risk factors for LTFU by distance from home for each type of care centre. LTFU rates did not differ according to the distance between home and the care centre among the PLHIV

followed at Bamako outpatient clinics. People treated at Bamako hospitals and living 5-50 km or more than 50 km away from their care centre were more likely to be LTFU than those living less than 5 km. For PLHIV treated at regional outpatient clinics, those living 5-50 km or more than 50 km away from their care centres were less likely to be LTFU than those living less than 5 km (Figure 1B).

Discussion

Between 2006 and 2015 in Mali, 15.7% and 35.2% of PLHIV were LTFU within one and five years of starting ART respectively. People followed at Bamako hospitals 5 km or more from their homes, at regional hospitals or at regional outpatient clinics less than 5 km from their homes were at higher risk of LTFU than those followed at Bamako outpatient clinics, whereas people followed at regional outpatient clinics 5-50 km from their homes were at lower risk of LTFU.

Estimated death rates were low, whereas LTFU rates were relatively high. There is no registry of deaths in Mali and the national programme has no dedicated resources for the active tracing of PLHIV [2, 14]. We were therefore unable to estimate the true mortality rate. It is also possible that mortality rates are lower for the more recent periods in which universal ART has been recommended [15]. Moreover, the main objective of the study was to estimate LTFU before death whilst taking deaths among PLHIV remaining in healthcare system into account. Transfers to another care centre were also taken into account as competing risks, to improve the estimation of LTFU and death rates. The main strength of this study is the large number of PLHIV included, corresponding to 64% of those in healthcare in Mali and followed in either the capital or the regions. Without active tracing of people LTFU, Cornell et al [2] observed in South Africa a risk of LTFU of 14.4% (95% CI, 14.1-14.8) and 35.8% (95% CI, 34.3-37.4) at 1 and 5 years respectively, those estimates being close to ours.

Distance from home to care centres is a major obstacle to access to care, and many sub-Saharan countries have tried to decentralise HIV care from hospitals to healthcare centres and other primary health facilities closer to the community [16]. Decentralisation is associated with a shorter travelling distance, higher rates of enrolment in ART programmes and higher levels of retention in healthcare, even if the decrease in distance is only moderate [17]. We also showed that living more than 5 km from the healthcare centre was associated with a higher risk of LTFU for the hospitals, whether in Bamako or the regions, than for

Bamako outpatient clinics. Objective measures of transportation are, therefore, required, to optimise PLHIV access to HIV care in resource-limited settings [18].

At outpatient clinics, no difference in LTFU with distance was observed in Bamako, whereas, in the regions, people living less than 5 km from the healthcare centre were more likely to be LTFU than those living more than 5 km away, raising questions about the possibility of HIV-related stigma and secrecy [19]. Better patient-provider communication is associated with a better engagement and re-engagement in HIV, as disrespect, discrimination and scolding are the major reasons for PLHIV disengaging from ART [19].

It is noteworthy that distance was not associated with death in our study as previously reported [20], but death rates were lower in the hospitals than at outpatient clinics, whatever the distance, highlighting the need for improvements in healthcare centre expertise.

We identified several structural risk factors associated with LTFU or death, some of which are modifiable, such as the number and expertise of care centres. Possible stigmatisation for individuals travelling very short distances to the care centres in the regions and insufficient care provision for individuals living at much greater distances should be investigated. ART programmes may increase the success with which PLHIV are retained in the healthcare system, by investing in skills and resources for individual problem-solving rather than offering the standard "education" [19]. A knowledge of the risk factors associated with programme attrition, LTFU or death would help clinicians to identify PLHIV requiring additional support to remain in the healthcare system, and the opening of other healthcare facilities would contribute to the achievement of the UNAIDS targets 90-90-90.

Acknowledgements

We thank all the participants from Malian ART programme and research assistants from Mali and France.

Conceived and designed the study: AB AIM DC SA. Analyzed the data: AB LL DC SA. Data provision: AB AIM FD IAM DC SA. Had full access to all the data and takes the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: AB DC SA. Statistical expertise: DC SA. Drafted the article: AB DC SA. Interpretation of the data, critical revision of the article for important intellectual content and final approval of the article: AB LL AIM FD IAM DC SA.

Aliou BALDE is supported by a doctoral contract from Sorbonne Université (ex Université Pierre et Marie-Curie, UPMC, Paris 6).

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration. **Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa.** Trop Med Int Health 2010; 15:34-42.
2. Cornell M, Grimsrud A, Fairall L, Fox MP, van Cutsem G, Giddy J et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) Southern Africa Collaboration. **Temporal changes in programme outcomes among adult patients initiating antiretroviral therapy across South Africa, 2002–2007.** AIDS 2010; 24:2263–2270.
3. Grimsrud A, Balkan S, Casas EC, Lujan J, Van Cutsem G et al. **Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs.** JAIDS 2014; 67:e55–e66.
4. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. **Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review.** PLoS Med 2007; 4(10):e298.
5. Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-Sida du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (CSLS/MSHP). **Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida, 2013.**
6. Raguin G on behalf of the French ESTHER network. **The ESTHER hospital partnership initiative: a powerful levy for building capacities to combat the HIV pandemic in low-resource countries.** Globalization and Health 2016; 12:12.
7. Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-Sida du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (CSLS/MSHP). **Rapport trimestriel de prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH, 1^{er} trimestre 2015.**
8. Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Collaboration. **Universal definition of loss to follow-up in HIV**

- treatment programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America.** PLoS Med 2011; 8:e1001111.
9. Mberi MN, Kuonza LR, Dube NM, Nattey C, Manda S, Summers R. **Determinants of loss to follow-up in patients on antiretroviral treatment, South Africa, 2004-2012: a cohort study.** BMC Health Serv Res 2015; 15:259.
 10. Shepherd BE, Blevins M, Vaz LM, Moon TD, Kipp AM, José E et al. **Impact of definitions of loss to follow-up on estimates of retention, disease progression, and mortality: application to an HIV program in Mozambique.** Am J Epidemiol 2013; 178:819-828.
 11. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. **Tutorial in biostatistics: competing risks and multistate models.** Statist Med 2007; 26:2389–2430.
 12. White IR, Royston P, Wood AM. **Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice.** Stat Med 2011; 30: 377–399.
 13. Rubin DB. **Multiple imputation for nonresponse in surveys.** New York: Wiley, 1987.
 14. Egger M, Spycher BD, Sidle J, Weigel R, Geng EH, Fox MP et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) East Africa, West Africa and Southern Africa. **Correcting mortality for loss to follow-up: a nomogram applied to antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa.** PLoS Med 2011; 8:e1000390.
 15. Geng EH, Odeny TA, Lyamuya RE, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. **Estimation of mortality among HIV-infected people on antiretroviral treatment in East Africa: a sampling-based approach in an observational, multisite, cohort study.** Lancet HIV 2015; 2:e107-116.
 16. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. **Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries.** Cochrane Database Syst Rev 2013; 6:CD009987.

17. Bilinski A, Birru E, Peckarsky M, Herce M, Kalanga N, Neumann C et al. **Distance to care, enrollment and loss to follow-up of HIV patients during decentralization of antiretroviral therapy in Neno District, Malawi: a retrospective cohort study.** PLoS One 2017; 12:e0185699.
18. Siedner MJ, Lankowski A, Tsai AC, Muzoora C, Martin JN, Hunt PW et al. **GPS-measured distance to clinic, but not self-reported transportation factors, are associated with missed HIV clinic visits in rural Uganda.** AIDS 2013; 27:1503-1508.
19. Hurley EA, Harvey SA, Winch PJ, Keita M, Roter DL, Doumbia S et al. **The role of patient-provider communication in engagement and re-engagement in HIV treatment in Bamako, Mali: a qualitative study.** J Health Commun 2018; 23:129-143.
20. Bassett IV, Coleman SM, Giddy J, Bogart LM, Chaisson CE, Ross D et al. **Barriers to care and 1-year mortality among newly diagnosed HIV-infected people in Durban, South Africa.** JAIDS 2017; 74:432-438.

Table 1. Characteristics of individuals, overall and by region and care centre type at the start of antiretroviral therapy (ART)

Characteristics at start of ART	Overall (n=9 821)	Bamako outpatient clinics (n=5 069)	Bamako hospitals (n=2 091)	Regional outpatient clinics (n=1 367)	Regional hospitals (n=1 294)
Sex and pregnancy					
Men	3 281 (33.4)	1 648 (32.5)	747 (35.7)	426 (31.2)	460 (35.5)
Non-pregnant women	5 734 (58.4)	2 902 (57.3)	1 192 (57.0)	848 (62.0)	792 (61.2)
Pregnant women	806 (8.2)	519 (10.2)	152 (7.3)	93 (6.8)	42 (3.3)
Age (years)					
<30	2 623 (26.7)	1 393 (27.5)	523 (25.0)	371 (27.1)	336 (26.0)
30-40	3 709 (37.8)	1 946 (38.4)	768 (36.7)	505 (37.0)	490 (37.9)
≥40	3 489 (35.5)	1 730 (34.1)	800 (38.3)	491 (35.9)	468 (36.1)
CD4 count cell/μL	153 (56-270)	162 (58-274)	152 (59-271)	146 (55-270)	129 (43-254)
WHO stage and CD4 count cell/μL					
3-4 and CD4<200	3 115 (31.7)	1 137 (22.4)	792 (37.8)	693 (50.7)	493 (38.1)
3-4 and CD4≥200	1 482 (15.1)	532 (10.5)	384 (18.4)	362 (26.5)	204 (15.7)
1-2 and CD4<200	2 830 (28.8)	1 841 (36.3)	480 (23.0)	146 (10.7)	363 (28.0)
1-2 and CD4≥200	2 394 (24.4)	1 559 (30.8)	435 (20.8)	166 (12.1)	234 (18.1)
Periods of ART initiation					
2006-2007	1 997 (20.3)	1 238 (24.4)	354 (16.9)	244 (17.9)	161 (12.5)
2008-2009	1 877 (19.1)	820 (16.2)	480 (23.0)	279 (20.4)	298 (23.0)
2010-2012	4 163 (42.4)	2 056 (40.6)	871 (41.6)	602 (44.0)	634 (49.0)
2013	1 784 (18.2)	955 (18.8)	386 (18.5)	242 (17.7)	201 (15.5)
First NNRTI/PI					
NVP	6 644 (67.7)	3 408 (67.2)	1 276 (61.0)	1 076 (78.7)	884 (68.3)
EFV	2 782 (28.3)	1 428 (28.2)	730 (34.9)	262 (19.2)	362 (28.0)
Other ^a	395 (4.0)	233 (4.6)	85 (4.1)	29 (2.1)	48 (3.7)
First NRTI backbone					
AZT or d4T plus 3TC	7 214 (73.5)	3 499 (69.0)	1 524 (72.9)	1 135 (83.0)	1 056 (81.6)
TDF plus FTC or 3TC	2 330 (23.7)	1 383 (27.3)	498 (23.8)	226 (16.5)	223 (17.2)
Other ^b	277 (2.8)	187 (3.7)	69 (3.3)	6 (0.5)	15 (1.2)
Duration on ART (months)	29 (10-59)	32 (12-64)	31 (14-62)	24 (7-51)	20 (5-45)
Marital status					
Monogamous ^c	4 223 (43.0)	2 162 (42.6)	814 (38.9)	554 (40.5)	693 (53.6)
Polygamous	2 109 (21.5)	1 216 (24.0)	432 (20.7)	317 (23.2)	144 (11.1)
Other ^d	3 489 (35.5)	1 691 (33.4)	845 (40.4)	496 (36.3)	457 (35.3)
Education level					
None	4 543 (46.2)	2 414 (47.6)	659 (31.5)	736 (53.8)	734 (56.7)
Primary/Koranic	2 982 (30.4)	1 493 (29.5)	804 (38.4)	400 (29.3)	285 (22.0)
Secondary	1 707 (17.4)	904 (17.8)	409 (19.6)	195 (14.3)	199 (15.4)
Higher	589 (6.0)	258 (5.1)	219 (10.5)	36 (2.6)	76 (5.9)
Professional activities^e					
Housewife	3 984 (40.6)	2 154 (42.5)	735 (35.1)	579 (42.3)	516 (39.9)
Public sector staff	594 (6.0)	268 (5.3)	192 (9.2)	46 (3.4)	88 (6.8)
Private sector staff	1 866 (19.0)	1 109 (21.9)	577 (27.6)	90 (6.6)	90 (6.9)
Self-employed	1 588 (16.2)	764 (15.1)	282 (13.5)	349 (25.5)	193 (14.9)
Farmer/Fisherman	605 (6.2)	255 (5.0)	89 (4.3)	124 (9.1)	137 (10.6)
Other	1 184 (12.0)	519 (10.2)	216 (10.3)	179 (13.1)	270 (20.9)
Distance to care centre (km)					
<5	2 412 (24.6)	1 404 (27.7)	350 (16.7)	654 (47.8)	4 (0.3)
5-50	6 269 (63.8)	3 406 (67.2)	1 472 (70.4)	432 (31.6)	959 (74.1)
≥50	1 140 (11.6)	259 (5.1)	269 (12.9)	281 (20.6)	331 (25.6)

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range). The percentages of imputed missing data were 15% for CD4 cell count, 8% for WHO stage and 16% for educational level

Abbreviations: SHR, subdistribution hazards ratio; CI, confidence interval; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; EFV, efavirenz; NVP, nevirapine; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; AZT, zidovudine; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine.

^aOthers: PI (lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir) or NRTIs in 3-NRTI combinations. ^bOthers NRTI: abacavir (ABC)/didanosine (ddI), ABC/3TC, ddi/3TC, TDF/ddI and TDF/ABC.

^cMarried or living with a partner. ^dOther for marital status: single, divorced, widowed and missing (6%). ^eProfessional activities: professional activity categories combined types and sectors of employment, housewife without any professional activity, public or private sector salaried employment, various non-salaried activities, such as being self-employed, farmer/fisherman and other (unemployed and missing (3%)).

A

Regions, care centre & distance (km)*	Total (N=9 821) n	LTFU (N=3 090)		Transfer (N=872)		Death (N=607)	
		n	Multivariable SHR (95% CI)	n	Multivariable SHR (95% CI)	n	Multivariable SHR (95% CI)
Bamako outpatient clinics	5 069	1 233	1	459	1	296	1
Bamako hospitals & <5	350	86	1.05 (0.85-1.30)	21	0.66 (0.43-1.02)	10	0.39 (0.21-0.74)
Bamako hospitals & 5-50	1 472	475	1.51 (1.35-1.68)	84	0.61 (0.48-0.78)	35	0.32 (0.22-0.46)
Bamako hospitals & ≥50	269	88	1.42 (1.14-1.77)	22	0.76 (0.49-1.18)	8	0.37 (0.18-0.76)
Regional outpatient clinics & <5	654	206	1.29 (1.11-1.50)	82	1.17 (0.91-1.50)	108	2.04 (1.59-2.61)
Regional outpatient clinics & 5-50	432	103	0.81 (0.66-0.99)	40	0.76 (0.54-1.06)	58	1.87 (1.39-2.50)
Regional outpatient clinics & ≥50	281	68	0.92 (0.72-1.18)	67	2.05 (1.56-2.70)	36	1.68 (1.16-2.43)
Regional hospitals & <50	963	616	3.03 (2.76-3.33)	57	0.52 (0.39-0.69)	44	0.65 (0.47-0.90)
Regional hospitals & ≥50	331	215	3.06 (2.67-3.51)	40	1.00 (0.71-1.39)	12	0.50 (0.28-0.90)

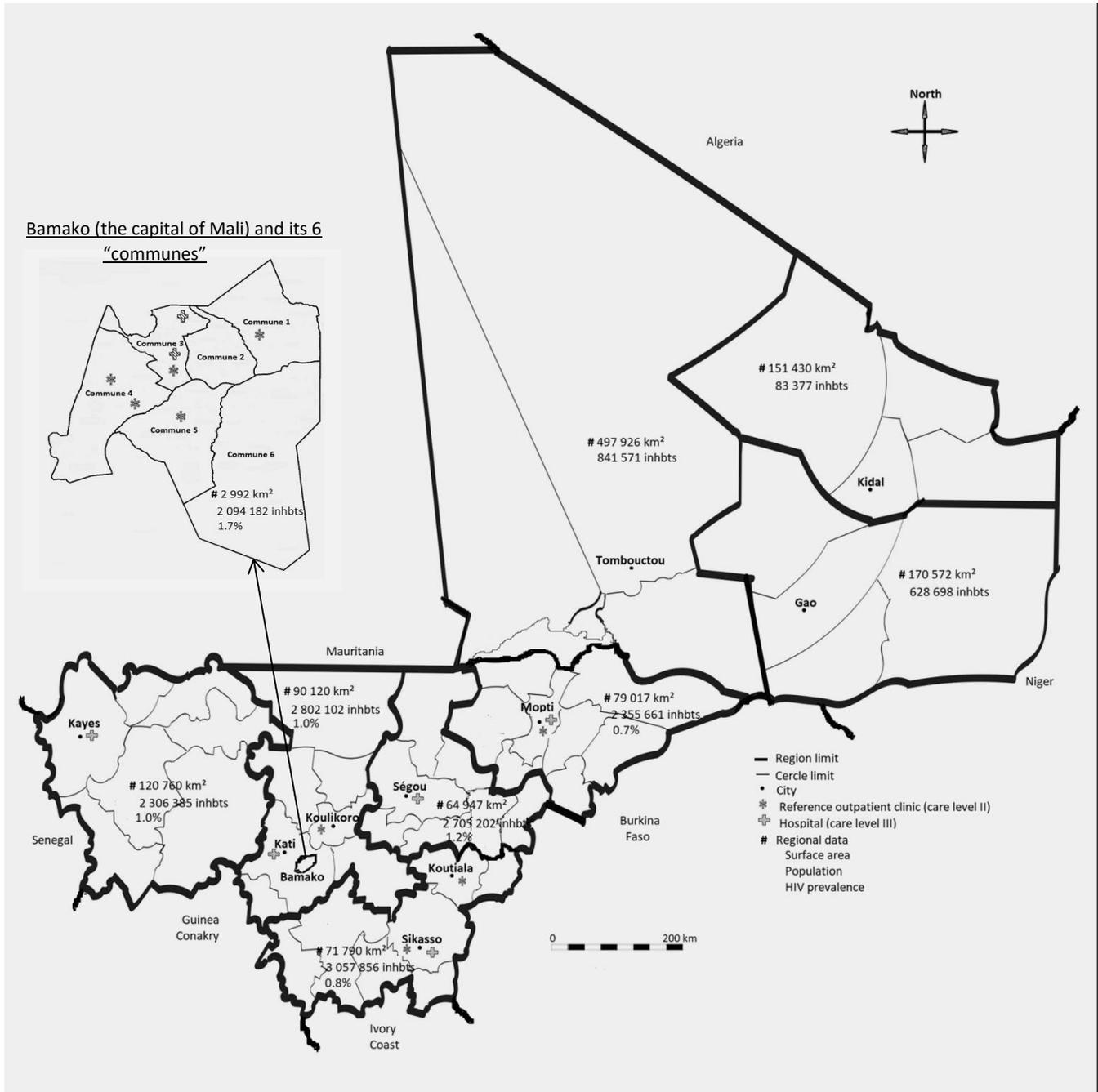
B

Distance from home (km)*	LTFU		
	N	n	Multivariable SHR (95% CI)
Bamako outpatient clinics (N=5 069)			
<5	1 404	357	1
5-50	3 406	804	0.95 (0.84-1.08)
≥50	259	72	1.18 (0.91-1.52)
Bamako hospitals (N=2 091)			
<5	350	86	1
5-50	1 472	475	1.41 (1.13-1.78)
≥50	269	88	1.34 (1.00-1.81)
Regional outpatient clinics (N=1 367)			
<5	654	206	1
5-50	432	103	0.58 (0.44-0.75)
≥50	281	68	0.72 (0.54-0.97)
Regional hospitals (N=1 294)			
<50	963	616	1
≥50	331	215	1.00 (0.84-1.16)

Abbreviations. LTFU, loss to follow-up; SHR, subdistribution hazards ratio; CI, confidence interval.

Figure 1. A) Adjusted subdistribution hazard ratios (SHRs) for loss to follow-up (LTFU), transfer to another centre and death according to a variable combining regions of care, care expertise level and distance (km) from home and **B)** Adjusted SHRs for LTFU taking into account transfer to another centre and death as competing risk events, for each type of care centre according to distance (km) from home (Cox model).

*SHR adjusted for variables at the start of ART: sex and pregnancy, age, WHO stage and CD4 count, period of ART initiation, initial ART regimen, marital status, educational level and professional activities.



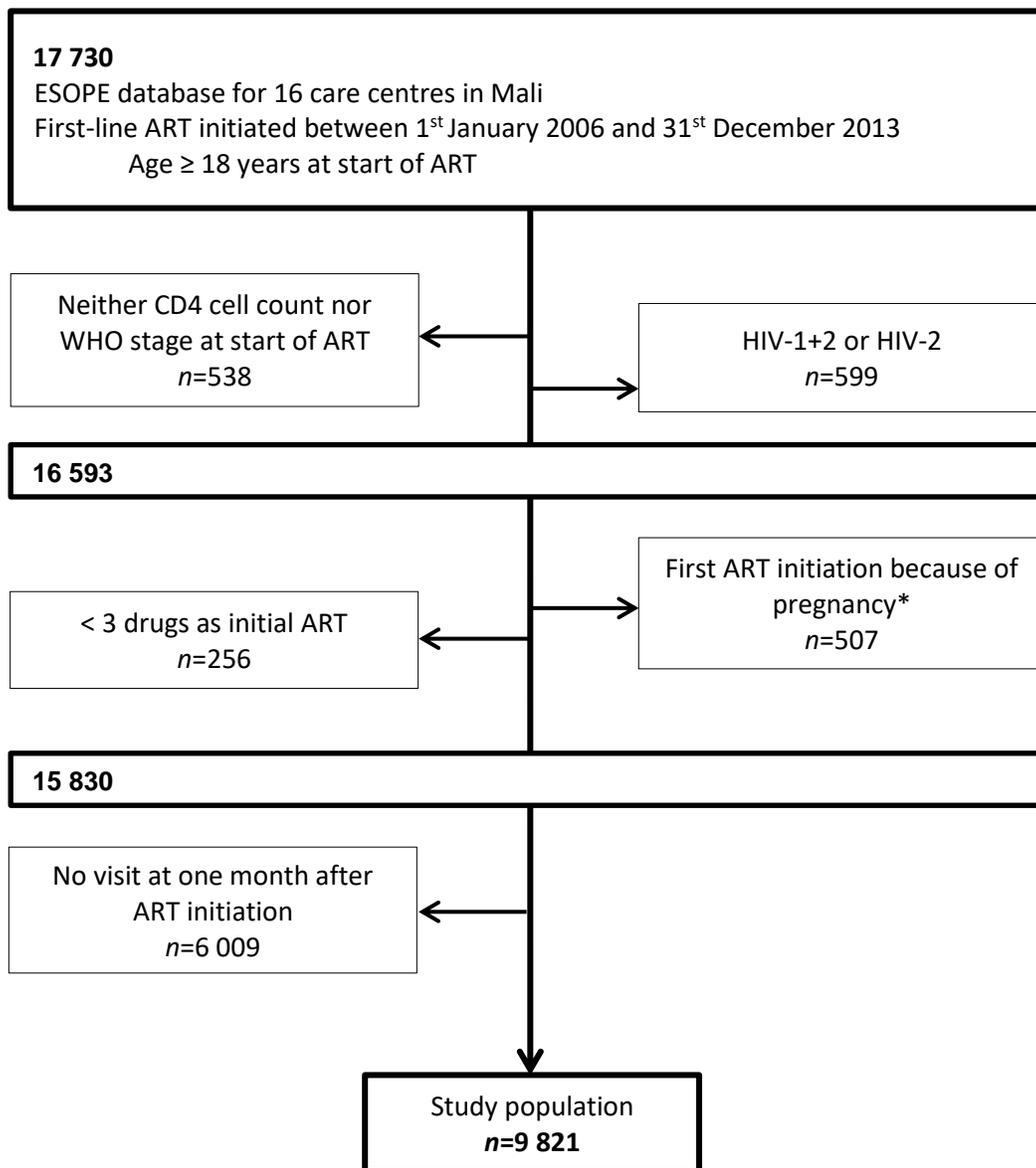
Supplementary figure 1. Map of Mali and its capital (Bamako), showing the location of the study care centres*

Abbreviations: Inhpts, inhabitants; km², square kilometres

*Data are from the 2013 national demographic and health survey, except for the three northern regions (Gao, Kidal and Tombouctou), where the survey was not conducted because of the political crisis in 2012 and for which only demographic estimates for 2011 are available.

The communes of Bamako are the administrative boroughs of Bamako; cercles are administrative areas in Mali.

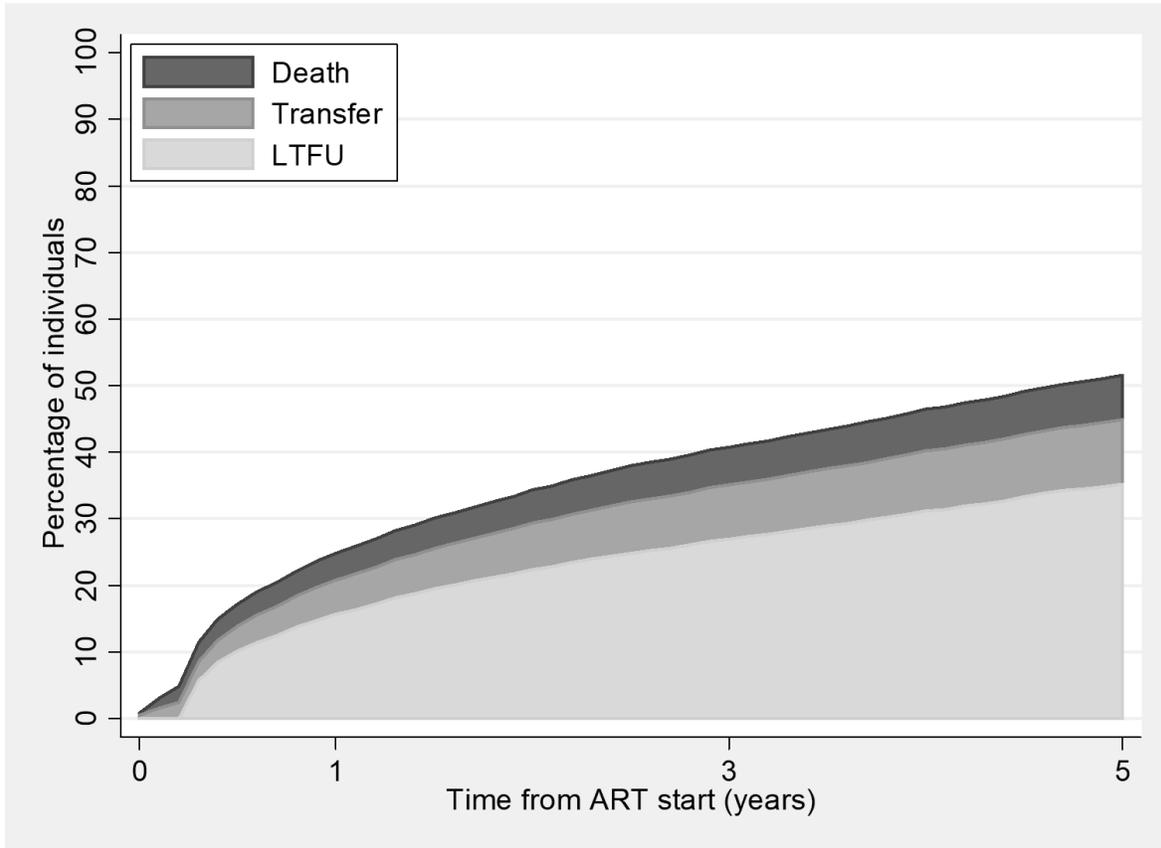
Overall, in Mali, there are 14 (level I), 54 (level II) and 9 (level III) care centres in the regions contributing to the ESOPE database, to which the three regions in northern Mali do not participate (12 additional centres).



Supplementary figure 2. Selection of individuals.

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; WHO, World Health Organisation; PLHIV, people living with HIV.

*Pregnant women beginning ART at WHO stage 1-2 and/or with a CD4 cell count > 350/ μ L before 2013 were excluded from this study, because ART initiated for pregnancy was stopped after delivery if clinical stage and biological results at the time of treatment initiation were not within the range of the indication for treatment in the national guidelines for ART.



	N			
LTFU	3 090	15.7 (15.1-16.4)	27.0 (26.2-27.8)	35.2 (34.2-36.3)
Transfer	872	5.1 (4.7-5.6)	8.1 (7.6-8.7)	9.7 (9.1-10.4)
Death	607	4.0 (3.7-4.4)	5.7 (5.2-6.2)	6.7 (6.2-7.2)

Supplementary figure 3. Stacked cumulative incidence functions of loss to follow-up (LTFU), transfer and death, estimated with competing risks methods. The figures below the graph are the estimated cumulative incidence of each event at 1, 3 and 5 years, with 95% confidence intervals (CIs).

Abbreviations: LTFU, loss to follow-up; ART, antiretroviral therapy

Supplementary table 1. Competing risks regression analysis of associations of individual characteristics with LTFU, transfer or death

	Total (N=9 821) n	LTFU (N=3 090)				Transfer (N=872)		Death (N=607)	
		n	Univariable	Multivariable		n	Multivariable	n	Multivariable
			SHR (95% CI)	SHR (95% CI)	SHR (95% CI)		SHR (95% CI)		
			p-value	p-value		p-value		p-value	
Sex and pregnancy			<0.0001	<0.0001		0.0007		0.0001	
Men	3 082	1 091	1	1	253	1	253	1	
Non-pregnant women	5 431	1 864	0.97 (0.90-1.04)	0.86 (0.78-0.96)	579	1.18 (0.96-1.44)	335	0.80 (0.64-0.99)	
Pregnant women	794	135	0.42 (0.35-0.50)	0.46 (0.38-0.55)	40	0.52 (0.36-0.76)	19	0.30 (0.18-0.49)	
Age (years)			0.9364	0.0009		0.0127		0.2008	
<30	2 507	835	1	1	241	1	156	1	
30-40	3 509	1 173	0.99 (0.91-1.08)	0.93 (0.85-1.01)	349	0.99 (0.84-1.18)	219	0.87 (0.71-1.08)	
≥40	3 291	1 082	0.98 (0.90-1.08)	0.85 (0.77-0.93)	282	0.79 (0.66-0.95)	232	0.88 (0.71-1.09)	
WHO stage and CD4 count cell/μL			<0.0001	0.0111		0.0781		<0.0001	
3-4 and CD4<200	3 115	1 098	1	1	316	1	323	1	
3-4 and CD4≥200	1 482	472	0.86 (0.77-0.97)	0.93 (0.83-1.04)	167	1.07 (0.87-1.31)	98	0.65 (0.50-0.83)	
1-2 and CD4<200	2 830	870	0.86 (0.79-0.95)	0.98 (0.89-1.08)	202	0.81 (0.67-0.99)	129	0.44 (0.35-0.57)	
1-2 and CD4≥200	2 394	650	0.74 (0.67-0.82)	0.87 (0.79-0.97)	187	0.84 (0.69-1.02)	57	0.24 (0.18-0.33)	
Periods of ART initiation			<0.0001	<0.0001		<0.0001		0.0001	
2006-2007	1 997	504	1	1	115	1	149	1	
2008-2009	1 877	415	0.81 (0.72-0.93)	0.75 (0.66-0.85)	178	1.74 (1.38-2.21)	119	0.76 (0.59-0.97)	
2010-2012	4 163	1 529	1.80 (1.62-2.00)	1.71 (1.53-1.91)	460	2.23 (1.80-2.77)	266	0.72 (0.57-0.90)	
2013	1 784	642	2.62 (2.32-2.97)	2.71 (2.37-3.10)	119	1.52 (1.15-2.01)	73	0.50 (0.37-0.68)	
First NNRTI/PI			0.0005	0.0008		0.2856		0.0366	
NVP	6 644	2 069	1	1	593	1	426	1	
EFV	2 782	892	1.17 (1.08-1.26)	0.85 (0.77-0.93)	253	1.08 (0.90-1.29)	149	0.75 (0.59-0.95)	
Other ^a	395	129	1.07 (0.89-1.28)	1.16 (0.97-1.38)	26	0.81 (0.54-1.20)	32	1.25 (0.87-1.79)	
First NRTI backbone			<0.0001	0.0035		0.5942		0.0001	
AZT or d4T plus 3TC	7 214	2 197	1	1	634	1	439	1	
TDF plus FTC or 3TC	2 330	791	1.38 (1.28-1.50)	1.13 (1.02-1.26)	213	0.92 (0.76-1.13)	150	1.65 (1.29-2.11)	
Other ^b	277	102	1.45 (1.19-1.77)	1.33 (1.09-1.62)	25	0.89 (0.59-1.35)	18	1.51 (0.91-2.49)	
Marital status			<0.0001	0.0551		0.0004		0.5043	
Monogamous ^c	4 223	1 386	1	1	332	1	265	1	
Polygamous	2 109	569	0.80 (0.73-0.88)	0.91 (0.82-0.99)	247	1.40 (1.18-1.66)	139	1.08 (0.87-1.33)	
Other ^d	3 489	1 135	0.99 (0.91-1.07)	1.05 (0.97-1.14)	293	1.05 (0.90-1.24)	203	0.96 (0.80-1.16)	
Educational level			0.0003	0.0014		0.2237		0.3958	
None	4 543	1 550	1	1	479	1	293	1	
Primary/Koranic	2 982	876	0.84 (0.76-0.92)	0.89 (0.81-0.98)	240	0.90 (0.76-1.07)	185	1.02 (0.84-1.24)	
Secondary	1 707	487	0.81 (0.72-0.91)	0.83 (0.73-0.94)	116	0.85 (0.66-1.08)	89	0.89 (0.67-1.17)	
Higher	589	177	0.85 (0.71-1.03)	0.82 (0.67-1.00)	37	1.00 (0.67-1.49)	40	1.34 (0.92-1.95)	
Professional activities^e			<0.0001	0.0128		0.0001		0.3255	
Housewife	3 984	1 265	1	1	421	1	211	1	
Public sector staff	594	169	0.86 (0.73-1.00)	0.86 (0.72-1.02)	25	0.52 (0.33-0.82)	40	1.36 (0.91-2.04)	
Private sector staff	1 866	490	0.81 (0.73-0.90)	0.86 (0.76-0.97)	101	0.60 (0.47-0.77)	100	1.16 (0.87-1.55)	
Self-employed	1 588	493	0.98 (0.88-1.08)	0.90 (0.80-1.01)	145	0.93 (0.75-1.16)	134	1.25 (0.97-1.61)	
Farmer/Fisherman	605	252	1.42 (1.24-1.63)	1.15 (1.00-1.33)	90	1.53 (1.14-2.05)	47	1.05 (0.72-1.53)	
Other	1 184	421	1.12 (1.00-1.25)	1.03 (0.91-1.16)	90	0.90 (0.70-1.15)	75	1.10 (0.81-1.48)	
Regions, care centre & distance (km)			<0.0001	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Bamako outpatient clinics	5 069	1 233	1	1	459	1	296	1	
Bamako hospitals & <5	350	86	0.98 (0.80-1.22)	1.05 (0.85-1.30)	21	0.66 (0.43-1.02)	10	0.39 (0.21-0.74)	
Bamako hospitals & 5-50	1 472	475	1.39 (1.25-1.55)	1.51 (1.35-1.68)	84	0.61 (0.48-0.78)	35	0.32 (0.22-0.46)	
Bamako hospitals & ≥50	269	88	1.45 (1.17-1.81)	1.42 (1.14-1.77)	22	0.76 (0.49-1.18)	8	0.37 (0.18-0.76)	
Regional outpatient clinics & <5	654	206	1.23 (1.07-1.42)	1.29 (1.11-1.50)	82	1.17 (0.91-1.50)	108	2.04 (1.59-2.61)	
Regional outpatient clinics & 5-50	432	103	1.04 (0.85-1.27)	0.81 (0.66-0.99)	40	0.76 (0.54-1.06)	58	1.87 (1.39-2.50)	
Regional outpatient clinics & ≥50	281	68	0.97 (0.76-1.23)	0.92 (0.72-1.18)	67	2.05 (1.56-2.70)	36	1.68 (1.16-2.43)	
Regional hospitals & <50	963	616	3.09 (2.82-3.38)	3.03 (2.76-3.33)	57	0.52 (0.39-0.69)	44	0.65 (0.47-0.90)	
Regional hospitals & ≥50	331	215	3.28 (2.86-3.75)	3.06 (2.67-3.51)	40	1.00 (0.71-1.39)	12	0.50 (0.28-0.90)	

Abbreviations: SHR, subdistribution hazards ratio; CI, confidence interval; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; EFV, efavirenz; NVP, nevirapine; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; AZT, zidovudine; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine.

^aOther: PI (lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir) or NRTIs in 3-NRTI combination. ^bOther NRTI: abacavir (ABC)/didanosine (ddI), ABC/3TC, ddI/3TC, TDF/ddI and TDF/ABC. ^cMarried or living with a partner. ^dOther marital status: single, divorced, widowed and missing (6%). ^eProfessional activities: professional activity categories combined types and sectors of employment, housewife without any professional activity, public or private sector salaried employment, various non-salaried activities, such as being self-employed, farmer/fisherman and other (unemployed and missing (3%)).

CHAPITRE 4 : REENGAGEMENT DANS LE SOIN DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH PERDUES DE VUE APRES L'INITIATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL AU MALI : QUI REVIENT DANS LE SOIN ?

Dans cette étude, nous avons estimé les incidences cumulées du réengagement dans le soin après la PDV initiale dans le même centre que le centre d'initiation du TARV et évalué les facteurs de risque qui y étaient associés avec un focus sur la région des soins (Bamako ou autres régions), le niveau d'expertise du centre de soins (cliniques ambulatoires (niveau 2) ou hôpitaux (niveau 3)) et la distance du domicile au centre de soins. Pour cela, nous avons sélectionné l'ensemble des PVVIH perdues de vue parmi les PVVIH débutant un TARV entre le 1^{er} Janvier 2006 et le 31 Décembre 2012 dans l'un des 16 centres ESOPE et y retournant pour leur visite à 1 mois, ayant une valeur de CD4 et/ou un stade OMS disponible à l'initiation du TARV. Par la suite et afin d'offrir une chance de retour dans le soin aux PVVIH PDV avant la date de clôture de la base de données au 31/03/2015, nous n'avons considéré que les PVVIH PDV jusqu'au 31/12/2013 inclus. La PDV était définie comme une première interruption du TARV de 6 mois ou plus au cours du suivi. Le réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH PDV était défini comme le fait d'avoir au moins une visite clinique et/ou un prélèvement biologique dans le même centre que le centre d'initiation du TARV. Parmi les PVVIH PDV avant Décembre 2013, nous avons distingué les PVVIH qui revenaient ultérieurement dans le soin dans les 3 ans après PDV de celles qui restaient PDV pendant toute la durée des 3 ans après la PDV ou jusqu'à la clôture de la base de données au 31/03/2015. Nous avons ensuite utilisé le modèle de Kaplan-Meier pour estimer les incidences cumulées de réengagement ultérieur dans le soin à 1 an, 2 ans et 3 ans après la date de PDV. Les facteurs de risque associés au réengagement dans le soin ont été analysés à l'aide d'un modèle de Cox. Les facteurs à l'initiation du TARV pris en compte étaient : l'âge, la variable combinant le sexe et grossesse (hommes, femmes non enceintes, femmes enceintes), le stade clinique OMS et le taux de CD4 (OMS 3-4 & CD4 < 200 cells/ μ L, OMS 3-4 & CD4 \geq 200 cells/ μ L, OMS 1-2 & CD4 < 200 cells/ μ L et, OMS 1-2 & CD4 \geq 200 cells/ μ L), la période d'initiation du TARV (2006-2007, 2008-2009 et 2010-2012), le statut marital, le niveau d'étude, le secteur d'activité professionnelle et une variable combinant la région de soins (Bamako ou autres régions), le niveau d'expertise du centre de soins (cliniques ambulatoires ou hôpitaux) et distance du domicile au centre de soins (< 5, 5-50 et \geq 50 km). En plus de ces facteurs à l'initiation du TARV, nous avons également

pris en compte la variable combinant la durée de suivi sous TARV avant la PDV et l'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 entre l'initiation du TARV et la date de la PDV. Nous avons imputé les données manquantes sur les variables à l'initiation du TARV (CD4, stade OMS et niveau d'étude) et sur les CD4 à la perte de vue.

Parmi les 7 975 PVVIH débutant le TARV entre 2006 et 2012 dans 9 cliniques ambulatoires et 7 hôpitaux (5+2 à Bamako et 4+5 dans les Régions) et revenant à leur visite clinique à un mois (M1), 4 658 (58%) étaient PDV au cours du suivi. Parmi ces PVVIH PDV, 3 650 l'étaient avant Décembre 2013 avec 1 975 (54%) qui étaient restées PDV dans les trois ans après la date de PDV et 1 675 (46%) qui étaient retournées dans le soin au cours du même intervalle de temps. Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans la revue «PLOS One» :

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D, Abgrall S. **Re-engagement in care of people living with HIV lost to follow-up after initiation of antiretroviral therapy in Mali: who returns to care?** PLoS One 2020;15(9):e0238687.

Trois ans après la date de PDV, l'incidence cumulée de réengagement dans le soin était de 47,0% (IC à 95% : 45,0-48,0). Le réengagement dans le soin était plus élevé la première année après PDV, soit une incidence cumulée de 39,0% (IC à 95% : 38,0-41,0). Les facteurs associés à un réengagement ultérieur dans le soin étaient le fait d'être enceinte à l'initiation du TARV (SHR : 1,56 ; IC à 95% : 1,30-1,86), ou le fait d'être suivi dans les cliniques ambulatoires (SHR : 1,21 ; IC à 95% : 0,99-1,49) ou hôpitaux (SHR : 2,20 ; IC à 95% : 1,71-2,84) de Bamako. En comparant aux PVVIH ayant débuté leur TARV sur la période 2006-2007, les PVVIH ayant débuté leur TARV sur la période 2010-2012 revenaient moins dans le soin (SHR : 0,56 ; IC à 95% : 0,49-0,64). En comparant aux PVVIH traitées moins de 6 mois avant PDV quel que soit l'estimation de la variation sur 12 mois des CD4 entre l'initiation du TARV et la PDV, les personnes traitées pendant [6-12[mois et ayant une estimation de la variation sur 12 mois des CD4 \geq 50 cells/ μ L (SHR : 2,61 ; IC à 95% : 2,21-3,08) ainsi que celles traitées pendant au moins 12 mois et ayant une estimation de la variation sur 12 mois des CD4 \geq 50 cells/ μ L (SHR : 2,43 ; IC à 95% : 2,12-2,78) étaient plus susceptibles de revenir dans le soin. Par contre, les PVVIH traitées pendant au moins 12 mois et ayant une estimation de la variation sur 12 mois des CD4 $<$ 50 cells/ μ L (SHR : 0,87 ; IC à 95% : 0,72-1,04) étaient moins susceptibles de revenir

dans le soin. En comparant aux PVVIH suivies dans les cliniques ambulatoires de Bamako (toutes distances confondues), les cliniques ambulatoires régionales situées à une distance \geq 50 km du domicile (SHR : 0,64 ; IC à 95% : 0,41-1,01) et les PVVIH suivies dans les hôpitaux régionaux situées à une distance \geq 5 km du domicile (SHR : 0,36 ; IC à 95% : 0,28-0,47 pour [5-50[km et SHR : 0,33 ; IC à 95% : 0,21-0,51 pour \geq 50 km) étaient moins susceptibles de revenir dans le soin. Une meilleure adhérence au TARV avec un gain de CD4 au cours du suivi et le fait d'être suivi à Bamako permettant un transport plus facile vers les centres de soin et une surveillance de la charge virale plus facile pourraient expliquer ce meilleur retour ultérieur dans le soin. Le programme national de prise en charge antirétrovirale au Mali a besoin d'outils de renforcement d'observance au TARV et de stratégies pour le traçage actif des PDV afin d'améliorer l'engagement et le réengagement dans le soin.

Re-engagement in care of people living with HIV lost to follow-up after initiation of antiretroviral therapy in Mali: who returns to care?

Aliou Baldé¹, Laurence Lièvre¹, Almoustapha Issiaka Maiga², Fodié Diallo³, Issouf Alassane Maiga⁴, Dominique Costagliola¹, and Sophie Abgrall^{1, 5}

¹ Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, FR75013, Paris, France

² Unité d'épidémiologie moléculaire de la résistance du VIH aux ARV du Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/SIDA et la tuberculose (SEREFO), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Bamako, Mali

³ Association de Recherche, de Communication, d'Accompagnement à Domicile des Personnes Vivant avec le VIH (ARCAD-SIDA), Bamako, Mali

⁴ Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau (ESTHER)/Expertise France, Bamako, Mali

⁵ AP-HP, Hôpital Antoine Bécère, Service de Médecine Interne, Clamart, INSERM, Université Paris Sud, Université Paris Saclay, France

Running title: Re-engagement in care of PLHIV lost to follow-up in Mali.

Corresponding author:

Aliou Baldé

Sorbonne Université, INSERM, IPLESP

56 Bd V Auriol, CS 81393

75646 Paris cedex 13

Tél. : +33 1 42 16 42 81

Fax. : +33 1 42 16 42 67

aliou.balde@iplesp.upmc.fr

Abstract

Objectives: We assessed cumulative incidence rates of and factors associated with re-engagement in HIV care for PLHIV lost to follow-up in Mali.

Methods: HIV-1-infected individuals lost to follow-up before 31/12/2013, ≥ 18 years old, who started ART from 2006 to 2012 at one of 16 care centres were considered. Loss to follow-up (LTFU) was defined as an interruption of ≥ 6 months during follow-up. The re-engagement in care in PLHIV lost to follow-up before 31/12/2013 was defined as having at least one clinical visit after LTFU. The cumulative incidence rates of re-engagement in care was estimated by Kaplan-Meier and its predictive factors were assessed using Cox models. Socio-demographic characteristics, clinical and immune status, period, region, centre expertise level, and distance from home at the start of ART plus a combined variable of duration of ART until LTFU and 12-month change in CD4 count were assessed. Multiple imputation was used to deal with missing data.

Results: We included 3,650 PLHIV lost to follow-up before December 2013, starting ART in nine outpatient clinics and seven hospitals (5+2 in Bamako and 4+5 in other regions): 35% male, median (IQR) age 35 (29-43), and duration of ART until LTFU 11 months (5-22). Among these PLHIV, 1,975 (54%) were definitively LTFU and 1,675 (46%) subsequently returned to care. The cumulative incidence rates of re-engagement in care rose from 39.0% at one year to 47.0% at three years after LTFU. Predictors of re-engagement in care were starting ART with WHO stage 1-2 and CD4 counts ≥ 200 cells/ μ L, being treated for ≥ 12 months with CD4 count gain ≥ 50 cells/ μ L, or being followed in Bamako. People followed at regional hospitals or outpatient clinics ≥ 5 km away, or being treated for ≥ 12 months with CD4 count gain < 50 cells/ μ L were less likely to return to care.

Conclusions: Starting ART with a higher CD4 count, better gain in CD4 count, and being followed either in Bamako or close to home in the regions were associated with re-engagement in care.

Keywords: HIV, predictors, re-engagement in care, Mali

Introduction

The discontinuation of antiretroviral therapy (ART) due to loss to follow-up (LTFU) is still a big challenge for ART programmes in sub-Saharan Africa and is an obstacle for attainment of the second and third targets of the UNAIDS 90-90-90 HIV treatment targets (diagnosis of 90% of HIV-infected people, provision of treatment for 90% of people diagnosed with HIV, and viral undetectability in 90% of treated people) as it affects the sustainable treatment and virological success of people living with HIV (PLHIV) on ART [1-2]. So, identifying and re-engaging PLHIV lost to follow-up is necessary [3].

The definition of LTFU varies widely across programmes and countries [2]. However, the absence of a clinical visit at least six months before database closure, which corresponds to at least two missed appointments for PLHIV who are on a quarterly appointment schedule, is increasingly used for the analysis of cohorts of treated PLHIV in sub-Saharan Africa [4-5]. When this definition is used, active tracing of PLHIV lost to follow-up can help to identify those PLHIV [6-7] so that strategies to re-engage them in care can be used. In Mali, a resource-limited country without electronic national database, death registries or resources dedicated to active tracing, a definition of LTFU differentiating transient LTFU and definitive LTFU allows to study factors associated with re-engagement in care when no specific programme is implemented to identify and re-engage those PLHIV. It would be useful to identify those among PLHIV lost to follow-up after ART initiation who will subsequently re-engage in care to develop tailored strategies to improve engagement in care of PLHIV who initiate ART.

In Mali, a West African country with 18 million inhabitants, a non-governmental organisation, "Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des Personnes Vivant avec le VIH/SIDA" (ARCAD-SIDA), began to provide healthcare to PLHIV in Bamako (the capital of Mali) in 1998, gradually expanding its activities to several regions after November 2001, as previously described [8]. Healthcare for PLHIV became free after mid-2004, with support from the Global Fund, "Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau" (ESTHER), a French agency for AIDS care in developing countries, and the Malian government [9-10]. There were 99,000 adults living

with HIV in Mali in 2013, 27,000 of whom were treated [9]. The ESTHER initiative ended in December 2015.

Thus, after more than ten years of scaling-up access to ART in Mali, we aimed to assess predictive factors for re-engagement in care in PLHIV lost to follow-up after ART initiation in clinical centres supported by the ESTHER initiative, focusing on structural barriers, such as care in the capital or in the regions, the care centre level of expertise, and the distance from home to the centre.

Methods

Study setting

In Mali, HIV care and ART are provided by community outpatient clinics ($n=14$) offering consultations with nurses and/or general practitioners (expertise level I), reference outpatient clinics ($n=54$) offering consultations with general practitioners, obstetricians and ophthalmologists, minimal medical tests, including CD4, and simple radiology (expertise level II), or hospitals ($n=9$) offering the same care plus specialized consultations and medical tests, including viral load (VL), and CT scans (expertise level III). In addition to hospitals, viral load (VL) determinations are performed in two research institutes in Bamako and are easily available for Bamako outpatient clinics. ART programme is often faced with issues of reagents out of stock and VL device maintenance. The ESTHER initiative [10] focused on reinforcing the clinical skills and capacity of health professionals through peer-to-peer partnerships between French hospitals and their African counterparts and provided an electronic medical records system "Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER" (ESOPE, Epiconcept, France) for monitoring PLHIV care and the effectiveness of ART, which was progressively implemented at five reference outpatient clinics and two hospitals in Bamako, and at four reference outpatient clinics and five hospitals in five regions (Fig. 1), as previously described [8]. The PLHIV included in the ESOPE database accounted for 64% of the 51,000 PLHIV in healthcare for HIV in Mali at the last database update on March 31, 2015 [11].

The data collected in the ESOPE database are socio-demographic (sex, date of pregnancy, date of birth, marital status, last attained educational level, professional activity, sector of employment, residence), clinical (WHO stage, weight, height), HIV diagnosis (date and type of HIV), biological (CD4 count, viral load, blood counts, transaminases), ART (date of the start of ART and type of ART), date of transfer to another care centre and date of death. In ESOPE no clinical diagnosis is collected except presence of tuberculosis, hepatitis B (HBs antigen) or hepatitis C (HCV antibodies) at the start of ART. However, the rate of missing data for these variables and other variables at the start of ART such as viral load, weight and height is more than 80%.

Study population

This study included all PLHIV who were lost to-follow-up before December 31, 2013, to allow sufficient time to re-engage in care before the last database update (03/31/2015). These PLHIV lost to follow-up were selected from all HIV-1-infected adults, aged ≥ 18 years, who began ART between January 1, 2006 and December 31, 2012 at one of the 16 care centres contributing to the ESOPE database, thus beginning treatment at least two years before the last database update (31 March 2015), and who returned for their one-month visit. One month's treatment was initially supplied and the PLHIV were asked to return to the clinical centre on days 15 and 30 to maximise adherence and report any possible adverse events. Treatment was then provided for three months at a time, with clinical visits scheduled every three months and biological tests (CD4 count and VL) performed every six months [9].

At the end of 2005, first national guidelines on HIV care and ART were released, with subsequent revisions in 2008, 2010 and 2013 according to WHO guidelines. In 2005, guidelines recommended treatment for all PLHIV with CD4 counts ≤ 200 cells/ μL , at WHO stage 3 and CD4 counts ≤ 350 cells/ μL , or at WHO stage 4. In 2008 and 2010, all PLHIV with CD4 counts ≤ 350 cells/ μL or at WHO stage 3-4 had to be treated. Pregnant women beginning ART at WHO stage 1-2 and/or CD4 counts > 350 cells/ μL were excluded from this study, because ART initiated for pregnancy was stopped after delivery if the clinical stage and biological results at the time of treatment initiation were not in the range of the indication for treatment in the national guidelines for ART [9].

In Mali, the recommended initial ART regimen for HIV-1-infected individuals consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), including lamivudine or emtricitabine, plus one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), nevirapine or efavirenz. In 2010, stavudine was removed from the recommended initial ART regimen. The currently recommended initial ART regimen is tenofovir plus lamivudine and efavirenz [9].

Definitions

Loss to follow-up (LTFU) was defined as an interval of at least six months without any clinical visit for PLHIV not known to be dead or to have been transferred elsewhere. The date of LTFU was the date of the first missed scheduled clinical visit [5, 12], as clinician's first consider an individual to be LTFU at the time of the first missed visit.

We assessed factors associated with subsequent re-engagement in care among people lost to follow-up by defining re-engagement in care as having at least one clinical visit, with or without biological monitoring, in the same ART initiation centre for PLHIV after a period of follow-up interruption of at least six months, as previously defined. The date of re-engagement in care was the date of the first clinical and/or biological visit after LTFU period.

Statistical analyses

We estimated the cumulative incidence of re-engagement in care and assessed factors associated with this event in PLHIV lost to follow-up. The baseline for this analysis was the date of LTFU. The time without follow-up was counted from the date of LTFU to at the date of re-engagement in care, three years after the date of LTFU or closure of the database (03/31/2015), whichever occurred first. The cumulative incidence of re-engagement in care was estimated using Kaplan-Meier. Factors associated with re-engagement in care were assessed using univariable and multivariable Cox models [13] allowing the comparison of PLHIV who returned to care after LTFU ('return to care' group) and those who did not return to care after LTFU ('extended LTFU' group). The considered individual characteristics at ART initiation were a combined variable of sex and pregnancy, age, WHO stage and CD4 count, period of ART initiation, marital status, last attained educational level, professional activity and a variable combining the location (Bamako or one of the regions), expertise level (outpatient clinic or hospital) of the care centre and its distance from the individual's home. The age at ART initiation was divided into three categories using terciles. The ART initiation periods studied were selected to coincide with the changes in national guidelines. The last attained educational level in ESOP database

was divided into five categories: none, primary, koranic (Franco-Arabic school), secondary and higher which were combined into three categories (none, primary/Koranic, secondary and higher). Professional activity categories were obtained by combining types and sectors of employment, housewife without any professional activity, public or private sector salaried employment, various non-salaried activities, such as being self-employed, farmer/fisherman, other (unemployed including students) and missing. The distance from home to the care centre was determined, in kilometres (km), using Google Maps, by calculating the distance, by road, between the individual's village or neighbourhood of residence and his care centre. In the effort to improve access to healthcare, the Malian government decentralized the outpatient clinics to get them closer (i.e. less than 5 km away) to the majority of the population. According to the third Malian Socio-Sanitary Development Programme (PRODESS III) 2014-2018, the population living less than 5 km from the outpatient clinic rose from 29% in 1998 to 56% in 2012 [14]. We therefore decided to divide the distance from home to care centre into 3 categories: short (< 5 km), intermediate ([5-50[km) and long (\geq 50 km) distance to evaluate the impact of short and long distances on the subsequent re-engagement in care. We were unable to take into account VL at the time of LTFU in our models due to a high rate (> 80%) of missing data. In addition to individual characteristics at ART initiation, we also assessed the association between the subsequent re-engagement in care after LTFU and the following categorical variables: the duration of ART until LTFU (< 6, [6-12[and \geq 12 months) and the estimation of the 12-month change in CD4 count between ART initiation and LTFU (< 50 and \geq 50 cells/ μ L). We assessed the interaction between the duration of ART until LTFU and the estimation of the 12-month change in CD4 counts before LTFU because the change in CD4 usually depends on the time on ART. We assessed the interactions between region of care, care centre expertise level and distance from home to care centre because recruitment of PLHIV can be different between the different centres and regions according to distance from home. Given the revisions of national guidelines on HIV care and ART, we also assessed the interactions between the period of ART initiation and the following variables: Sex and pregnancy, age, WHO stage and CD4 count, and distance from home to care centre. All variables with p-value <

0.05 from Wald test in univariable analyses and covariables used in the multiple imputation (age and marital status) were considered in multivariable analyses. Indeed, the covariables included in the multiple imputation should be used in the final model according to the missing at random data assumption [15]. Statistical significance level was $p\text{-value} < 0.05$. Multicollinearity was checked by calculating the variance inflation factor (VIF).

Among PLHIV lost to follow-up, we estimated the changes in CD4 counts over time by calculating the 12-month change in CD4 counts between ART initiation and LTFU, according to subsequent re-engagement in care or not. The estimation of the 12-month change in CD4 counts before LTFU was obtained by dividing the difference between the CD4 counts at the start of ART and at LTFU by the duration of ART until LTFU in days and multiplying the quotient by 365.25 for each individual. We also estimated the 12-month change in CD4 counts after LTFU for those re-engaged in care. Mann-Whitney test was used to compare the medians of the CD4 counts at ART initiation and of the estimation of the 12-month changes in CD4 counts between groups, and between Bamako and regions. Kruskal-Wallis test was used to compare the medians of the estimation of the 12-month changes in CD4 counts between each type of care centre.

Multiple imputations were performed with chained equations [16-17] to accommodate missing values, assuming data were conditionally missing at random. More specifically, missing data were imputed for CD4 count, WHO stage, and educational level at the start of ART, and CD4 count at LTFU. We fitted linear regression, logistic regression, and multinomial regression models for CD4 counts at the start of ART and at LTFU (fourth root), WHO stage (1-2 or 3-4), and educational level (none, primary/koranic, secondary and higher), respectively. Multiple imputation is a valid approach for all missing at random mechanisms, whilst complete case analysis may give biased results when the chance of being a complete case depends on the observed values of the outcome (for example LTFU or death) [18]. When data are missing at random, any systematic differences between the observed and missing data can be explained by associations of the missing data with the observed data; for example if CD4 count measurement was more likely to be missing among PLHIV who did not re-engage in care

(‘extended LTFU’ group) but only because, as they were more likely to be in low socio-economic position, they were less likely to attend the clinical visit where CD4 count was measured [18]. Multiple imputation analyses would avoid bias only if enough variables predictive of missing values are included in the imputation model [15]. Variables at the start of ART accounted for in the imputation models included age, sex, pregnancy, period of ART initiation, region of care and care expertise level, marital status, death (yes or no), and the follow-up time in days (\log_{10}) as covariables. The model for CD4 count at LTFU included CD4 count at the start of ART, age at LTFU, sex, period of ART initiation, region of care and care expertise level, and duration of follow-up before LTFU in days (\log_{10}). We created 10 and 20 imputed datasets for variables at the start of ART and CD4 count at LTFU, respectively, because of respective percentages of missing data; analyses were run separately on each dataset and the results were combined by Rubin’s method [19].

Analyses were conducted using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., NC, USA). The study was approved by the national AIDS programme in Mali (approval letter available) in collaboration with the non-governmental organisations ARCAD-SIDA and ESTHER. The study is based on data already collected and does not require new recruitment. Before any medical recording (paper or electronic), it is explained to each PLHIV that data collected can be used to estimate indicators for national AIDS programme evaluation or for clinical research. Written or oral informed consent was obtained from each PLHIV before medical recording.

Results

Of the 8,037 HIV-positive adults contributing to the ESOPE database and starting ART between 2006 and 2012 with CD4 or WHO stage data available at the start of ART, 7,975 individuals returned for their one-month visit and 4,658 were lost to follow-up before the database closure (03/31/2015) (Fig. 2). Among those PLHIV lost to follow-up, 3,650 were lost to follow-up before 12/31/2013 and were included in this study (Fig. 2). The study included 2,380 (65%) women and median (interquartile range [IQR]) age was 35 (29-43). The most prescribed initial ART regimen contained zidovudine (AZT) or stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) plus nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV) for 2,958 (81%) individuals. The second most prescribed one contained tenofovir (TDF) and emtricitabine (FTC) or 3TC plus NVP or EFV for 429 (12%) individuals. Overall median duration of ART before LTFU was 11 months (IQR, 5-22) (S1 Table).

Incidence of re-engagement in care

Among the 3,650 PLHIV lost to follow-up before 2013, 1,975 (54%) were definitively LTFU during the subsequent three-year follow-up period ('extended LTFU' group) and 1,675 (46%) subsequently returned to care within the same time interval ('return to care' group). The Kaplan-Meier cumulative incidence rate of re-engagement in care was 39.0% (95%CI, 38.0-41.0) at one year after the date of LTFU, 45.0% (95%CI, 43.0-47.0) at two years, and 47.0% (95%CI, 45.0-48.0) at three years.

Factors associated with re-engagement in care

All variance inflation factors were less than 2, so there was no multicollinearity. We found an interaction between the region of care and care expertise level and the distance from home to the care centre, and we combined these three variables. We also found an interaction between duration of ART until LTFU and the estimation of the 12-month change in CD4 count, and we combined these two variables.

Factors associated with re-engagement in care in the univariable and multivariable analyses are described in Table 1. At the start of ART, pregnant women (aHR 1.56; 95%CI 1.30-1.86 *versus* males),

people at WHO stage 1-2 and CD4 counts ≥ 200 cells/ μL (aHR 1.23; 95%CI 1.07-1.41 versus people at WHO stage 3-4 and CD4 counts < 200 cells/ μL), and those who started ART in 2008-2009 (aHR 1.20; 95%CI 1.06-1.36 versus 2006-2007) had a higher likelihood of re-engagement in care. Conversely, PLHIV who started ART in 2010-2012 (aHR 0.56; 95%CI 0.49-0.64) were less likely to re-engage in care than those initiating ART in 2006-2007 (Table 1). Marital status and professional activity were not associated with re-engagement in care, except farmers/fishermen who were at lower risk of re-engagement in care compared to housewives.

Re-engagement in care rates did not differ according to the distance between home and the care centre among PLHIV followed at Bamako outpatient clinics (Table 2). However, PLHIV followed at Bamako hospitals [5-50[km from their homes (aHR 0.91; 95%CI 0.79-1.04), regional outpatient clinics > 5 km from their homes (aHR 0.78; 95%CI 0.56-1.09 for [5-50[km and aHR 0.64; 95%CI 0.41-1.01 for ≥ 50 km), and regional hospitals (aHR 0.36; 95%CI 0.28-0.47 for [5-50[km and aHR 0.33; 95%CI 0.21-0.51 for ≥ 50 km), were less likely to re-engage in care than PLHIV followed at Bamako outpatient clinics (Table 1). In addition, in multivariable analysis comparing Bamako and regions within each care centre level of expertise (outpatient clinics or hospitals), PLHIV followed in Bamako were more likely to re-engage in care than those followed in the regions (aHR 2.20; 95%CI 1.71-2.84 for hospitals and aHR 1.21; 95%CI 0.99-1.49 for outpatient clinics) (S2 Table).

Furthermore, PLHIV with a duration of ART until LTFU of [6-12[months with an estimated 12-month change in CD4 count < 50 cells/ μL (aHR 1.46; 95%CI 1.23-1.73) or an estimated 12-month change in CD4 count ≥ 50 cells/ μL (aHR 2.61; 95%CI 2.21-3.08), and those with a duration of ART until LTFU ≥ 12 months with an estimated 12-month change in CD4 count ≥ 50 cells/ μL (aHR 2.43; 95%CI 2.12-2.78) were more likely to re-engage in care than those with a duration of ART until LTFU < 6 months regardless the estimation of the 12-month change in CD4 count. PLHIV with a duration of ART until LTFU ≥ 12 months with an estimated 12-month change in CD4 count < 50 cells/ μL were less likely to re-engage in care (Table 1).

Changes in CD4 count according to region and expertise level of the care centre

Table 3 shows the median (IQR) of CD4 count at ART initiation, LTFU, and return to care; duration of ART until LTFU; duration of LTFU; and 12-month change in CD4 count in each group ('return to care' or 'extended LTFU') according to region and care expertise level. The CD4 count at LTFU was missing for 1,606 (44%) PLHIV. Median time between ART initiation and LTFU was 10 months (IQR, 5-25) for the 'extended LTFU' group and 12 months (IQR, 7-21) for the 'return to care' group (Table 3). Median CD4 count at ART initiation (137 vs. 163 cells/ μ L) and median 12-month change in CD4 count after ART initiation (0 vs. 64 cells/ μ L) were lower in the 'extended LTFU' group than in the 'return to care' group ($p < 0.0001$ for both) (Table 3). In the 'return to care' group, median 12-month change in CD4 count was higher in Bamako than in the regions, either before LTFU (71 cells/ μ L; IQR, 0-177 and 20 cells/ μ L; IQR, 0-133, respectively) or after LTFU (75 cells/ μ L; IQR, -165-396 and 31 cells/ μ L; IQR, -150-356, respectively) ($p < 0.0001$). In the 'extended LTFU' group, the 12-month change in CD4 count before LTFU was null for the different types of care centre (Table 3). Among the 3,650 PLHIV lost to follow-up before 2013, only 301 (8%) and 536 (15%) had VL at the start of ART and at the time of LTFU, respectively. Nearly 95% of PLHIV who received VL measurements were from Bamako.

Discussion

Among individuals lost to follow-up, the cumulative incidence rates of subsequent re-engagement in the care centre where ART was initiated rose from 39.0% (95% CI: 38.0-41.0) at one year to 47.0% (95% CI: 45.0-48.0) at three years. Pregnant women, people with good immunological status (WHO stage 1-2 and CD4 counts \geq 200 cells/ μ L) at the start of ART and those starting ART during earlier periods (2006-2009) were more likely to re-engage in care. People followed at Bamako hospitals [5-50] km from their home, regional hospitals or regional outpatient clinics \geq 5 km from their homes were less likely to re-engage in care than those followed at Bamako outpatient clinics. People followed at Bamako were more likely to re-engage in care than those followed in the regions, regardless of care centre expertise level. PLHIV treated for at least 6 months regardless of a 12-month CD4 count gain between ART initiation and LTFU, and those treated for more than 12 months with a 12-month CD4 count gain above 50 cells/ μ L were more likely to re-engage in care than those treated for less than 6 months. However, PLHIV treated for more than 12 months with a 12-month CD4 count gain below 50 cells/ μ L between ART initiation and LTFU were less likely to re-engage in care.

In our study, the cumulative incidence rates of re-engagement in care were high, particularly in the first year after LTFU. We only ascertained re-engagement in care when PLHIV re-engaged in the care centre from which they were lost to follow-up, and could not thus estimate the overall re-engagement in care which may be higher. In South Africa, Ambia et al matched individual clinical data with the data from the demographic and health surveillance system and found a cumulative incidence of re-engagement in the same centre or in another centre of 23.0% (95% CI: 20.3-25.8) and 38.1% (95% CI: 33.1-43.0) at one and three years after LTFU, respectively [20]. These estimates are slightly lower than ours. In contrast, a multicentric study of 3 countries (Uganda, Kenya and Tanzania) in East Africa [21] that traced randomly selected PLHIV lost to follow-up observed a cumulative incidence of re-engagement in care at one year after LTFU of 13.3% (95% CI: 11.1-15.3) versus 10.0% (95% CI: 9.1-10.8) in those not traced. These estimates were significantly lower than ours. We excluded from our analyses PLHIV who were known to have been transferred to another care centre or to have died.

However, in the absence of tracing, the cumulative incidence in our study may be overestimated due to the failure to account for the competing risks of silent transfers to another centre and unknown deaths among PLHIV lost to follow-up [22]. Indeed, a meta-analysis of individual data from studies in sub-Saharan Africa that traced PLHIV lost to follow-up estimated high cumulative incidences of silent transfer and death among PLHIV lost to follow-up, 11.9% (95% CI: 11.1-12.6) and 14.6% (95% CI: 13.8-15.4) at one and three years after LTFU respectively for silent transfer, and 20.2% (95% CI: 19.3-21.1) and 21.8% (95% CI: 20.8-22.7) at one and three years after LTFU respectively for death [23]. Also, they observed that the cumulative incidences of silent transfers and death were the highest in the first year after LTFU [23]. Furthermore, some of PLHIV could be misclassified as lost to follow-up if some of their clinical visits are not well recorded in the database [7, 24], the cumulative incidence rate of re-engagement in care in the first year after LTFU could also be overestimated.

Active tracing of PLHIV [25] and matching to death registries [26] allows better estimations of the outcomes of individuals LTFU, *i.e.* death, silent transfer to other clinical centres, or disengagement from care. The Malian national ART programme has no dedicated resources for the active tracing of PLHIV and there is no national death registry. Although it is well known that PLHIV lost to follow-up are at higher risk of death due to treatment interruption, we were unable to determine whether PLHIV lost to follow-up had died [27-29]. A higher risk of mortality was found in PLHIV with severe immune depression (CD4 counts < 200 cells/ μ L) [8,30]. Also, we were unable to investigate silent transfers because some PLHIV classified as LTFU may have been silent transfers to another care centre [7, 24].

The main strength of this study was the large number of PLHIV, accounting for 64% under care in Mali, followed either in the capital or in five other regions. Centres participating in this study were those with the two highest levels of expertise and seven of nine hospitals in the territory covered by the study participated in the database.

With the significant growth of the Malian ART programme since 2010 [11] and the availability of clinics nearer to individuals' homes [31], silent transfer could explain the lower rate of re-engagement in care of PLHIV who started ART in 2010-2012. People with an advanced clinical stage or a CD4 count below

200 cells/ μ L at the start of ART had a lower rate of re-engagement in care. The absence of a rapid clinical response to treatment in the most immunosuppressed people may result in poor adherence to ART [32-33]. It is also possible that some of these people died, as suggested by others [7, 23]. People treated for more than 12 months with an estimated 12-month change in CD4 count before LTFU of less than 50 cells/ μ L had a lower rate of re-engagement in care which could be explained by poor adherence. Poorer adherence to ART before LTFU, resulting in a smaller gain in CD4 count, could explain an extended LTFU without subsequent re-engagement in care [32-33]. In contrast, people treated for more than 12 months with an estimated 12-month change in CD4 count before LTFU above than 50 cells/ μ L, who had a higher rate of re-engagement in care, may have had a well-controlled infection due to a better adherence to ART allowing increase in CD4 count. Furthermore, it is well known that men access care later than women, with an advanced clinical stage and low CD4 count [34-35].

PLHIV followed in Bamako were more likely to re-engage in care than those followed in the regions and the gain of CD4 counts before LTFU was higher in Bamako than elsewhere. Access to viral load monitoring is higher in Bamako than in regions. However, the achievement of viral load remains low due to frequent and repeated ruptures of reagents and consumables, and maintenance problems with viral load devices. Access to viral load monitoring may improve the monitoring of treatment efficacy and readjustment of treatment when necessary. A lower time to viral suppression and better decrease of viral load on ART has been associated with early retention in care [36]. The gain of CD4 counts after LTFU, higher in Bamako than in the regions, could indicate that PLHIV actually remained on ART. Explanations could be non-adherence to the national guidelines, with the provision of ART for more than three months at a time [9], poor filling out of the medical record, with some PLHIV incorrectly labelled as LTFU [37], or silent transfers. In East African studies, people who reported barriers related to poverty (including transportation costs) and poor quality of care (including roughness of the staff, disrespect, scolding, and/or too much time spent at the care centre) were more likely to re-engage in care should these conditions change or when feeling ill [7, 38-39]. In our study, being followed in

regional hospital or regional outpatient clinic ≥ 5 km away was associated with a lower rate of re-engagement in care, which could be related to transportation issues [7].

Several factors were reported by PLHIV lost to follow-up as barriers to subsequent re-engagement in care, such as perceived stigma [6-7], problems related to poverty or access to care centre (lack of food, lack of money, difficult access and expensive transportation, and too long waiting time at the care centre), problems related to the medical staff (disrespect, discrimination and scolding) [7, 37-39]. Also, PLHIV who felt well and did not feel the need for care were less likely to re-engage in care [7, 38, 40].

We did not have the possibility to assess those data, or to assess social support from the family and the community, and HIV status disclosure. We also did not show differences according to social data such as educational level contrary to what has been shown in studies of LTFU risk factors [8, 41]. However, difficulties to return to care when living more than 5 km to the care centre in the regions could be due to financial or transportation issues.

In conclusion, our study identified several individual and structural factors associated with less re-engagement in care such as advanced clinical stage and low CD4 count, starting ART in recent period, being followed in regional hospitals or regional outpatient clinics ≥ 5 km from home to care centre, being treated less than 6 months, and being treated more than 12 months with low gain in CD4 count during follow-up. Furthermore, according to UNAIDS data, 32% of PLHIV in Mali are currently on ART and 41% of them show viral suppression [42]. Thus, to achieve the UNAIDS 90-90-90 targets, the Malian ART programme may need to invest in comprehensive intervention packages throughout the country that increase earlier screening of PLHIV before advanced clinical stage, ART uptake and retention in care, such as enhancing ART adherence with community-based adherence support intervention, decentralized provision of ART, and early peer tracing strategy or others tracing strategies. A Continuing the care decentralization programme already launched could help PLHIV experiencing difficulties of engagement in care due to transportation issues to respect the scheduled clinical visits. More, implementing access to viral load monitoring throughout the country, an electronic national

database and an electronic death registry seems necessary to achieve the best quality of care by the way of adapted political decisions.

Acknowledgements

We would like to thank all the participants of the Malian ART programme and research assistants from Mali and France.

Conceived and designed the study: AB, DC, and SA. Analysed the data: AB, LL, DC, and SA. Provided data: AB, AIM, FD, IAM, DC, and SA. Had full access to all data and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis: AB, DC, and SA. Statistical expertise: DC and SA. Drafted the article: AB, DC, and SA. Interpretation of the data, critical revision of the article for important intellectual content, and final approval of the article: AB, LL, AIM, FD, IAM, DC, and SA.

Aliou BALDE is supported by a doctoral contract from Sorbonne Université (ex Université Pierre et Marie-Curie, UPMC, Paris 6). All authors declare no conflict of interest, although some authors have, at some stage in the past, received funding from a variety of pharmaceutical companies for research, travel grants, speaking engagements or consultancy fees.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. **Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review.** PLoS Med 2007;4(10):e298.
2. Fox MP, Rosen S. **Retention of Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis 2008-2013.** J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69(1):98-108.
3. Grimes RM, Hallmark CJ, Watkins KL, Agarwal S, McNeese ML. **Re-engagement in HIV Care: A Clinical and Public Health Priority.** J AIDS Clin Res 2016;7(2).
4. Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Collaboration. **Universal definition of loss to follow-up in HIV treatment programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America.** PLoS Med 2011;8:e1001111.
5. Shepherd BE, Blevins M, Vaz LM, Moon TD, Kipp AM, José E et al. **Impact of definitions of loss to follow-up on estimates of retention, disease progression, and mortality: application to an HIV program in Mozambique.** Am J Epidemiol 2013;178:819-828.
6. Hickey MD, Omollo D, Salmen CR, Mattah B, Blat C, Ouma GB et al. **Movement between facilities for HIV care among a mobile population in Kenya: transfer, loss to follow-up, and reengagement.** AIDS care 2016;28(11):1386-1393.
7. Geng EH, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. **Retention in Care and Patient-Reported Reasons for Undocumented Transfer or Stopping Care Among HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy in Eastern Africa: Application of a Sampling-Based Approach.** Clin Infect Dis 2016;62(7):935-944.
8. Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D et al. **Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on their first antiretroviral therapy regimen in Mali.** HIV Medicine 2019;20(1):47-53.

9. Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-Sida du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (CSLS/MSHP). **Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida**, 2013.
10. Raguin G; on behalf of the French ESTHER network. **The ESTHER hospital partnership initiative: a powerful levy for building capacities to combat the HIV pandemic in low-resource countries**. *Globalization and Health* 2016;12:12.
11. Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-Sida du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (CSLS/MSHP). **Rapport trimestriel de prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH**, 1^{er} trimestre 2015.
12. Mberi MN, Kuonza LR, Dube NM, Nattey C, Manda S, Summers R. **Determinants of loss to follow-up in patients on antiretroviral treatment, South Africa, 2004-2012: a cohort study**. *BMC Health Serv Res* 2015;15:259.
13. Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika* 1975;62:269-276.
14. Secrétariat permanent du PRODESS, cellule de planification et de statistique secteur santé, développement social et promotion de la famille. **Programme de développement socio-sanitaire (PRODESS III) 2014-2018**.
<http://www.sante.gov.ml/docs/PRODESS%20III%20Version%20finale.pdf>
15. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. **Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls**. *BMJ* 2009;338:b2393.
16. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. **MICE: Multivariate imputation by chained equations in R**. *J Stat Software* 2011;45:1–67.
17. White IR, Royston P, Wood AM. **Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice**. *Stat Med* 2011;30:377–399.
18. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. **Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer**. *Int J Epidemiol* 2019;Pii:dyy032.

19. Rubin DB. **Multiple imputation for nonresponse in surveys.** New York: Wiley, 1987.
20. Ambia J, Kabudula C, Risher K, Xavier Gómez-Olivé F, Rice BD, Etoori D et al. **Outcomes of patients lost to follow-up after antiretroviral therapy initiation in rural north-eastern South Africa.** Trop Med Int Health 2019;24(6):747-756.
21. Bershetyn A, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. **The Causal Effect of Tracing by Peer Health Workers on Return to Clinic Among Patients Who Were Lost to Follow-up From Antiretroviral Therapy in Eastern Africa: A “Natural Experiment” Arising From Surveillance of Lost Patients.** Clin Infect Dis 2017;64(11):1547-1554.
22. Beyersmann J, Latouche A, Buchholz A, Schumacher M. **Simulating competing risks data in survival analysis.** Stat Med 2009;28:956-71.
23. Chammartin F, Zürcher K, Keiser O, Weigel R, Chu K, Kiragga AN, et al. **Outcomes of Patients Lost to Follow-up in African Antiretroviral Therapy Programs: Individual Patient Data Meta-analysis.** Clin Infect Dis 2018;67(11):1643-1652.
24. Cornell M, Lessells R, Fox MP, Garone DB, Giddy J, Fenner L et al. **Mortality among adults transferred and lost to follow-up from antiretroviral therapy programmes in South Africa: a multicenter cohort study.** J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67(2):e67-75.
25. Geng EH, Glidden DV, Emenyonu N, Musinguzi N, Bwana MB, Neilands TB et al. **Tracking a sample of patients lost to follow-up has a major impact on understanding determinants of survival in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Africa.** Trop Med Int Health 2010;15:63–69.
26. Fox MP, Brennan A, Maskew M, MacPhail P, Sanne I. **Using vital registration data to update mortality among patients lost to follow-up from ART programmes: evidence from the Themba Lethu Clinic, South Africa.** Trop Med Int Health 2010;15(4):405-413.
27. Boulle A, Van Cutsem G, Hilderbrand K, Cragg C, Abrahams M, Mathee S et al. **Seven-year experience of a primary care antiretroviral treatment programme in Khayelitsha, South Africa.** AIDS 2010;24:563–572.

28. Brinkhof MW, Spycher BD, Yiannoutsos C, Weigel R, Wood R, Messou E et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA). **Adjusting mortality for loss to follow-up: analysis of five ART programmes in sub-Saharan Africa.** PloS One 2010;5:e14149.
29. Verguet S, Lim SS, Murray CJ, Gakidou E, Salomon JA. **Incorporating loss to follow-up in estimates of survival among HIV-infected individuals in sub-Saharan Africa enrolled in antiretroviral therapy programs.** J Infect Dis 2013;207:72-79.
30. Grimsrud A, Cornell M, Schomaker M, Fox MP, Orrell C, Prozesky H et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS Southern Africa Collaboration (IeDEA-SA). **CD4 count at antiretroviral therapy initiation and the risk of loss to follow-up: results from a multicentre cohort study.** J Epidemiol Community Health 2016;70(6):549-55.
31. Zürcher K, Mooser A, Anderegg N, Tymejczyk O, Couvillon MJ, Nash D et al; IeDEA and MESH consortia. **Outcomes of HIV-positive patients lost to follow-up in African treatment programmes.** Trop Med Int Health 2017;22(4):375-387.
32. Arnesen R, Moll AP, Shenoi SV. **Predictors of loss to follow-up among patients on ART at a rural hospital in KwaZulu-Natal, South Africa.** PloS One 2017;12(5):e0177168.
33. Penn AW, Azman H, Horvath H, Taylor KD, Hickey MD, Rajan J et al. **Supportive interventions to improve retention on ART in people with HIV in low- and middle-income countries: A systematic review.** PloS One 2018;13(12):e0208814.
34. Ndawinz JD, Chaix B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Okouda B, Abanda A et al. **Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis.** J Antimicrob Chemother 2013;68(6):1388-99.
35. IeDEA and ART Cohort Collaborations, Avila D, Althoff KN, Mugglin C, Wools-Kaloustian K, Koller M, Dabis F et al. **Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries.** J Acquir Immune Defic Syndr 2014;65(1):e8-16.

36. Mugavero MJ, Amico KR, Westfall AO, Crane HM, Zinski A, Willig JH et al. **Early retention in HIV care and viral load suppression: implications for a test and treat approach to HIV prevention.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(1):86-93.
37. Rachlis B, Ochieng D, Geng E, Rotich E, Ochieng V, Maritim B et al. **Implementation and operational research: evaluating outcomes of patients lost to follow-up in a large comprehensive care treatment program in western Kenya.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68(4):e46-55.
38. Camlin CS, Neilands TB, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L et al. **Patient-reported factors associated with reengagement among HIV-infected patients disengaged from care in East Africa.** *AIDS* 2016;30(3):495-502.
39. Hurley EA, Harvey SA, Winch PJ, Keita M, Roter DL, Doumbia S et al. **The role of patient-provider communication in engagement and re-engagement in HIV treatment in Bamako, Mali: a qualitative study.** *J Health Commun* 2018;23:129-143.
40. Nabaggala MS, Parkes-Ratanshi R, Kasirye R, Kiragga A, Castlenuovo B, Ochaka I et al. **Re-engagement in HIV care following a missed visit in rural Uganda.** *BMC Res Notes* 2018;11(1):762.
41. Akilimali PZ, Musumari PM, Kashala-Abotnes E, Kayembe PK, Lepira FB, Mutombo PB et al. **Disclosure of HIV status and its impact on the loss in the follow-up of HIV-infected patients on potent anti-retroviral therapy programs in a (post-) conflict setting: A retrospective cohort study from Goma, Democratic Republic of Congo.** *PLoS One* 2017;12(2):e0171407.
42. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **Latest statistics on the status of the AIDS epidemic, 2018.** Available at:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf.
Accessed January 21, 2019.

Table 1. Factors associated with re-engagement in care in the 36 months after LTFU among people living with HIV starting ART in Mali subsequent to LTFU (Cox model with imputed data)

Characteristics	Extended LTFU	Return to care	Univariable		Multivariable	
	N = 1,975	N = 1,675	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
	n (%)	n (%)				
Sex and pregnancy				< 0.0001		< 0.0001
Men	723 (36.6)	547 (32.7)	1		1	
Non-pregnant women	1,171 (59.3)	926 (55.3)	1.04 (0.94-1.15)		1.04 (0.91-1.19)	
Pregnant women	81 (4.1)	202 (12.0)	2.10 (1.81-2.43)		1.56 (1.30-1.86)	
Age (years)				0.1980		0.1502
< 30	551 (27.9)	485 (29.0)	1		1	
[30-40[761 (38.5)	673 (40.2)	1.02 (0.91-1.14)		1.10 (0.98-1.24)	
≥ 40	663 (33.6)	517 (30.8)	0.92 (0.82-1.04)		1.04 (0.91-1.19)	
WHO stage and CD4 count (cells/μL) (missing WHO stage, 9%; missing CD4, 14%)				< 0.0001		0.0102
WHO stage 3-4 and CD4 < 200	662 (33.5)	404 (24.1)	1		1	
WHO stage 3-4 and CD4 ≥ 200	274 (13.9)	208 (12.4)	1.19 (0.99-1.43)		1.08 (0.90-1.30)	
WHO stage 1-2 and CD4 < 200	612 (31.0)	573 (34.2)	1.33 (1.17-1.52)		1.12 (0.98-1.28)	
WHO stage 1-2 and CD4 ≥ 200	427 (21.6)	490 (29.3)	1.54 (1.35-1.75)		1.23 (1.07-1.41)	
Periods of ART initiation				< 0.0001		< 0.0001
2006-2007	598 (30.3)	817 (48.8)	1		1	
2008-2009	391 (19.8)	479 (28.6)	0.96 (0.87-1.07)		1.20 (1.06-1.36)	
2010-2012	986 (49.9)	379 (22.6)	0.41 (0.36-0.46)		0.56 (0.49-0.64)	
Marital status				< 0.0001		0.0094
Monogamous ^a	869 (44.0)	699 (41.7)	1		1	
Polygamous	358 (18.1)	353 (21.1)	1.14 (1.01-1.29)		1.06 (0.94-1.20)	
Single	251 (12.7)	226 (13.5)	1.09 (0.94-1.25)		0.99 (0.85-1.15)	
Widowed	221 (11.2)	240 (14.3)	1.22 (1.06-1.40)		1.08 (0.94-1.25)	
Divorced	97 (4.9)	97 (5.8)	1.17 (0.95-1.43)		1.04 (0.85-1.28)	
Missing	179 (9.1)	60 (3.6)	0.50 (0.38-0.64)		0.57 (0.43-0.77)	
Educational level (missing, 15%)				0.0283		0.1779
None	994 (50.3)	759 (45.3)	1		1	
Primary/Koranic	578 (29.2)	525 (31.3)	1.13 (1.00-1.28)		1.03 (0.91-1.17)	
Secondary	289 (14.7)	286 (17.1)	1.19 (1.03-1.38)		1.12 (0.97-1.30)	
Higher	114 (5.8)	105 (6.3)	1.13 (0.90-1.42)		1.04 (0.81-1.34)	
Professional activity^b				< 0.0001		0.1477
Housewife	768 (38.9)	667 (39.8)	1		1	
Public sector staff	104 (5.3)	105 (6.3)	1.09 (0.90-1.33)		1.02 (0.82-1.27)	
Private sector staff	341 (17.3)	350 (20.9)	1.11 (0.98-1.25)		1.04 (0.90-1.20)	
Self-employed	287 (14.5)	234 (14.0)	0.96 (0.84-1.11)		1.09 (0.92-1.29)	
Farmer/Fisherman	164 (8.3)	79 (4.7)	0.63 (0.50-0.79)		0.78 (0.61-1.00)	
Other	223 (11.3)	210 (12.5)	1.06 (0.91-1.22)		0.98 (0.83-1.16)	
Missing	88 (4.4)	30 (1.8)	0.49 (0.34-0.70)		1.17 (0.81-1.16)	
Regions, care centre & distance (km)				< 0.0001		< 0.0001
Bamako outpatient clinics	834 (42.2)	1,005 (60.0)	1		1	
Bamako hospitals & < 5	51 (2.6)	68 (4.0)	1.08 (0.86-1.36)		1.22 (0.97-1.54)	
Bamako hospitals & [5-50[349 (17.7)	300 (17.9)	0.82 (0.73-0.93)		0.91 (0.79-1.04)	
Bamako hospitals & ≥ 50	52 (2.6)	55 (3.3)	0.97 (0.74-1.26)		1.18 (0.92-1.52)	
Regional outpatient clinics & < 5	95 (4.8)	96 (5.7)	0.93 (0.76-1.14)		0.96 (0.74-1.23)	
Regional outpatient clinics & [5-50[74 (3.8)	38 (2.3)	0.53 (0.39-0.72)		0.78 (0.56-1.09)	
Regional outpatient clinics & ≥ 50	37 (1.9)	21 (1.3)	0.58 (0.38-0.88)		0.64 (0.41-1.01)	
Regional hospitals & [5-50[355 (17.9)	71 (4.2)	0.25 (0.19-0.31)		0.36 (0.28-0.47)	
Regional hospitals & ≥ 50	128 (6.5)	21 (1.3)	0.20 (0.13-0.31)		0.33 (0.21-0.51)	
Duration of ART until LTFU (month) and 12-month change in CD4 count (cell/μL)^c (missing CD4 at LTFU, 44%)				< 0.0001		< 0.0001
< 6	711 (36.0)	338 (20.2)	1		1	
[6-12[and < 50	283 (14.3)	227 (13.6)	1.50 (1.26-1.77)		1.46 (1.23-1.73)	
[6-12[and ≥ 50	101 (5.1)	270 (16.1)	3.15 (2.66-3.72)		2.61 (2.21-3.08)	
≥ 12 and < 50	641 (32.5)	250 (14.9)	0.90 (0.75-1.08)		0.87 (0.72-1.04)	
≥ 12 and ≥ 50	239 (12.1)	590 (35.2)	3.09 (2.70-3.53)		2.43 (2.12-2.78)	

Abbreviations: LTFU, loss to follow-up; ART, antiretroviral therapy; HR, hazards ratio; CI, confidence interval. ^aMarried or living with a partner. ^bProfessional activities: professional activity categories combined types and sectors of employment, housewife without any professional activity, public or private sector salaried employment, various non-salaried activities, such as being self-employed, farmer/fisherman, and other (unemployed including students). ^cVariable combining the duration of ART until LTFU (month) and the estimation of the 12-month change in CD4 count (cells/ μL).

Table 2. Multivariable Hazards Ratio (HRs) for re-engagement in the 36 months after loss to follow-up (LTFU) in each type of care centre according to the distances (km) from home (Cox model with imputed data).

Distance to care centre (km)*	Extended LTFU	Return to care	Multivariable	
			HR (95% CI)	P
Bamako outpatient clinics	N=834	N=1,005		
	n (%)	n (%)		<i>0.6196</i>
< 5	194 (23.3)	215 (21.4)	1	
[5-50[593 (71.1)	742 (73.8)	0.96 (0.83-1.11)	
≥ 50	47 (5.6)	48 (4.8)	0.91 (0.65-1.26)	
Bamako hospitals	N=452	N=423		
	n (%)	n (%)		<i>0.0299</i>
< 5	51 (11.3)	68 (16.1)	1	
[5-50[349 (77.2)	300 (70.9)	0.76 (0.60-0.97)	
≥ 50	52 (11.5)	55 (13.0)	0.91 (0.66-1.25)	
Regional outpatient clinics	N=206	N=155		
	n (%)	n (%)		<i>0.0798</i>
< 5	95 (46.1)	96 (61.9)	1	
[5-50[74 (35.9)	38 (24.5)	0.73 (0.48-1.10)	
≥ 50	37 (18.0)	21 (13.6)	0.63 (0.38-1.06)	
Regional hospitals	N=483	N=92		
	n (%)	n (%)		<i>0.8114</i>
[5-50[355 (73.5)	71 (77.2)	1	
≥ 50	128 (26.5)	21 (22.8)	1.07 (0.63-1.82)	

* Adjusted on sex & pregnancy, age, WHO stage and CD4 count, period of ART initiation, marital status, education level, professional activity and a combined variable of the duration of ART until LTFU (months) and the estimation of the 12-month change in CD4 count (cells/ μ L).

Table 3. Median (IQR) CD4 count at ART initiation, LTFU, and return to care; duration of ART until LTFU; duration of LTFU; and 12-month change in CD4 count in each group (return to care or extended LTFU) according to region and care centre expertise level (imputed data).

	CD4 count at ART initiation (cells/ μ L)	CD4 count at LTFU (cells/ μ L)	Duration of ART until LTFU (months)	12-month change in CD4 count (cells/ μ L)*	p-value**	CD4 count at return to care (cells/ μ L)	Duration of LTFU (months)	12-month change in CD4 count (cells/ μ L)***	p-value**
Return to care									
n = 1,675									
Region									
Bamako (n=1,428)	166 (66-278)	290 (162-459)	12 (8-21)	71 (0-177)	< 0.0001	346 (193-528)	5 (4-9)	75 (-165-396)	< 0.0001
Regions (n=247)	144 (55-258)	226 (94-368)	11 (6-20)	20 (0-133)		242 (110-451)	5 (3-10)	31 (-165-396)	
Region and care expertise level									
Bamako outpatient clinics (n = 1,005)	167 (64-277)	288 (157-454)	14 (8-23)	63 (0-164)	< 0.0001	339 (185-517)	5 (4-9)	68 (-170-387)	< 0.0001
Bamako hospitals (n = 423)	163 (68-283)	303 (177-482)	10 (7-16)	95 (0-234)		368 (215-543)	4 (3-9)	96 (-144-429)	
Regional outpatient clinics (n = 155)	149 (56-260)	236 (100-364)	10 (6-18)	14 (0-112)		236 (114-460)	5 (3-10)	25 (-150-384)	
Regional hospitals (n =92)	136 (48-239)	222 (87-381)	14 (6-22)	30 (0-149)		244 (101-430)	6 (4-10)	35 (-151-304)	
Overall (n = 1,675)	163 (64-273)	283 (152-447)	12 (7-21)	64 (0-173)	-	331 (177-518)	5 (4-9)	69 (-162-388)	-
Extended LTFU									
n = 1,975									
Region									
Bamako (n=1,286)	136 (47-255)	159 (55-291)	10 (5-23)	0 (0-28)	-				-
Regions (n=689)	139 (50-258)	147 (52-292)	12 (5-28)	0 (-19-25)					
Region and care expertise level									
Bamako outpatient clinics (n = 834)	134 (45-249)	155 (52-278)	8 (4-21)	0 (0-20)	-	-	-	-	-
Bamako hospitals (n = 452)	141 (49-267)	167 (64-320)	12 (5-26)	0 (0-41)		-	-	-	
Regional outpatient clinics (n = 206)	158 (64-288)	214 (95-375)	11 (5-24)	0 (-1-75)		-	-	-	
Regional hospitals (n = 483)	132 (44-245)	127 (44-254)	12 (5-31)	0 (-25-11)		-	-	-	
Overall (n = 1,975)	137 (48-257)	156 (54-291)	10 (5-25)	0 (-2-27)	-	-	-	-	-

* 12-month change in CD4 cell count before LTFU = [(CD4 at LTFU - CD4 at ART initiation)/(date of LTFU-date of ART initiation)] x 365.25

** p-values for comparison of 12-month change in CD4 count between Bamako and regions, and between each type of care centre were from Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test, respectively

***12-month change in CD4 cell count after LTFU = [(CD4 return date - CD4 LTFU)/(return date - date of LTFU)] x 365.25

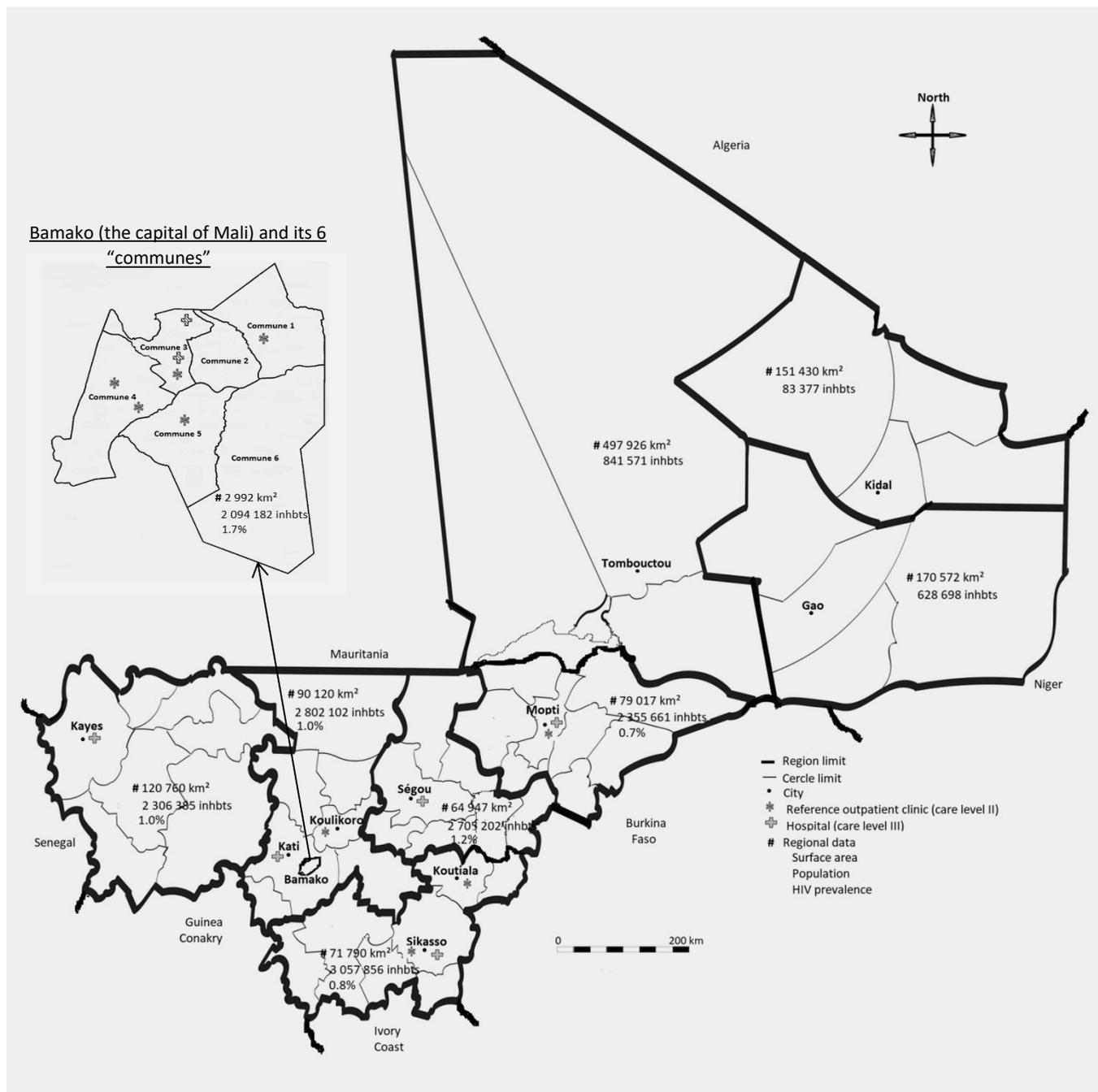


Figure 1. Map of Mali and its capital (Bamako), showing the location of the study care centres*

Abbreviations: Inhbts, inhabitants; km², square kilometres

*Data are from the 2013 national demographic and health survey, except for the three northern regions (Gao, Kidal, and Tombouctou), where the survey was not conducted because of the political crisis in 2012 and for which only demographic estimates for 2011 are available.

The communes of Bamako are the administrative boroughs of Bamako; circles show the administrative areas in Mali.

Overall, in Mali, there are 14 level I, 54 level II, and 9 level III care centres in the regions contributing to the ESOPE database, of which the three regions in northern Mali do not participate (12 additional centres).

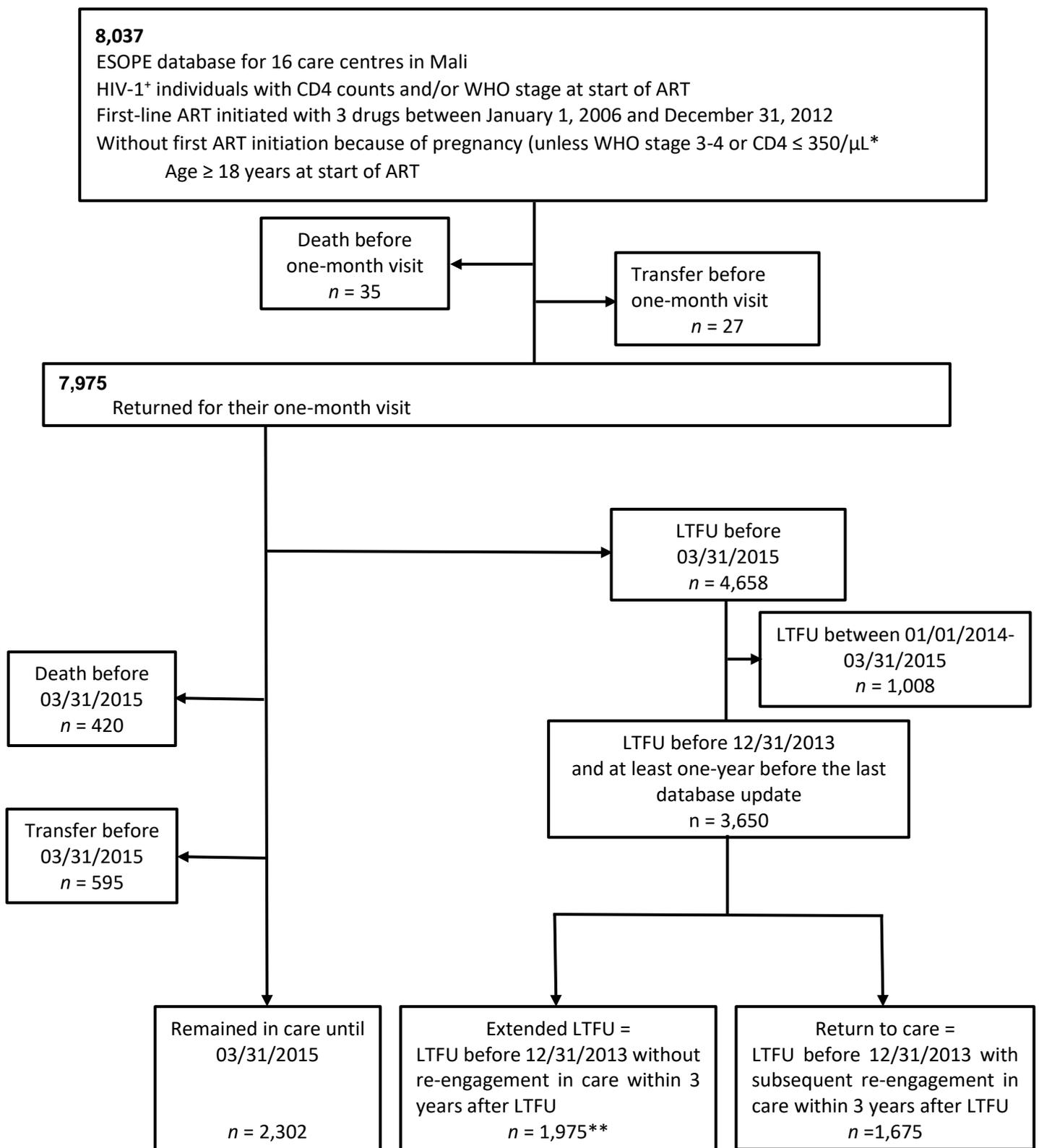


Figure 2. Flowchart of group selection

*Pregnant women beginning ART at WHO stage 1-2 and/or with a CD4 count > 350 cells/μL were excluded from this study because ART initiated for pregnancy was stopped after delivery if the clinical stage and biological results at the time of treatment initiation were not within the range of the indication for treatment in the national guidelines for ART.

** Only 27 PLVIH re-engaged in care after 3 years of LTFU.

Supplementary table 1. Characteristics at the start of antiretroviral therapy (ART), duration of ART until LTFU and the estimated 12-month change in CD4 count between ART initiation and LTFU of individuals lost to follow-up (LTFU) before 12/31/2013, overall and by group (“Extended LTFU” and “Return to care”) (data not imputed)

Characteristics	LTFU before 12/31/2013	Extended LTFU	Return to care
	N = 3,650 <i>n</i> (%)	N = 1,975 <i>n</i> (%)	N = 1,675 <i>n</i> (%)
Sex and pregnancy			
Men	1,270 (34.8)	723 (36.6)	547 (32.7)
Non-pregnant women	2,097 (57.5)	1,171 (59.3)	926 (55.3)
Pregnant women	283 (7.7)	81 (4.1)	202 (12.0)
Age (years)			
< 30	1,036 (28.4)	551 (27.9)	485 (29.0)
[30-40[1,434 (39.3)	761 (38.5)	673 (40.2)
≥ 40	1,180 (32.3)	663 (33.6)	517 (30.8)
WHO stage and CD4 count (cells/μL) (missing WHO stage, 9%; missing CD4 at J0, 14%)			
WHO stage 3-4 and CD4 < 200	781 (21.4)	480 (24.3)	301 (18.0)
WHO stage 3-4 and CD4 ≥ 200	376 (10.3)	214 (10.8)	162 (9.7)
WHO stage 1-2 and CD4 < 200	888 (24.3)	403 (20.4)	485 (29.0)
WHO stage 1-2 and CD4 ≥ 200	745 (20.4)	317 (16.0)	428 (25.5)
WHO stage 3-4 and CD4 missing	255 (7.0)	145 (7.3)	110 (6.6)
WHO stage 1-2 and CD4 missing	251 (6.9)	160 (8.1)	91 (5.4)
WHO stage missing and CD4 < 200	236 (6.5)	179 (9.1)	57 (3.4)
WHO stage missing and CD4 ≥ 200	118 (3.2)	77 (4.0)	41 (2.4)
Antiretroviral Therapy (ART)			
AZT or d4T+3TC+NVP or EFV	2,958 (81.0)	1,519 (76.9)	1,439 (85.9)
TDF+3TC or FTC+NVP or EFV	429 (11.8)	297 (15.0)	132 (7.9)
Other ^a	263 (7.2)	159 (8.1)	104 (6.2)
Periods of ART initiation			
2006-2007	1,415 (38.8)	598 (30.3)	817 (48.8)
2008-2009	870 (23.8)	391 (19.8)	479 (28.6)
2010-2012	1,365 (37.4)	986 (49.9)	379 (22.6)
Marital status			
Monogamous ^b	1,568 (43.0)	869 (44.0)	699 (41.7)
Polygamous	711 (19.5)	358 (18.1)	353 (21.1)
Single	477 (13.1)	251 (12.7)	226 (13.5)
Widowed	461 (12.6)	221 (11.2)	240 (14.3)
Divorced	194 (5.3)	97 (4.9)	97 (5.8)
Missing	239 (6.5)	179 (9.1)	60 (3.6)
Educational level			
None	1,460 (40.0)	784 (39.7)	676 (40.4)
Primary/Koranic	907 (24.8)	443 (22.4)	464 (27.7)
Secondary	473 (13.0)	221 (11.2)	252 (15.0)
Higher	174 (4.8)	81 (4.1)	93 (5.6)
Missing	636 (17.4)	446 (22.6)	190 (11.3)

Characteristics	LTFU before 12/31/2013 N = 3,650 n (%)	Extended LTFU N = 1,975 n (%)	Return to care N = 1,675 n (%)
Professional activity^c			
Housewife	1,435 (39.3)	768 (38.9)	667 (39.8)
Public sector staff	209 (5.7)	104 (5.3)	105 (6.3)
Private sector staff	691 (18.9)	341 (17.3)	350 (20.9)
Self-employed	521 (14.3)	287 (14.5)	234 (14.0)
Farmer/Fisherman	243 (6.7)	164 (8.3)	79 (4.7)
Other	433 (11.9)	223 (11.3)	210 (12.5)
Missing	118 (3.2)	88 (4.4)	30 (1.8)
Regions, care centre & distance (km)			
Bamako outpatient clinics	1,839 (50.4)	834 (42.2)	1,005 (60.0)
Bamako hospitals & < 5	119 (3.2)	51 (2.6)	68 (4.0)
Bamako hospitals & [5-50[649 (17.8)	349 (17.7)	300 (17.9)
Bamako hospitals & ≥ 50	107 (2.9)	52 (2.6)	55 (3.3)
Regional outpatient clinics & < 5	191 (5.2)	95 (4.8)	96 (5.7)
Regional outpatient clinics & [5-50[112 (3.1)	74 (3.8)	38 (2.3)
Regional outpatient clinics & ≥ 50	58 (1.6)	37 (1.9)	21 (1.3)
Regional hospitals & [5-50[426 (11.7)	355 (17.9)	71 (4.2)
Regional hospitals & ≥ 50	149 (4.1)	128 (6.5)	21 (1.3)
Duration of ART until LTFU (month)	11 (5-22)	10 (5-25)	12 (7-21)
< 6	1,049 (28.7)	711 (36.0)	338 (20.2)
[6-12[881 (24.2)	384 (19.4)	497 (29.7)
≥ 12	1,720 (47.1)	880 (44.6)	840 (50.1)
12-month change in CD4 count (cell/μL) (missing CD4 at LTFU, 44%)			
< 50	1,416 (38.8)	887 (44.9)	529 (31.6)
≥ 50	633 (17.3)	148 (7.5)	485 (29.0)
Missing	1,601 (43.9)	940 (47.6)	661 (39.4)

Data are counts (proportions) and medians (interquartile range). Abbreviations: LTFU, loss to follow-up; EFV, efavirenz; NVP, nevirapin; AZT, zidovudine; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine; ABC, abacavir; ddI, didanosine; LPV, lopinavir; ATV, atazanavir; IDV, indinavir; SQV, saquinavir; r, ritonavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors. ^aOther: NVP or EFV plus 2 NRTI (ABC/3TC, ddI/3TC, TDF/ddI and TDF/ABC), PI (LPVr, ATVr, IDVr and SQVr) plus 2 NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) or 3 NRTIs combination. ^bMarried or living with a partner. ^cProfessional activities: professional activity categories combined types and sectors of employment, housewife without any professional activity, public or private sector salaried employment, various non-salaried activities, such as being self-employed, farmer/fisherman, and other (unemployed including students).

Supplementary table 2. Multivariable Hazards Ratio (HRs) for re-engagement in the 36 months after loss to follow-up (LTFU) in each expertise level of care centre according to the region (Cox model with imputed data).

Expertise level of care centre*	Extended LTFU	Return to care	Multivariable	
			HR (95% CI)	P
Outpatient clinics	N=1,040	N=1,160		
	n (%)	n (%)		<i>0.0675</i>
Regions	206 (19.8)	155 (13.4)	1	
Bamako	834 (80.2)	1,005 (86.6)	1.21(0.99-1.49)	
Hospitals	N=935	N=515		
	n (%)	n (%)		<i>< 0.0001</i>
Regions	483 (51.7)	92 (17.9)	1	
Bamako	452 (48.3)	423 (82.1)	2.20 (1.71-2.84)	

* Adjusted on sex & pregnancy, age, WHO stage and CD4 count, period of ART initiation, marital status, education level, professional activity, distance from home to care centre and a combined variable of the duration of ART until LTFU (months) and the estimation of the 12-month change in CD4 count (cells/ μ L).

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Discussion générale

Dans ce chapitre de discussion générale, les limites et avantages d'ESOPE ainsi que des points méthodologiques en lien avec ce travail sont discutés dans une première partie. Ensuite, les résultats sont discutés dans une deuxième partie. Enfin, une dernière partie clôture la discussion sur les enjeux futurs de la recherche dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au Mali.

1.1. Méthodologie

1.1.1. Limites et avantages d'ESOPE

La prise en charge d'une pathologie chronique telle que l'infection par le VIH qui requiert une efficacité constante du traitement, impose tout au long de la prise en charge d'une PVVIH une gestion rigoureuse du dossier médical. Pour optimiser le suivi qui était réalisé sur dossier papier et pouvoir conduire l'évaluation des données et la recherche clinique, le Mali a adopté après des phases tests le logiciel ESOPE en 2008 pour le suivi des personnes vivant avec le VIH.

La limite la plus importante d'ESOPE est le fait que l'identifiant généré à l'enregistrement de chaque nouvelle PVVIH n'est pas discriminant entre les différents centres de prise en charge. En effet, dans chaque centre, à la création du dossier ESOPE d'une nouvelle PVVIH l'identifiant est généré à partir du code centre (ex 1^{ère} PVVIH du CESAC : 0000000063 00000001) et si le code du centre de prise en charge n'a pas été spécifié au préalable dans le logiciel, le code centre par défaut (centre test) paramétré dans ESOPE (0000000752) est utilisé pour générer l'identifiant de la PVVIH (ex : 0000000752 00000001), or ce code centre test est le même pour tous les centres de prise en charge. Si la personne consulte dans un autre centre, un autre identifiant sera généré. Le fait qu'il puisse y avoir plusieurs identifiants par PVVIH dans un même centre ou sur plusieurs centres est une difficulté à l'identification des doublons intra et inter centres.

Nous avons également constaté qu'au sein d'un même centre, différentes PVVIH partagent un même identifiant (n=378, Figure 21). Ces PVVIH différentes avec un identifiant en commun sont

issues de 3 des 4 centres les plus importants de Bamako en terme de nombre de PVVIH suivies et sont réparties comme suit : 350 (175 identifiants x 2) du CESAC, 24 (12 identifiants x 2) du CHU Gabriel Touré et 4 (2 identifiants x 2) de l'USAC commune 1, qui correspondent aux premiers centres ayant installé ESOPE. Nous n'avons pas d'explication sur l'existence de ces erreurs d'identifiants. Il est possible qu'une évolution informatique du logiciel ait ensuite permis qu'il n'y ait plus ce genre d'erreur.

Une autre limite de la base de données est l'incomplétude des données due à un défaut de saisie ou à un manque d'informations dans le dossier médical source. L'absence d'un contrôle de qualité interne par un gestionnaire de base de données peut également impacter la complétude des données. Parmi les données manquantes les plus fréquentes ($\geq 50\%$) figurent la présence ou non d'une co-infection tuberculeuse. Nous n'avons donc pas pu évaluer l'impact de cette variable sur nos évènements d'intérêts. D'autres variables pouvant avoir un impact sur nos évènements d'intérêts telles que le taux de CD4, le stade clinique OMS et le niveau d'étude ayant des données manquantes moins fréquentes (8% à 16%) ont été prises en compte dans nos analyses après imputation. La charge virale était manquante dans ESOPE pour 90% des PVVIH après 12 mois de TARV. Au Mali, avant 2008, seules quelques PVVIH participant à des projets de recherche ont pu bénéficier de mesures de CV. De 2008 à 2010, quelques PVVIH de Bamako ont également eu accès à la CV grâce à une convention signée entre l'état et un laboratoire privé (**Politique Protocole VIH Mali 2008, 2010**). Entre 2010 et 2013, 11 appareils de CV (dont 7 à Bamako) ont pu être installés à travers le pays. Malgré cela, l'accès à la mesure de CV est restée limité et le taux de réalisation faible (**Politique Protocole VIH Mali 2010, 2013**). Les raisons peuvent être, entre autres, le réflexe de ne demander la mesure de CV qu'en cas de suspicion d'échec virologique (échecs clinique et/ou immunologique confirmés), les ruptures fréquentes et répétées de réactifs et de consommables, et les problèmes de maintenance des appareils de charge virale. Cette indisponibilité de la charge virale compromet l'évaluation de l'efficacité virologique du traitement car la charge virale fournit une mesure directe de l'effet du traitement sur la réplication virale

contrairement au nombre de cellules CD4 (**Rutherford AIDS 2014, Working Group on Modelling of ART Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa Nature 2015**).

Bien qu'on n'ait pas de documentation formelle, on ne peut pas exclure une non-exhaustivité des données sur la dispensation du TARV. Ceci pourrait expliquer en partie les taux d'incidence élevés de PDV dans notre étude. Néanmoins, des taux d'incidence de PDV comparables ont été observés dans d'autres pays d'Afrique sub-Saharienne (**Cornell AIDS 2010, Wandeler JAIDS 2012**). Au Mali, le fait que l'évaluation de la qualité des données saisies dans ESOPE soit sous la responsabilité des opérateurs de saisie et des médecins du centre (**Manuel de procédures ESOPE CSLS 2014**) ainsi que l'absence de gestionnaire de base de données pour chaque centre ESOPE pourraient également impacter la qualité des données. En effet, il a été observé que l'utilisation du personnel médical dans la gestion des données est étroitement associée à la moins bonne qualité des données (**Tierney Stud Health Technol Inform 2007, Forster Bull WHO 2008, Oluoch Int J of Med Inform 2012**).

L'atout majeur d'ESOPE est sa taille, car, malgré la suppression des doublons intra et inter centres, nous avons pu étudier un échantillon important et représentatif de la population de personnes vivant avec le VIH prises en charge au Mali. Nous avons ainsi pu avoir un nombre important de PVVIH traitées et suivies par niveau de soin (clinique ambulatoire ou hôpital) et par région de soins (Bamako ou autres régions), et pu tester l'association de ces caractéristiques avec la perte de vue, le transfert documenté dans un autre centre, le décès ou le réengagement dans le soin. Un autre atout d'ESOPE est la disponibilité de plusieurs "proxy" du statut socio-économique, notamment le niveau d'éducation et la catégorie socio-professionnelle (type et secteur d'activités) (**Duncan Am J Public Health 2002, Mackenbach N Engl J of Med 2008, Mackenbach Lancet Public Health 2019**) nous permettant ainsi d'évaluer l'association de ces "proxy" avec nos évènements d'intérêts, la perte de vue, le transfert documenté dans un autre centre et le décès, ou le réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH perdues de vue.

1.1.2. Choix de la population d'étude

Dans la sélection de notre population d'étude, nous n'avons tenu compte que des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral (TARV) qui revenaient à leur visite clinique de suivi à 1 mois programmée afin de permettre de rapporter de potentiels effets indésirables liés au TARV et de renouveler le TARV. Les PVVIH ne revenant pas à cette visite clinique avec dispensation d'ARV ont donc été exclues (n=6 009). La description des caractéristiques à l'initiation de ces PVVIH exclues est donnée en annexe (Tableau 4, page 235). Néanmoins, si ces PVVIH ne reviennent pas dans les 6 mois, l'exclusion de ces PVVIH entraîne potentiellement une sous-estimation du nombre réel de PDV et gonfle les estimations de la rétention dans le soin du programme (**Grimsrud JCE 2013**). Par ailleurs, le fait d'avoir une immunodépression sévère au diagnostic et le fait de manquer des visites cliniques sont associés à la mortalité (**Mugavero CID 2014, Lauer Plos one 2014, Katz Plos Med 2017, Wang CID 2017**). Par conséquent, parmi les PVVIH exclues, une grande proportion de celles qui n'ont aucune visite clinique ultérieure après l'initiation du TARV (n=2 080) sont probablement décédées.

Par ailleurs, nous avons effectué une analyse de sensibilité pour estimer l'impact de l'exclusion de ces 6 009 PVVIH de notre population d'étude sur les incidences cumulées et les facteurs de risque associés à nos événements d'intérêt (PDV, transfert et décès) et pour identifier parmi ces PVVIH exclues celles qui se réengagent ultérieurement après une interruption de soins d'au moins 6 mois. Parmi les PVVIH exclues, un mois a été ajouté à la durée de suivi de celles qui n'ont aucune visite clinique après l'initiation du TARV pour leur prise en compte dans nos analyses. Ainsi avec les 15 830 PVVIH ayant initiés une trithérapie antirétrovirale entre 2006-2013, l'incidence cumulée de PDV est passée de 23,3% (IC à 95% : 23,1-23,5) à 1 an à 41,0% (IC à 95% : 40,8-41,3) à 5 ans de TARV (Annexe, Figure 1, page 237). L'incidence cumulée de décès passée de 5,7% (IC à 95% : 5,6-5,8) à 1 an à 8,2% (IC à 95% : 8,1-8,3) à 5 ans de TARV (Annexe, Figure 1, page 237). Ces incidences sont plus élevées que celles estimées dans notre population d'étude (15,7% et 35,2% pour la PDV et 4,0% et 6,7% pour le décès, respectivement à 1 et 5 ans de TARV). La rétention dans le soin est donc surestimée dans notre population d'étude (80% vs. 71% à 1 an et

58% vs. 51% à 5 ans de TARV). Par contre, nous avons retrouvé les mêmes facteurs de risque identifiés dans notre population d'étude (Annexe, Tableau 5 et 6, pages 238-240). Quant au réengagement dans le soin, parmi les 6 009 PVVIH exclues, 5 035 (84%) ont débuté le TARV entre 2006-2012, 3 432 (68%) sont PDV (interruption de soins d'au moins 6 mois) au cours du suivi. Parmi ces PVVIH PDV, 3 185 le sont avant Décembre 2013 avec 2 277 (71%) qui sont restées PDV dans les trois ans après la date de PDV et 908 (29%) qui sont retournées dans le soin au cours du même intervalle de temps. La proportion de PVVIH PDV qui sont retournées dans le soin dans les 3 ans après la PDV est plus faible que dans notre population d'étude (n=3 650 dont 1 675 (46%) étaient retournées dans le soin dans les 3 ans après PDV). Ainsi, au total parmi les 6 835 PVVIH PDV avant Décembre 2013 (retour=2 583 (38%) et restées PDV=4 252 (62%)), l'incidence cumulée du réengagement dans le soin est passée de 32,0% (IC à 95% : 30,0-33,0) à 1 an à 38,0% (IC à 95% : 37,0-39,0) à 3 ans après PDV. Les incidences cumulées de réengagement ultérieur dans le soin sont donc surestimées dans notre population d'étude (39,0% à 1 an et 47,0% à 3 ans). Par contre, nous avons retrouvé les mêmes facteurs associés au réengagement ultérieur dans le soin que dans notre population d'étude (Annexe, Tableau 7, page 241).

Ces PVVIH (n= 6009) exclues de notre population d'étude sont donc plus perdues de vue, plus décédées et se réengagent moins dans le soin après PDV. Elles ont probablement un état de santé assez détérioré et n'ont pas pu revenir à leur visite clinique à un mois. En plus, aucune d'entre-elles n'est revenue à J15 pour la surveillance de la tolérance du TARV donc cette visite n'est pas assez discriminante d'où le choix dans notre population d'étude du retour à la visite clinique et de renouvellement du TARV à un mois (M1).

1.1.3. Choix de la définition de perte de vue

La perte de vue est définie par l'absence de visite clinique avec dispensation d'ARV et/ou biologique durant un intervalle de temps donné. Au Mali, selon les recommandations nationales, après l'initiation du TARV, les visites cliniques avec dispensation d'ARV sont programmées mensuellement les trois premiers mois et trimestriellement au minimum par la suite, les visites

biologiques étant programmées tous les 6 mois (**Politique et Protocole VIH Mali 2013**). Compte tenu de cela et à la différence de l'OMS et du programme national malien qui définissent la PDV après 90 jours sans visites à compter de la date de rendez-vous ou de retrait des ARV manquée (**WHO Guidelines 2008, Politique et Protocole VIH Mali 2016**), nous avons utilisé la définition de la perte de vue proposée par Chi et al dans leur étude sur les données de 41 pays d'Afrique, d'Asie, du Pacifique, d'Amérique latine et des Caraïbes (**Chi Plos Med 2011**). La perte de vue a donc été définie par une interruption de suivi d'au moins 180 jours (6 mois) entre la dernière date de visite de suivi et la date de dernière mise à jour des données dans ESOPE (clôture de la base) dans notre premier travail. Cette dernière définition permet de réduire au mieux le risque de biais de classement (perdu de vue ou non) dans les programmes où le suivi clinique avec dispensation d'ARV est trimestriel au maximum. Dans le second travail, nous avons défini la perte de vue comme toute interruption d'au moins 180 jours au cours du suivi chez les PVVIH sans notion de transfert dans un autre centre ou de décès (**Chi Plos Med 2011**). Cette définition de PDV nous a donc permis d'étudier le réengagement ultérieur dans le soin des PVVIH PDV.

- **Choix de l'intervalle de temps sans suivi définissant la perte de vue**

Le choix de l'intervalle de temps est crucial pour minimiser les erreurs de classement (perdu de vue ou non). Si l'intervalle de temps choisi est trop court, proche de la date programmée de la visite, plus de PVVIH seront identifiées avec précision comme étant des PDV, mais il y aura un taux élevé de faux positifs c'est-à-dire que certaines PVVIH classées comme PDV reviendront dans le centre de soins plus tard. Inversement, si l'intervalle de temps est trop long, certaines PVVIH qui sont vraiment des PDV seront classées comme actives dans le soin (faux négatifs) (**Chi Plos Med 2011**). La définition la plus performante de PDV est celle où la proportion de PVVIH classées à tort comme étant actives ou classées à tort comme étant PDV est la plus faible. Chi et al ont montré en comparant plusieurs définitions de PDV dans leur étude, que l'erreur de classification (faux positifs et faux négatifs) la plus faible est obtenue avec un intervalle de 180 jours à compter de la dernière visite effectuée, soit 7,7% (IC à 95% : 7,6% à 7,8%). Comparé à 180 jours, l'utilisation du seuil de 90 jours à compter de la dernière visite effectuée comme cela a été fait ailleurs

(**Wools-Kaloustian AIDS 2006, Wools-Kaloustian AIDS 2009**) n'augmenterait l'erreur de classification que de 2,3% (10,0% contre 7,7%) mais augmenterait l'incidence de perdus de vue de 7,3% (28,7% contre 21,4%). Si le seuil de 365 jours à compter de la dernière visite effectuée avait été utilisé comme dans certains programmes de recherche d'ART-LINC ou d'ART-CC (**Braitstein Lancet 2006, Tuboi JAIDS 2009**), l'erreur de classification augmenterait de 3,3% (11,0% contre 7,7%) mais l'incidence de perdus de vue diminuerait de 6,1% (15,3% contre 21,4%) par rapport au seuil de 180 jours. Néanmoins comme le souligne Chi et al, une telle définition de PDV pourrait avoir un rôle limité dans la gestion des PVVIH car, si elle permet une catégorisation plus précise des individus en actifs ou en PDV, elle n'est pas conçue pour identifier le moment optimal pour un rappel ou un traçage actif des PVVIH (**Chi Plos Med 2011**).

D'autre part, Shepherd et al (**Shepherd AJE 2013**) suggèrent qu'en plus de la durée entre 2 visites de suivi (ex : 60, 90, 180 ou 365 jours), la définition de la perte de vue doit également tenir compte du type de visite (ex : clinique ou biologique ou en pharmacie) manquée, du caractère "rétrospectif" (ex : une PVVIH qui ne se présente pas à une visite pendant un intervalle de temps donné précédant la clôture de la base ou de l'étude) ou "prospectif" (ex : une PVVIH qui ne se présente pas à une visite pendant un intervalle de temps donné au cours du suivi) de la définition de PDV, et de la date à partir de laquelle il faut débiter le calcul de l'intervalle de temps sans visite définissant la PDV (dernière visite clinique ou visite clinique manquée). En effet, Shepherd et al ont testé plusieurs scénarios en utilisant un intervalle de temps de 180 jours depuis la dernière visite comme définition de PDV et en regardant l'impact du choix de ces composantes sur l'incidence de la PDV ou de la mortalité. L'incidence de la PDV est plus élevée quand on considère les visites cliniques et biologiques uniquement que quand on considère les visites cliniques, biologiques et en pharmacie. L'incidence de la mortalité est également plus élevée quand on ne considère que les PDV cliniques et biologiques parce que le nombre de personnes-années de suivi diminue par rapport aux PDV cliniques, biologiques et en pharmacie. L'incidence de la PDV est plus élevée avec la définition prospective qu'avec la définition rétrospective, car même si les individus perdus de vue de façon prospective reviennent ultérieurement dans le soin,

ils sont néanmoins considérés comme PDV. Le choix prospectif ou rétrospectif n'a aucun impact sur l'incidence de la mortalité. Avec le choix de la date de dernière visite clinique comme la date de PDV, l'incidence de PDV est légèrement plus élevée par rapport au choix de la date de la visite programmée manquée, en revanche l'incidence de la mortalité reste similaire. Shepherd et al proposent donc de choisir une définition rétrospective incluant toutes les visites (cliniques, biologiques et en pharmacie) si l'objectif est d'étudier la mortalité (**Shepherd AJE 2013**). Cependant, si l'objectif recherché est l'incidence de PDV, ils proposent de choisir la définition prospective de PDV en tenant compte de toutes les visites (clinique, biologique et en pharmacie) et fixant la date de PDV à la date de la visite programmée manquée (**Shepherd AJE 2013**).

Nous aurions pu estimer la PDV selon le nombre de visites manquées. Mugavero et al montrent qu'utiliser l'intervalle de temps depuis une visite complète (qu'ils ont appelé "constance de visites") plutôt que le nombre de visites manquées pour définir la PDV présente l'avantage d'une meilleure prise en compte des perdus de vue (**Mugavero AIDS Pat Care & STDs 2010**). En effet, l'estimation des PDV par les visites manquées est basée uniquement sur le décompte du nombre de visites manquées au cours du suivi (ex : 2 ou 3 visites manquées) quel que soit l'intervalle de temps entre les visites demandé par le programme. Par contre, la "constance de visites" mesure un intervalle de temps à partir d'au moins une visite clinique complète au cours du suivi. Et l'intervalle de temps varie en fonction des recommandations de traitement, de suivi clinique ou biologique (ex : 3 et 6 mois) (**Mugavero AIDS Pat Care & STDs 2010**), donc manquer 2 visites programmées tous les 3 mois est moins grave que manquer 2 visites programmées tous les 6 mois. Ces affirmations sont à nuancer en fonction du mode de dispensation du TARV (dispensation du TARV au cours de la visite au centre de soins ou à la pharmacie en ville).

- **Choix de la date de perdu de vue**

Certaines études ont utilisé la date de dernière visite ou la date du dernier suivi comme date de PDV (**Cornell AIDS 2010, Wandeler JAIDS 2012, Grimsrud JAIDS 2014 (a)**), tandis que d'autres ont choisi la date de la visite manquée, ce qui diminue l'incidence de la PDV (**Shepherd AJE 2013, Mberu BMC Health Res 2015**), en augmentant ainsi le temps de suivi (**Grimsrud JCE 2013**). Dans

nos études, nous nous sommes placés dans la perspective du clinicien. Ainsi, du point de vue du clinicien, une PVVIH est considérée comme perdue de vue à partir du moment où elle manque une visite programmée et ne reprend pas contact dans un délai proche (**Shepherd AJE 2013, Mberi BMC Health Res 2015**).

1.1.4. Imputations des données manquantes

Les données manquantes constituent un problème majeur dans les études épidémiologiques, car l'information à disposition est incomplète et donc moins fiable. Nous avons fait le choix de traiter les données manquantes dans nos études par la méthode d'imputation multiple utilisant les équations chaînées qui suppose que les données sont manquantes au hasard (**van Buuren J Stat Software 2011, White Stat Med 2011**). En effet, pour traiter le problème de données manquantes, une des approches consiste à limiter les analyses aux personnes ayant des données complètes. Bien que ces analyses de «cas complets» soient souvent non biaisées, elles peuvent l'être si les individus pour lesquels des données sont non manquantes ne sont pas représentatifs de l'échantillon. Également, les analyses de «cas complets» sont souvent moins puissantes en raison de la réduction de la taille de l'échantillon (**Little & Rubin, Wiley 2002**). D'autres approches consistent à traiter les données manquantes par imputation simple ou multiple.

L'imputation simple consiste à remplacer chaque donnée manquante par une valeur plausible ou une estimation (et une seule) de sa valeur. Cette valeur peut-être soit la moyenne des valeurs observées non manquantes ou la valeur prédite en fonction des covariables par une méthode de régression avec ou sans tirage au sort. Aucune de ces approches n'est statistiquement valide en général, et elles peuvent conduire à de graves biais. L'imputation simple fait généralement que les écarts-types sont trop petites, qu'aucune distinction n'est faite entre les données observées et les données imputées, car elle ne tient pas compte du fait que nous ne sommes pas certains des valeurs des données manquantes. Ceci a pour conséquence de sous-estimer la variabilité des estimateurs mis en œuvre (**Little & Rubin Wiley 2002, Sterne BMJ 2009**). Pour éviter les biais, la

solution est d'utiliser l'imputation multiple, c'est-à-dire imputer plusieurs fois le tableau de données avec différents tirages au sort.

- **Imputation multiple**

Il faut tout d'abord distinguer le mécanisme des données manquantes (**Little & Rubin Wiley 2002, Sterne BMJ 2009**). Il existe trois catégories de données manquantes en fonction du mécanisme de données manquantes et du type de relation statistique entre les données : les données manquantes complètement au hasard ou MCAR pour "Missing Completely At Random", les données manquantes au hasard ou MAR pour "Missing At Random" et les données manquantes non au hasard, ou MNAR pour "Missing Non At Random". Les données sont dites manquantes au hasard ou MAR pour "Missing At Random", si la probabilité qu'une donnée soit manquante ne dépend que des valeurs observées des variables et des valeurs des variables complètes. Cette probabilité ne dépend donc pas des valeurs non-observées des variables mais peut-être conditionnelle aux valeurs observées. Toute différence systématique entre les valeurs manquantes et les valeurs observées peut être expliquée par les différences entre les données observées. Par exemple, les mesures de pression artérielle manquantes peuvent être inférieures aux pressions artérielles mesurées, mais uniquement parce que les mesures de pression artérielle sont moins souvent effectuées chez les personnes plus jeunes. Donc, dans le cas de données manquantes au hasard (MAR), le mécanisme est dit aléatoire alors qu'il dépend de certaines valeurs observées. Le terme aléatoire signifie alors qu'une analyse correcte peut être réalisée sans qu'une modélisation préalable du mécanisme de données manquantes soit nécessaire. Si nous supposons que les données sont manquantes au hasard, des analyses non biaisées et statistiquement plus puissantes (comparées aux analyses des cas complets ou d'imputations simples) peuvent généralement être effectuées en incluant les personnes ayant des données manquantes (**Little & Rubin Wiley 2002, Sterne BMJ 2009**). Bien que l'imputation multiple ne soit pas toujours la solution, elle donne des résultats non biaisés lorsque les données manquantes sont MCAR ou MAR (**Hughes IJE 2019**). En général, l'analyse des cas complets est indiquée dans le cas de MCAR, mais elle peut donner des résultats non biaisés dans les cas de MAR et MNAR

lorsque la probabilité d'être un cas complet ne dépend pas de l'évènement d'intérêt étudié même après la prise en compte des covariables par l'analyse statistique (**Hughes IJE 2019**). Lorsque la probabilité d'être un cas complet dépend de l'évènement d'intérêt étudié comme tel est le cas dans nos travaux (PDV ou décès), l'imputation multiple est préconisée (**Hughes IJE 2019**).

Les premiers travaux théoriques sur l'imputation multiple ont vu le jour en 1987 (**Rubin Wiley 1987**). La méthode utilisée suppose que les données manquantes sont manquantes au hasard (MAR).

Aujourd'hui, les méthodes d'imputation multiple sont nombreuses (**Kenward Stat Methods Med Res 2007**) : l'imputation multiple basée sur une distribution multivariée normale (Multivariate Normal Imputation, MVNI) utilise un modèle joint originellement implémentée par Schafer (**Schafer Psy Methods 2002**), et la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (Multiple Imputation by Chained Equations, MICE) utilise un modèle conditionnel, décrite par Van Buuren sous le terme de Regression Switching et plus récemment dénommée Fully Conditional Specification (FCS), et implémentée de façon indépendante par Van Buuren et al. (**Van Buuren Stat Methods Med Res 2007**), Raghunatan et al. (**Raghunatan Annal Rev Public Health 2004**), Royston (**Royston Stata J 2004**) et White (**White Stat Med 2011**). L'imputation par un modèle joint consiste à faire l'hypothèse que toutes les variables incluses dans le modèle d'imputation suivent une distribution multivariée jointe. Les données manquantes sont alors imputées simultanément conditionnellement aux données observées. Le modèle Gaussien est par exemple le modèle joint le plus communément utilisé dans le cadre de données quantitatives. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée, en particulier lorsque le modèle inclut des variables binaires et catégorielles. L'imputation selon des modèles conditionnels, appelée imputation par équations chaînées (**Van Buuren J Stat Comput Simul 2006; Van Buuren CRC Press New York 2014**), quant à elle, impute les variables les unes après les autres. Par exemple, pour des variables quantitatives, chacun des modèles conditionnels peut être un modèle de régression multivarié. Une fonction de lien est spécifiée pour chaque variable selon son type. Les variables sont imputées par régression logistique pour les variables binaires, régression multinomiale pour les

variables nominales ou ordinales et régression linéaire pour les variables continues. Les variables sont alors imputées successivement selon le modèle de régression qui leur est attribué. La procédure est répétée plusieurs fois de façon à obtenir une convergence. La convergence évoquée est donc une convergence en distribution. Les variables catégorielles sont bien prises en compte par la méthode d'imputation par équations chaînées. Il n'est pas forcément évident de proposer un modèle joint bien adapté à la structure des données. Par exemple, une des variables peut avoir pour distribution une loi de Student (**Van Buuren CRC Press New York 2014**), tandis que les autres sont distribuées normalement. Le recours à des modèles conditionnels permet alors de proposer un modèle plus proche de la nature des données d'où notre choix d'imputer les données manquantes dans nos études selon la méthode d'imputation multiple par équations chaînées.

Dans notre premier travail, en se basant sur la proportion de données manquantes pour le niveau d'éducation (16%) et pour les CD4 (15%) à l'initiation du TARV, nous avons généré 10 jeux de données imputées. Dans notre second travail, nous avons effectué 10 imputations pour ces mêmes variables compte tenu des proportions de données manquantes similaires (15% et 14% respectivement). En revanche, pour l'imputation des données manquantes sur les CD4 à la PDV (44% de données manquantes), nous avons généré 20 jeux de données imputées. Les indications de la littérature, essentiellement basées sur les règles proposées par Rubin (**Rubin Wiley 1987, Little & Rubin Wiley 2002**), stipulent qu'un nombre restreint d'imputations, c'est-à-dire de 3 à 5, est habituellement suffisant. Cet argument standard est basé sur la notion d'efficacité statistique relative des estimateurs, qui évalue l'efficacité de l'utilisation d'un nombre fini M d'imputations par rapport à un nombre infini d'imputations. Formulé autrement, une perte d'efficacité statistique relative correspond à une inflation de la variance de l'estimation. Ainsi, tolérer une efficacité statistique de 95% implique une augmentation de la variance d'un facteur de 1,02 pour une proportion de données manquantes de 25% et $M = 5$. Ce facteur atteint 1,08 pour une proportion de données manquantes de 50% et $M = 10$. Selon Rubin, 10 imputations suffisent pour une proportion de données manquantes de 50%. Cependant, de nouveaux arguments en faveur

d'un nombre d'imputations plus important sont décrits dans la littérature. Ainsi, Graham et al. (**Graham Prev Sci 2007**) reprennent les arguments d'efficacité statistique proposés par Rubin en les précisant. Ils observent par simulation, une baisse notable de puissance statistique, avec un impact sur la largeur de l'intervalle de confiance et sur la valeur de p , baisse supérieure à 5% pour une proportion de données manquantes de 25% et pour $M = 10$, par rapport à 100 imputations. Selon cet exemple, le nombre de bases qu'il faudrait imputer pour limiter la perte de puissance statistique à 5% serait le double de celui retenu selon les arguments précédents, pour une proportion de données manquantes similaire. Ainsi, nous avons tenu compte des recommandations de Graham et al pour imputer 10 tables pour 16% de données manquantes et 20 tables pour 44% de données manquantes.

Par ailleurs, Rubin (**Rubin Am Stat Assoc 1996**) propose d'inclure le plus de variables explicatives (covariables) possibles, tout en construisant un modèle d'imputation de façon raisonnée, c'est-à-dire en respectant les relations entre les variables. Cependant, suivant les indications de Rubin (**Rubin Am Stat Assoc 1996**), Van Buuren (**Van Buuren Stat Med 1999**) propose une stratégie de construction du modèle d'imputation consistant à sélectionner le plus de variables prédictrices possibles, dans la mesure où elles peuvent contenir des informations sur le mécanisme de données manquantes des variables incomplètes. Il faut donc retenir d'une part les variables liées aux variables à imputer, et d'autre part les variables liées au mécanisme de données manquantes des variables à imputer. Compte tenu de cela et comme proposé ailleurs (**Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord Lancet HIV 2015**), nous avons donc utilisé, pour l'imputation des données manquantes sur les variables à l'initiation du TARV CD4, stade clinique OMS et niveau d'étude, les covariables suivantes : l'âge, la variable combinée sexe et grossesse à l'initiation du TARV, la région et le niveau d'expertise du centre de soins, le statut marital, le décès (oui ou non) ultérieur et la durée de suivi sous TARV en jours. Pour l'imputation des données manquantes sur les CD4 à la PDV, nous avons utilisé les CD4 à l'initiation imputés, l'âge à la PDV, le sexe, la période d'initiation du TARV, la région et le niveau d'expertise du centre de soins, la durée de suivi avant PDV en jours comme covariables.

Par ailleurs, il est également recommandé de garder l'ensemble des covariables utilisées dans l'imputation, dans le modèle statistique utilisé pour que l'hypothèse aléatoire (données manquantes au hasard) reste raisonnable (**Sterne BMJ 2009**). Toutes les covariables utilisées dans nos imputations ont donc été retenues comme variables explicatives dans nos modèles statistiques.

1.1.5. Choix des tests statistiques

Les études de survie ont pour objectif d'analyser la survenue d'un évènement au cours du temps, afin d'en estimer le risque et de connaître les facteurs de risque associés à l'apparition de cet évènement. Dans nos travaux, nous avons utilisé le modèle Fine & Gray à fonction d'incidence cumulée (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999**) tenant compte des risques compétitifs et le modèle de Kaplan-Meier pour estimer nos incidences cumulées de PDV et de réengagement ultérieur dans le soin, respectivement. L'incidence cumulée de PDV a été estimée jusqu'à 5 ans de suivi sous TARV. Dans le second travail, l'incidence cumulée du réengagement dans le soin des PVVIH PDV au cours du suivi a été estimée jusqu'à 3 ans après la PDV. Le modèle de Cox à risques compétitifs a été utilisé pour identifier les facteurs de risque associés à la PDV. Le modèle de Cox a été utilisé pour identifier les facteurs associés au réengagement ultérieur dans le soin.

Le modèle de Cox classique permet d'estimer le lien entre une variable d'exposition et le risque de survenue de l'évènement en calculant le rapport de risque instantané (hazard ratio) (**Cox Biometrika 1975**). Le lien entre une variable et l'évènement peut être ainsi modélisé en tenant compte de l'effet des autres variables explicatives ayant un impact sur la survenue de l'évènement. Par exemple, on peut choisir d'étudier l'effet de la prise en charge à l'hôpital sur le risque de décès en incluant dans le modèle d'autres facteurs susceptibles d'influer sur le décès, comme l'âge de la personne. Comparé à la régression logistique, le modèle de Cox présente un certain nombre d'avantages :

- Le caractère dynamique de l'évènement d'intérêt qui n'est plus considéré comme simplement binaire ;

- La prise en compte de la notion de variations de durée de suivi entre les individus et donc de la censure à droite qui est en soi porteuse d'information (si le délai de survenue de l'évènement d'intérêt n'est pas connu pour certains individus, on sait en revanche qu'il serait toujours plus long que la période d'observation) ;
- Et la possibilité d'introduire des covariables dépendantes du temps, permettant une estimation de l'impact de l'exposition réelle à un facteur de risque.

Le modèle de Fine & Gray permet d'utiliser une fonction d'incidence cumulée et de tenir compte des risques compétitifs contrairement au modèle de Kaplan-Meier (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Pepe Stat Med 1993, Van Walraven JCE 2016**). Les évènements compétitifs étant censurés dans l'estimation de Kaplan-Meier, la non prise en compte de ces évènements compétitifs dans l'analyse peut entraîner un biais dans l'estimation du risque (surestimation du risque). Lorsque l'on étudie la PDV, les évènements transfert dans un autre centre et décès sont censurés. Le fait de censurer et donc de retirer les sujets qui sont transférés ou décédés modifie la population d'analyse et donc la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (PDV). Par contre dans l'estimation du modèle de Fine & Gray, on ne soustrait pas les sujets ayant présenté un évènement concurrent des sujets à risque et les évènements compétitifs sont pris en compte dans le modèle. On peut donc estimer les incidences cumulées des différents évènements au cours du temps (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Andersen IJE 2012**). La survenue de l'évènement au cours du temps peut être représentée par une courbe d'incidence cumulée. L'incidence cumulée estimée tend vers une prévalence (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Andersen IJE 2012**).

En utilisant le modèle de Fine & Gray à fonction d'incidence cumulée dans notre première étude, nous avons tenu compte, en plus du décès, de la notion de transfert documenté dans un autre centre de prise en charge comme évènements compétitifs ce qui nous a permis une meilleure estimation des incidences cumulées de PDV avant la clôture de la base de données. Par contre dans notre second travail, nous n'étions pas en mesure d'identifier parmi les PVVIH PDV, les transferts silencieux (non documentés) dans un autre centre ou les décès après PDV (absence de

traçage et absence de registre national de décès). De ce fait, l'incidence cumulée du réengagement ultérieur dans le même centre d'initiation du TARV des PVVIH PDV a pu être surestimée (**Beyersmann Stat Med 2009, Allignol BMC Med Res Methodol 2011, Van Walraven J Clin Epidemiol 2016**).

Par ailleurs, il faut distinguer le modèle de Cox cause-spécifique du modèle de Cox à risques compétitifs proposé par Fine & Gray (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Andersen IJE 2012, Latouche JCE 2013, Austin Stat Med 2017**). Le modèle de Cox cause-spécifique permet d'estimer plusieurs hazard ratios en étudiant tour à tour le lien entre chaque variable explicative et chacun des événements (événement d'intérêt et événements concurrents). Néanmoins, l'estimation du risque de survenue de l'évènement d'intérêt est biaisée du fait de la soustraction des sujets ayant présenté un évènement concurrent du groupe de sujets à risque de présenter l'évènement d'intérêt. Le modèle de Cox cause-spécifique est donc plus pertinent lorsque l'étiologie de la maladie est l'objectif recherché. En revanche il est plus pertinent d'utiliser le modèle de Cox à risques compétitifs proposé par Fine & Gray lorsque l'objectif est l'identification des facteurs prédictifs (**Fine & Gray J Am Stat Assoc 1999, Andersen IJE 2012**). Ce modèle est une extension du modèle de Cox adaptée à l'identification de facteurs pronostiques dans un contexte de risques compétitifs. Le modèle de Cox à risques compétitifs proposé par Fine & Gray permet d'obtenir un hazard ratio pour chaque variable explicative (Subdistribution Hazard Ratio (SHR)), exprimant de façon non biaisée le lien entre cette variable et l'évènement d'intérêt. A l'origine, ce modèle a été conçu pour des variables indépendantes du temps, mais il permet malgré tout la gestion de variables dépendantes du temps (qui ne deviennent fixes qu'à partir de la survenue du premier évènement en compétition) (**Beyersmann Stat Med 2008, Allignol BMC Med Res Methodol 2011, Andersen IJE 2012**). L'approche du modèle de Cox proposée par Fine & Gray tenant compte de la notion de risques compétitifs et intégrant les variables dépendantes du temps rend la modélisation plus proche de la réalité et l'interprétation statistique plus précise comparativement aux modèles de Cox classiques.

1.2. Résultats

1.2.1. Incidence de la perte de vue, du transfert et du décès

Au Mali, entre 2006 et 2015, l'incidence cumulée de PDV est passée de 15,7% à 1 an de TARV à 35,2% à 5 ans de TARV. L'incidence de PDV est plus élevée la première année mais la variation d'incidence par année supplémentaire de suivi sous TARV reste plus faible comparée à la première année, soit 6,7% la deuxième année, 4,6% la troisième année et 4,0% les quatrième et cinquième années. D'autres études ont également trouvé des incidences de PDV plus élevées la première année de suivi sous TARV que les années ultérieures, 14,4% en Afrique du Sud (**Cornell AIDS 2010**), 16,3% et 20,0% respectivement au Lesotho et au Mozambique (**Wandeler JAIDS 2012**).

Premièrement, cela peut s'expliquer par une proportion élevée de décès observée chez les PVVIH PDV, proportion allant de 2% à 87% selon les programmes de prise en charge de l'infection par le VIH (**Brinkhof Plos one 2009, Egger Plos Med 2011, Mutevedzi TMIH 2013, Geng Lancet HIV 2015**). Cette mortalité élevée parmi les PVVIH PDV est due d'une part au diagnostic tardif des PVVIH avec une immunodépression sévère (**leDEA and ART Cohort Collaborations JAIDS 2014, Siedner CID 2015, Ford CID 2015, Grimsrud JECH 2016**) et d'autre part à l'interruption du TARV due à l'alitement, à la stigmatisation ou à des difficultés logistiques de déplacement (accès et coût des transports) entraînant la démotivation des PVVIH (**Katz JIAS 2013, Lankowski AIDS Behav 2014, Tsai Plos Med 2015**) et favorisant la progression de la maladie associée à une mortalité précoce (**Braitstein Lancet 2006, Tassié JAIDS 2010, Ahonkhai Plos one 2012, Mugavero CID 2014, Katz Plos Med 2017**). En effet, malgré l'évolution des recommandations en faveur d'une initiation précoce du TARV chez les personnes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne, le nombre de CD4 au moment du diagnostic n'a pas sensiblement changé au cours de la période d'étude (**leDEA and ART Cohort Collaborations JAIDS 2014, Siedner CID 2015, Ford CID 2015**). Les PVVIH initiant le TARV tardivement c'est-à-dire avec des CD4 bas (< 200 cells/ μ L) ont un risque élevé de morbi-mortalité due soit au syndrome inflammatoire de reconstitution immune avec l'introduction du TARV soit aux pathologies opportunistes (tuberculose, cryptococcose neuro-

méningée, hépatites B et C, sarcome de Kaposi...) soit au syndrome cachectique (**Muller Lancet Infect Dis 2010, Gupta Plos one 2011, Montlahuc JAIDS 2013, Ingle (ART-CC) CID 2014, Walker HIV AIDS (Auckl) 2015, Mfinanga Lancet 2015, Hakim NEJM 2017, Osler CID 2018, Ford CID 2018**). Cela est vrai dans les pays du Nord comme dans ceux du Sud. Il semble par ailleurs que les PVVIH perdues de vue ayant donc une interruption du TARV ont une baisse de l'immunité, par conséquent un risque élevé de mortalité (**Braitstein Lancet 2006, Brinkhof Plos one 2009, Cornell JAIDS 2014, Geng Lancet HIV 2015**).

Des études en Afrique sub-Saharienne qui ont mis en place des procédures de recherche du statut vital des PVVIH perdues de vue (utilisation de registre de décès national ou traçage des PVVIH PDV) ont permis de corriger la sous-estimation de la mortalité la première année de suivi sous TARV. Chez les PVVIH restées en soins, l'incidence de la mortalité à 1 an de TARV était située entre 1,4% et 12,0%. Après correction de la mortalité avec l'indentification des décès parmi les PVVIH PDV, elle était située entre 4,4% et 19,1% (**Brinkhof Plos one 2010, Fox TMIH 2010 (a), Geng Lancet HIV 2015**). Dans notre étude, l'incidence de la mortalité à 1 an est de 4,0% chez les PVVIH restées dans le soin, elle est sous-estimée car nous n'avons pas la possibilité de tracer les PVVIH PDV et le Mali ne dispose pas de registre national de décès. Une revue systématique de la littérature des programmes de prise en charge antirétrovirale dans les pays à ressources limitées en Afrique et en Asie a observé à 12 mois de TARV un faible taux d'incidence de PDV (7,6% vs 15,1%, $p < 0,001$) et un fort taux d'incidence de décès (10,5% vs 6,6%, $p=0.006$) dans les programmes utilisant le traçage physique des PVVIH PDV comparés à ceux n'utilisant pas le traçage physique des PVVIH PDV (**McMahon Plos one 2013**).

Deuxièmement, l'incidence élevée de PDV la première année de suivi peut également s'expliquer par le transfert silencieux dans un autre centre de soins, c'est-à-dire le transfert non documenté des PVVIH mises sous TARV. En effet, des études en Afrique sub-Saharienne ont identifié après traçage des PVVIH PDV des proportions de transferts silencieux parmi les PDV allant de 3% à 54% (**Rachlis JAIDS 2015, Wilkinson TMIH 2015, Geng CID 2016**). Compte tenu du fait que nous n'avons pas tracé les PVVIH PDV, notre incidence cumulée de transfert documenté dans un autre

centre de prise en charge de 5,1% à 1 an de TARV est probablement sous-estimée. Néanmoins, une étude en Afrique du Sud (**Cornell JAIDS 2014**) a observé un taux d'incidence de transfert documenté dans un autre centre à 1 an de TARV de 4,0%, similaire au nôtre.

Avec une incidence élevée de PDV et de décès, la première année de suivi sous TARV est donc une étape majeure pour l'engagement et la rétention dans le soin des personnes vivant avec le VIH. L'essai clinique REALITY a montré qu'une prophylaxie renforcée permettrait de diminuer le taux de mortalité chez les PVVIH accédant aux soins tardivement (**Hakim NEJM 2017, Siika CID 2018**).

1.2.2. Facteurs de risque de perdus de vue, de transferts et de décès, et impact de la région, du niveau d'expertise du centre des soins et de la distance du domicile au centre de soins

Cinq ans après le début du traitement antirétroviral chez les PVVIH suivies au Mali, les femmes enceintes à l'initiation du TARV sont moins à risque d'être PDV car, au Mali, elles sont généralement prises en charge dans le centre d'initiation du TARV. La majorité des centres de prise en charge de l'infection par le VIH (hôpitaux et USAC intégrés au CSRef) dispose d'un service de gynécologie-obstétrique en leur sein. Par contre les hommes et tous les jeunes (< 30 ans) ont un risque plus élevé d'être perdus de vue. Les femmes enceintes et celles allaitantes ayant un enfant à bas âge sont plus observantes et moins perdues de vue car elles souhaitent rester en meilleure santé pour préserver leurs enfants (**Buregyega BMC Preg Childbirth 2017, Gill AIDS Pat Care STDs 2017, Gugsa Plos one 2017**). Contrairement à notre étude, une méta-analyse (**Knettel JAIDS 2018**) et d'autres études (**Larsen BMC Infect Dis 2019, Decker Plos One 2017, Haas Lancet HIV 2016**) en Afrique sub-Saharienne ont observé que la grossesse et l'allaitement sont associés à une mauvaise observance du TARV donc à un risque élevé d'être PDV. Le fait d'être un homme, un jeune adulte ou un adolescent est associé à une mauvaise observance du TARV (**Fox JAIDS 2012, Boullé JAIDS 2015, Shubber Plos Med 2016, Shaw JAIDS 2016, Kim JIAS 2017, MacCarthy BMC Public Health 2018**). La mauvaise observance du TARV est associée à un risque élevé de PDV (**Thompson Ann Intern Med 2012, Fatti AIDS Care 2016, Elul Plos Med 2017, McNairy Plos Med**

2017, Ridgeway Plos one 2018). En effet, des interventions de renforcement de l'observance du TARV à travers l'envoi de messages textes ou de rappels électroniques incluant des conseils en matière d'observance (**MBuagbaw BMJ Open 2013, Mills Lancet HIV 2014**) ou à travers des clubs d'observance animés par des PVVIH ayant une infection stabilisée avec une CV indétectable sous TARV ont permis une amélioration de l'observance au TARV et de la rétention dans le soin en général, et chez les hommes et les jeunes en particulier (**Grimsrud JAIDS 2016, Fatti AIDS Care 2016, Elul Plos Med 2017**).

L'observance du TARV est essentielle pour éviter la survenue d'évènements cliniques SIDA ou de décès surtout chez les PVVIH initiant le TARV avec une immunodépression sévère ($CD4 < 200$ cells/ μ L) ou au stade clinique OMS 3-4. En effet, nous avons observé que les PVVIH initiant le TARV au stade clinique 3-4 avec des $CD4 < 200$ cells/ μ L sont plus à risque de PDV et de décès. Parmi ces PVVIH, le fait qu'on n'ait pas pu identifier dans notre étude les décès parmi les PVVIH PDV peut expliquer l'association observée entre le risque de PDV et le fait d'être PVVIH sévèrement immunodéprimées à l'initiation du TARV (**Boulle AIDS 2010, Brinkhof Plos one 2010, Verguet JID 2013, Grimsrud JECH 2016**). Comme montré ailleurs, quand on exclut les PVVIH décédées très immunodéprimées des PVVIH PDV, les PVVIH avec une bonne immunité à l'initiation du TARV sont plus à risque d'être PDV que les PVVIH très immunodéprimées, possiblement car elles ne se sentent pas très malades (**Grimsrud JECH 2016, Bock Plos one 2018**). Compte tenu de l'accès limité et de la faible réalisation de la CV, nous n'avons pas pu évaluer l'association entre le fait d'être PDV et l'indétectabilité ou non de la CV. Le fait d'avoir une faible virémie à l'initiation du TARV et le fait d'avoir une suppression virale rapidement après l'initiation du TARV sont associés à une meilleure observance du TARV et à un meilleur taux de rétention dans le soin (**Mugavero JAIDS 2012, Schwartz JIAS 2017, Fox Plos Med 2018**).

Au Mali, en 2006, les recommandations étaient de traiter les PVVIH ayant des $CD4 \leq 200$ cells/ μ L qui sont des PVVIH sévèrement immunodéprimées donc ayant un risque élevé de mortalité précoce (**Braitstein Lancet 2006, Boulle AIDS 2010, Brinkhof Plos one 2010, Verguet JID 2013, Grimsrud JECH 2016**). Par contre, les recommandations étaient en 2008 et 2010 de traiter toutes

les PVVIH ayant des CD4 \leq 350 cells/ μ L et en 2013 de traiter toutes les PVVIH ayant des CD4 \leq 500 cells/ μ L, des PVVIH ayant un risque moindre de mortalité liée au SIDA. Le risque élevé de PDV et de transfert documenté dans un autre centre chez les PVVIH ayant initié le TARV sur la période 2010-2012 et en 2013 peut s'expliquer par les interruptions de TARV ou les transferts silencieux dus à l'augmentation du nombre de PVVIH prises en charge dans les centres (**Cornell AIDS 2010, Grimsrud JAIDS 2014 (a)**) et à l'expansion du programme national malien avec l'ouverture de nouveaux centres (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**).

Les personnes ayant un faible niveau socio-économique notamment les agriculteurs, éleveurs et pêcheurs, et les personnes les moins instruites sont également plus à risque d'être PDV. Il a été montré que la précarité ou le manque d'instruction est indépendamment associé à la faible rétention dans le soin et à la mortalité (**Abgrall Current Opinion 2016, Protopopescu Antivir Ther 2015**). La demande de transfert dans un autre centre de prise en charge est plus fréquente chez les agriculteurs, éleveurs et pêcheurs, probablement pour se faire suivre dans un centre de prise en charge plus proche de leur lieu de résidence et réduire ainsi les coûts de déplacement. Des études en Afrique sub-Saharienne ont observé que la mise en place de formations en Agriculture, élevage ou pêche, l'apprentissage du métier de son choix, ou l'accès à des microcrédits était associé à une amélioration de la qualité de vie, à une baisse de la mortalité et à une augmentation de la rétention dans le soin (**Pandit BMC Public Health 2010, Munoz AIDS Behav 2011, Okello Health Policy plan 2013**). En effet, une revue systématique d'études récentes réalisées dans 5 pays à ressources limitées d'Afrique et d'Asie a observé un effet bénéfique de la microfinance sur l'observance du TARV, sur la diminution des perdus de vue et sur la diminution de la charge virale (**Nadkarni AIDS Behav 2019**).

La difficulté d'assurer de façon pérenne les frais de transport du lieu de résidence au centre de prise en charge est également un obstacle à l'accès et à la rétention dans le soin (**Siedner AIDS 2013, Lankowski AIDS Behav 2014, Bilinski Plos one 2017**). Nous avons observé dans notre étude que les PVVIH vivant à plus de 5 km de leur lieu de prise en charge et suivies dans les hôpitaux de Bamako ou dans les hôpitaux régionaux sont plus perdues de vue après l'initiation du TARV. Cela

peut s'expliquer par un problème d'accès ou de frais de transport très élevé pour ces PVVIH qui parcourent de longue distance pour accéder aux soins (**Lankowski AIDS Behav 2014**). Il est possible aussi que les PVVIH suivies dans les hôpitaux changent de centre de suivi pour un centre de soins plus accessible et proche de leur domicile sans le signaler une fois que leur état de santé s'est amélioré et ne nécessite plus le niveau d'expertise des hôpitaux (**Mutevedzi TMIH 2013, Bilinski Plos one 2017**). Nous avons aussi observé que les PVVIH suivies dans les cliniques ambulatoires des régions situées à moins de 5 Km de leur domicile sont plus à risque d'être PDV. La stigmatisation perçue par les PVVIH et la peur de la découverte par des proches de leur statut VIH liées à la proximité du centre de soins avec le domicile pourraient être associées à un faible niveau d'engagement et de rétention dans le soin (**Evangeli Plos one 2014, Ojikutu Plos one 2016, Hurley J Health Commun 2018, Lyons JAIDS 2017**). Cela est d'autant plus vrai pour les populations clés (professionnel-le-s du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et les utilisateurs de drogues injectables) qui sont déjà stigmatisées pour leur profession, orientation sexuelle ou comportement (**Shannon Lancet 2018, Ibiloye Plos one 2018**). Dans notre étude, nous ne disposons pas de données sur ces populations clés. Néanmoins, le programme national malien compte 4 cliniques de santé sexuelle (Bamako et 3 autres régions) gérées par ARCAD-SIDA et spécifiquement dédiées à la prise en charge des populations clés (**ARCAD-SIDA, Rapport annuel 2017**). Par ailleurs, l'auto-stigmatisation qui consiste à intérioriser les préjugés négatifs liés au VIH amenant les PVVIH à avoir honte de leur statut VIH, à se sentir coupable d'être séropositif et à cacher sa séropositivité aux autres peut également expliquer l'interruption des soins (**Berger Res Nurs Health 2001, Kalichman AIDS care 2009, Earnshaw AIDS Behav 2013**). En effet, les conséquences de l'auto-stigmatisation sont une exclusion sociale auto-imposée, une faible interaction avec les autres par crainte de rejet, un retrait social, et une dépression émotionnelle et mentale, qui sont associés à une mauvaise adhérence au TARV, et par conséquent à l'interruption des soins et à la non suppression de la charge virale (**Rueda BMJ Open 2016, Turan JAIDS 2016, Earnshaw JIAS 2018**). L'autonomisation économique grâce à l'engagement ou le réengagement dans des activités génératrices de revenu, au mieux avec le soutien psychosocial

des pairs, permet de réduire la croyance que le VIH est responsable d'une incapacité économique, de renforcer l'estime de soi et de réduire l'auto-stigmatisation (**Tsai AIDS Behav 2017, Maluccio AIDS Behav 2017, Earnshaw JIAS 2018**).

Dans certains pays d'Afrique sub-Saharienne, la mise en place d'interventions combinées ou d'autres stratégies ont permis de renforcer l'observance du TARV, la réduction de la perte de vue et une meilleure suppression virale sous traitement antirétroviral. Il s'agit par exemple :

- Initiation précoce du TARV dans les 7 jours ou le mois après le diagnostic de l'infection avec utilisation d'appareils de numération de CD4 à proximité directe de la personne vivant avec le VIH appelés Point of Care (POC), qui sont des appareils de mesures biologiques simplifiés et délocalisés pour être au plus près de la PVVIH c'est-à-dire dans le service de prise en charge, à la pharmacie ou au laboratoire du centre de prise en charge, et l'envoi de message de rappel de rendez-vous contenant des informations sur la santé (**Elul B Plos Med 2017, McNairy plos Med 2017, Mateo-Urdiales Cochrane Database Syst Rev 2019**),
- Utilisation de Point of Care (POC) de quantification de la charge virale dans des zones rurales (**Moyo J clin Microbiol 2016, Garrett JAIDS 2016, Dorward Lancet HIV 2018**),
- Individualisation et optimisation des soins avec espacement des visites cliniques à tous les 6 mois pour les PVVIH ayant une CV indétectable et stables sous TARV (**Grimsrud JAIDS 2014 (b), Grimsrud JIAS 2017, Bekolo BMC Infect Dis 2017, Mody CID 2018**),
- Dispensation communautaire du TARV par des PVVIH ayant une charge virale indétectable stable sous TARV (**Bemelmans TMIH 2014, Kredo Cochrane Database Syst Rev 2014, Keane AIDS Behav 2017, Avong Plos one 2018**),
- etc...

Ces interventions innovantes ne sont pas encore expérimentées au Mali.

1.2.3. Incidence du réengagement ultérieur dans le soin des personnes vivant avec le VIH perdues de vue

N'ayant pas les moyens de tracer toutes ou une partie des PVVIH PDV dans chaque centre pour faire le point des PVVIH réellement PDV de celles décédées ou transférées silencieusement, en l'absence également de registre national de décès au Mali, nous avons souhaité évaluer parmi les PVVIH PDV au cours du suivi avant Décembre 2013, celles qui reviennent ultérieurement dans le même centre d'initiation du TARV, ce qui nous permettait indirectement d'avoir une idée des PVVIH décédées ou transférées silencieusement.

L'incidence cumulée du réengagement ultérieur dans le même centre d'initiation du TARV passait de 39,0% (IC à 95% : 38,0-41,0) à 12 mois à 47,0% (IC à 95% : 45,0-48,0) à 36 mois après la date de PDV. Une étude en Afrique du Sud ayant apparié les données cliniques individuelles aux données du système de surveillance démographique et de santé a trouvé une incidence cumulée de réengagement dans le même centre ou dans un autre centre de soins allant de 23,0% (IC à 95% : 20,3-25,8) à 12 mois à 38,1% (IC à 95% : 33,1-43,0) à 36 mois après la date de PDV (**Ambia TMIH 2019**). Ces estimations sont proches des nôtres. Par contre, une étude multicentrique sur 3 pays (Ouganda, Kenya et Tanzanie) d'Afrique de l'Est ayant tracé les PVVIH PDV tirées au sort a observé une incidence cumulée du réengagement dans le soin à 12 mois après PDV de 13,3% (IC à 95% : 11,1-15,3) nettement inférieure à la nôtre (**Bershetyn CID 2017**). En absence de traçage, les incidences cumulées dans notre étude sont possiblement surestimées d'une part compte tenu de la non prise en compte des décès et des transferts silencieux dans un autre centre parmi les PVVIH PDV (**Beyersmann Stat Med 2009, Allignol BMC Med Res Methodol 2011, Andersen IJE 2012**) et d'autre part par le fait que certaines PVVIH ont pu être classées par erreur comme PDV si une ou deux de leurs visites cliniques ont pu ne pas être renseignées dans la base de données (**Forster Bull WHO 2008, Cornell JAIDS 2014, Geng CID 2016**). En effet, une méta-analyse des données individuelles d'études réalisées en Afrique sub-Saharienne ayant tracé les PVVIH PDV a estimé des incidences cumulées élevées de décès et de transfert silencieux parmi les PVVIH PDV (**Chammartin CID 2018**). Les incidences cumulées de décès sont de 20,2% (IC à 95% : 19,3-21,1)

et de 21,8% (IC à 95% : 20,8-22,7) à 12 mois et à 36 mois après PDV respectivement, les incidences cumulées de transfert silencieux sont de 11,9% (IC à 95% : 11,1-12,6) et de 14,6 % (IC à 95% : 13,8-15,4) à 12 mois et à 36 mois après PDV respectivement (**Chammartin CID 2018**). Dans cette même étude, les incidences cumulées de décès et de transferts silencieux étaient plus élevées la première année après PDV, pouvant expliquer une surestimation plus importante de l'incidence du réengagement dans le soin la première année dans notre étude.

L'amélioration de la qualité des données de suivi, des systèmes de notification des PVVIH PDV dans les bases, ainsi que des mécanismes permettant de rechercher et de réengager les PVVIH ayant manqué des visites cliniques avec dispensation du TARV peuvent renforcer davantage la rétention dans le soin et permettre de mieux estimer les taux d'incidence de la rétention dans le soin et de décès du programme de prise en charge de l'infection par le VIH (**McMahon Plos one 2013, Luque-Fernandez Plos one 2013, NGLazi AIDS 2013, Bershetyn CID 2017, Zürcher TMIH 2017, Penn Plos one 2018, Sikazwe Plos Med 2019**).

1.2.4. Facteurs prédictifs du retour dans le soin et impact de la région de soins, du niveau d'expertise du centre de soins et de la distance du domicile au centre de soins

Trois ans après la PDV des PVVIH traitées et suivies au Mali, les femmes enceintes à l'initiation du TARV reviennent dans leur centre d'initiation du TARV après PDV plus souvent que les hommes. En effet, des études en Afrique sub-Saharienne ont rapporté que les hommes ont une mauvaise observance du TARV, sont plus perdus de vue et reviennent moins bien ultérieurement dans le soin (**Fox JAIDS 2012, Thompson Ann Intern Med 2012, Shubber Plos Med 2016, Fatti AIDS Care 2016, Elul Plos Med 2017, Nabaggala BMC Res Notes 2018**).

D'une part, la construction culturelle de la masculinité en Afrique sub-Saharienne et la stigmatisation liée au VIH sont des barrières pouvant expliquer ces constats. En effet, les hommes se considèrent plus forts que les femmes et ils sont convaincus que les cliniques sont des espaces réservés aux femmes (**Nyamhanga Glob Health Action 2013, Siu Soc Sci Med 2013, Siu SAHARA J 2014, Zissette Psychol Men Masc 2016, Russell Social Health Illn 2016, Sileo AIDS care 2019**).

Par crainte de stigmatisation ou de discrimination de la part d'autres hommes ou de perte du respect de leur communauté, les hommes deviennent moins observants. Ils ont peur d'être vus en train de prendre des ARV ou d'avoir des effets secondaires visibles ce qui compromettrait leur image de travailleur et d'époux capable de pourvoir aux besoins de leur famille. Ils sont également moins retenus dans le soin parce que le fait d'être vu à la clinique qu'ils estiment réservées aux femmes, le fait de chercher de l'aide, le fait d'exprimer leurs émotions, le fait du déséquilibre de sexe (plus de femmes que d'hommes) dans les files d'attente, sont considérés par eux comme démasculinisant et leur procurent un sentiment de honte (**Nyamhanga Glob Health Action 2013, Siu Soc Sci Med 2013, Siu SAHARA J 2014, Zissette Psychol Men Masc 2016, Russell Social Health Illn 2016, Sileo AIDS care 2019**). Par ailleurs, le fait pour certains d'obtenir un rôle de leadership dans le contexte de soins liés au VIH et le fait d'expérimenter les bienfaits du TARV (absence d'effets secondaires ou d'infections opportunistes, bonne immunité et CV contrôlée) permettant de conserver un statut d'homme fort et de remplir ses responsabilités familiales et sociétales seraient associés à une amélioration de l'engagement, de l'observance et de la rétention dans le soin (**Nyamhanga Glob Health Action 2013, Siu Soc Sci Med 2013, Siu SAHARA J 2014, Zissette Psychol Men Masc 2016, Sileo AIDS care 2019**).

D'autre part, il existe une inégalité dans la promotion de la santé sexuelle et reproductive voire une inégalité d'accès aux soins, y compris du VIH, entre les hommes et les femmes dans de nombreux pays d'Afrique sub-Saharienne (**Varga Afr J Reprod Health 2001, Cornell TMIH 2011, Cornell Plos Med 2012**). En effet, les services de santé publique de ces pays se sont historiquement concentrés sur les questions de santé maternelle et infantile, et se sont surtout concentrés sur la participation et l'accès des femmes aux soins de santé. Les hommes accèdent donc plus tardivement aux soins et débutent le TARV à un stade clinique avancé potentiellement associé à une immunodépression sévère ($CD4 < 200$ cells/ μ L) (**Lahuerta Plos one 2012, Ndawinz JAC 2013, Teasdale JIAS 2018, Brown Plos one 2019**). Par conséquent, ils ont un risque plus élevé que les femmes de morbi-mortalité lié aux infections opportunistes et au syndrome inflammatoire de reconstitution immune (**Montlahuc JAIDS 2013, Ingle (ART-CC) CID 2014**,

Walker HIV AIDS (Auckl) 2015, Mfinanga Lancet 2015, Hakim NEJM 2017, Osler CID 2018, Ford CID 2018).

Par ailleurs, il a été observé que les PVVIH ayant des CD4 > 200 cells/ μ L à l'initiation du TARV sont plus PDV au cours du suivi (**Grimsrud JECH 2016, Bock Plos one 2018**) mais qu'elles reviennent plus dans le soin que les PVVIH ayant des CD4 < 200 cells/ μ L à l'initiation du TARV comme nous l'avons observé dans notre étude. Les PVVIH traitées pendant au moins 6 mois et ayant une estimation de la variation sur 12 mois des CD4 \geq 50 cells/ μ L, variation estimée entre l'initiation du TARV et la perte de vue, reviennent également plus dans le soin. Chez ces PVVIH, une réponse clinique rapide au traitement et un gain plus élevé de CD4 peut renforcer leur adhésion au TARV (**Arnesen Plos one 2017, Penn Plos one 2018**) et, même en cas de PDV au cours du suivi, leur retour ultérieur dans le soin parce qu'ils ont expérimenté rapidement les bénéfices du TARV. Par contre, les PVVIH traitées pendant au moins 12 mois et ayant une estimation de la variation sur 12 mois des CD4 < 50 cells/ μ L reviennent moins dans le soin. Une durée sous TARV avant PDV plus longue est associée à un retour dans le soin (**Hickey AIDS care 2016, Chammartin CID 2018**) mais les PVVIH ayant un faible gain de CD4 ont probablement rencontré des problèmes d'adhésion au TARV entraînant une altération de leur état clinique, qui représente un obstacle à leur retour dans le soin. L'infection par le VIH étant une pathologie chronique, l'absence de guérison complète pourrait être également un obstacle à la prise continue du TARV. Nous avons également trouvé que le gain de CD4 entre l'initiation du TARV et la PDV est plus élevé à Bamako que dans les autres régions ce qui pourrait expliquer le fait que les PVVIH suivies à Bamako reviennent plus dans le soin après PDV. Il est probable que l'accès au suivi biologique des PVVIH soit plus facile à Bamako que dans les autres régions en raison des distances raccourcies et des moyens plus importants. En effet, le nombre d'appareils de suivi biologique (CD4 et CV) est plus élevé à Bamako (CD4 : 38 et CV : 7) que dans les autres régions, Kayes (CD4 : 15 et CV : 1), Koulikoro (CD4 : 17 et CV : 0), Sikasso (CD4 : 20 et CV : 1), Ségou (CD4 : 19 et CV : 1) et Mopti (CD4 : 13 et CV : 1) (**Rapport trimestriel VIH CSLS Mali 2018**). Une accessibilité plus facile à la surveillance de l'efficacité du traitement permettant une réadaptation rapide du traitement si

nécessaire peut améliorer l'engagement et le réengagement dans le soin (**Mugavero JAIDS 2012, Schwartz JIAS 2017, Fox Plos Med 2018**).

Le Mali a bénéficié d'une augmentation spectaculaire des subventions du Fonds Mondial via la mise en place en 2009 du round 8 avec 126 millions de dollars prévus à cet effet, soit plus que la somme cumulée (109 millions de dollars) sur la période 2004-2008 pour les différents programmes de lutte contre le Paludisme, la tuberculose et le VIH/SIDA (**Castro Face à Face 2013, Fonds Mondial Subventions Mali 2014**). Le programme national de lutte contre le VIH/SIDA a bénéficié de la majorité de ces subventions et mobilisait alors plus de fonds à l'échelle nationale que tout autre programme de développement, toutes thématiques confondues. La Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/SIDA (CSLS) et l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD-SIDA) étant les bénéficiaires de ces fonds ont pu considérablement renforcer la capacité de diagnostic et de prise en charge antirétrovirale des centres déjà existants et procéder à l'ouverture d'autres centres. La taille du programme national malien a ainsi considérablement augmenté à partir de 2009. Mais en 2011, le décaissement des fonds a été ralenti en raison de l'ouverture d'une enquête par le Fonds Mondial sur les irrégularités dans la gestion des fonds alloués au Mali via le round 4 (**Castro Face à Face 2013, Fonds Mondial Subventions Mali 2014**). Une activité accrue dans les centres de prise en charge avec un ralentissement de l'allocation des ressources financières et humaines à un moment donné et le transfert silencieux dans un des centres nouvellement ouverts peut expliquer le fait que si les PVVIH ayant initiés le TARV dans les périodes 2008-2009 ou 2010-2012 sont PDV, elles reviennent moins dans le soin (**Chammartin CID 2018, Ambia TMIH 2019**).

D'autres obstacles au réengagement dans le soin notamment ceux liés à l'accès et au coût des transports du domicile au centre de prise en charge ont été identifiés dans plusieurs études en Afrique sub-Saharienne (**Cornell JAIDS 2014, Camlin AIDS 2016, Geng CID 2016, Chammartin CID 2018**). Les PVVIH parcourant de longue distance pour accéder à leur centre de prise en charge reviennent moins après PDV probablement parce qu'elles s'auto-transfèrent dans un centre plus

proche de leur domicile (**Rachlis JAIDS 2015, Wilkinson TMIH 2015, Geng CID 2016, Chammartin CID 2018**). Nous avons observé dans notre étude que les PVVIH suivies dans les hôpitaux ou cliniques régionaux et vivant à plus de 5 km reviennent moins dans le soin après PDV.

A l'ère de l'initiation précoce du traitement antirétroviral, des interventions mises en place dans des études en Afrique sub-Saharienne ont permis de renforcer l'engagement, la rétention et le réengagement dans le soin des PVVIH, particulièrement des hommes, des personnes accédant aux soins avec un stade clinique avancé associé à une immunodépression sévère et de celles ayant des difficultés de transport (**Mfinanga Lancet 2015, Hakim NEJM 2017, Kwarisiima JIAS 2017, Hayes Plos Med 2017, Perriat JIAS 2018, Teasdale JIAS 2018, Ford CID 2018, Brown Plos one 2019, Fox Plos Med 2019**). Ces interventions sont :

- La mise en place d'un environnement de soins centré sur la personne, plus accueillant et plus empathique,
- Une offre de soins commune associant VIH et maladies non transmissibles (hypertension artérielle, diabète),
- La surveillance systématique de la charge virale et la mise en place des clubs d'observance pour les PVVIH ayant une charge virale non contrôlée,
- L'espace des visites cliniques et de dispensation des ARV et la flexibilité dans les horaires de visites et de dispensation, et la possibilité d'aller dans d'autres centres,
- Un rappel téléphonique des rendez-vous et traçage à la suite de visites manquées (**Kwarisiima JIAS 2017, Hayes Plos Med 2017, Perriat JIAS 2018, Brown Plos one 2019, Fox Plos Med 2019**),
- Une offre de prophylaxie contre la tuberculose, les infections bactériennes sévères, la cryptococcose surtout aux PVVIH sévèrement immunodéprimées et la surveillance de l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire après mise en route du traitement antirétroviral (**Mfinanga Lancet 2015, Hakim NEJM 2017, Teasdale JIAS 2018, Ford CID 2018, Blanc NEJM 2020**).

2. Conclusion et enjeux futurs de la recherche

➤ Installation d'un dossier médical électronique sur l'ensemble des centres de prise en charge de l'infection par le VIH et centralisation des données individuelles

Dans nos études, nous avons utilisé les données individuelles de suivi de personnes vivant avec le VIH traitées par les antirétroviraux pour estimer les incidences et identifier les facteurs de risque de perdu de vue, de transfert documenté dans un autre centre de soins, de décès connu et de réengagement ultérieur dans le même centre de soins après PDV. Ces données sont issues de 16 centres de prise en charge disposant du dossier médical électronique ESOPE des 89 centres de prise en charge fonctionnels au Mali en Décembre 2015. L'incidence de PDV reste élevée chez les PVVIH traitées et suivies au Mali. La mise en place d'un dossier médical électronique sur l'ensemble des centres de prise en charge de l'infection associé à un système national de données de santé utilisant un identifiant unique par PVVIH permettrait de mieux estimer les incidences de perdu de vue et de réengagement dans le soin. En effet, dans d'autres pays d'Afrique subsaharienne, l'utilisation de données de système national de santé ou de registre national de décès (**Fox TMIH 2010 (a), Verguet JID 2013, Fox Plos Med 2018, Ambia TMIH 2019**) a permis d'identifier parmi les PVVIH PDV les transferts silencieux dans un autre centre (PVVIH retenues dans le soin) et les décès, et ainsi corriger les estimations de PDV. Par ailleurs, la mise en place d'un système de traçage rapide des PVVIH ayant manqué leurs visites cliniques par téléphone et l'envoi de message électronique de rappel de rendez-vous contenant des conseils sur la santé en général permettraient d'améliorer la rétention et le réengagement dans le soin (**Geng TMIH 2010, McMahon Plos one 2013, Rachlis JAIDS 2015, Geng CID 2016, Zürcher TMIH 2017, Chammartin CID 2018**).

Au Mali, les dispositifs centralisateurs de données existants (ESOPE National et DHIS2 (District Health Information System 2)) ne centralisent pas les données individuelles mais plutôt des données agrégées issues des rapports d'activités incluant des indicateurs prédéfinis pour les différents services ou centres de prise en charge de l'infection par le VIH. La mise en place d'un dispositif de centralisation des données individuelles comme celui de la cohorte française de

PVVIH FHDH ANRS CO4 (**Mary-Krause IJE 2014**) permettrait d'évaluer et de renforcer la qualité de la prise en charge des différents centres. En effet, le dispositif utilisé dans la FHDH permet à travers des passerelles de récupérer les données individuelles anonymisées à partir du dossier médical électronique installé (Nadis® ou DOMEVIH®) sur plusieurs centres de prise en charge en France et de générer un rapport d'ensemble et par centre (**Mary-Krause IJE 2014**).

Récemment, le dossier médical électronique Nadis® a été installé dans le plus gros centre du Mali en terme de nombre de PVVIH prises en charge, le CESAC de Bamako (**Baldé AFRAVIH 2018**). En effet, en Janvier 2018, un serveur paramétré pour Nadis® (version 5) et un routeur WIFI ont été installés au CESAC, suivi de la configuration des différents postes (consultation, dispensation ARV et laboratoire) avec saisie en temps réel et de la formation des utilisateurs. Le dossier médical électronique Nadis® développé à partir de thesaurus standardisés (CIM-10 par exemple) par un collectif médical VIH et utilisé en France depuis 2000 par 160 sites, permet de constituer en temps réel une base de données individuelles médicales structurées et statistiquement exploitables (**Baldé AFRAVIH 2018**). Il est plus intuitif et plus ergonomique qu'ESOPE. De plus, l'installation de Nadis® au CESAC de Bamako, a contribué à améliorer la qualité des dossiers médicaux des PVVIH discutés lors des réunions de concertation pluridisciplinaire mensuelles entre les équipes de Bamako et de Paris (Service de maladies infectieuses de l'hôpital Pitié-Salpêtrière) regroupant des infectiologues, virologues, immunologistes et pharmaciens. Une extension du dossier médical électronique pourrait être envisagée aux autres centres de prise en charge de l'infection par le VIH pour l'amélioration de la qualité des soins prodigués aux PVVIH. En effet, il a été montré que l'utilisation d'un dossier médical électronique permet de réduire les erreurs de soins en aidant à la décision, d'améliorer la performance du praticien avec augmentation du temps consacré aux soins directs des PVVIH et d'améliorer le respect des recommandations nationales de prise en charge de l'infection par le VIH (**Tierney Stud Health Technol Inform 2007, Oluoch Int J of Med Inform 2012, Haskew Plos one 2015**).

➤ **Amélioration de l'accès au dépistage, aux soins et de la rétention dans le soin la première année de suivi sous TARV surtout pour les hommes**

La perte de vue est particulièrement importante la première année de mise en route du traitement notamment chez les hommes et les personnes accédant aux soins à un stade avancé de la maladie avec une immunodépression sévère ($CD4 < 200$ cells/ μ L) (**Teasdale JIAS 2018, Ford CID 2018, Brown Plos one 2019**). Également, ces personnes se réengagent ultérieurement dans le soin moins souvent (**Nabaggala BMC Res Notes 2018, Ambia TMIH 2019**). Se posent alors les problèmes de dépistage tardif chez les hommes, de prévention et de gestion des infections opportunistes chez les personnes immunodéprimées, et d'observance du traitement. En effet, au Mali, le dépistage systématique de l'infection par le VIH est proposé à toutes les femmes au cours des consultations prénatales. Par contre, les hommes n'y ont accès qu'en cas de campagne de dépistage de masse, de façon volontaire en cas de prise de risque ou en cas de suspicion lors d'un événement clinique évocateur. Des mesures proposent le dépistage systématique de l'infection par le VIH inclus dans une offre de soins commune de dépistage de l'hypertension artérielle et du diabète (**Kwarisiima JIAS 2017, Hayes Plos Med 2017, Perriat JIAS 2018, Brown Plos one 2019**). L'initiation du TARV doit s'accompagner d'une surveillance accrue de l'apparition du syndrome inflammatoire de reconstitution immune et de l'apparition d'infections opportunistes, et de la mise en place d'un soutien psychosocial à travers des clubs d'observance animés par des pairs PVVIH (**Mfinanga Lancet 2015, Hakim NEJM 2017, Ford CID 2018, Fox Plos Med 2019**). Avec la disponibilité des autotests VIH (**Masters Plos Med 2016, Jamil Lancet HIV 2017, Chanda Plos Med 2017, Gichangi JAIDS 2018, Katz JAIDS 2018**), une autre mesure pour faciliter l'accès au dépistage pour les hommes serait que les officines de pharmacie proposent cela aux hommes notamment à ceux qui y récupèrent le traitement d'une infection sexuellement transmissible. Les offres de dépistage systématique doivent être accentuées pour réduire le nombre de personnes vivant avec le VIH ignorant leur séropositivité. En effet, l'épidémie cachée est le principal moteur de

transmission du VIH dans la population (**Virginie AIDS 2014, Skarbinski JAMA Int Med 2015, Marty JIAS 2018**). La rétention dans le soin sous un traitement antirétroviral efficace permet la suppression de la charge virale et ainsi de réduire le risque de transmission de l'infection par le VIH. Le contrôle de l'épidémie de VIH passe donc par le dépistage, l'engagement et la rétention dans le soin d'une majorité de PVVIH (**UNAIDS 90-90-90 2014, Estill TMIH 2018, Karatzas Plos one 2019**).

➤ **Réduction de la stigmatisation et de l'atteinte à la masculinité**

L'identification des CESAC et USAC comme services de prise en charge uniquement de l'infection à VIH ou la non séparation des hommes et des femmes dans les services de maladies infectieuses, de médecine interne, d'hépatogastro-entérologie des hôpitaux de Bamako et régionaux peuvent favoriser la stigmatisation ou être perçus comme démasculinisant avec peu d'hommes dans les files d'attente (**Siu SAHARA J 2014, Zisette Psychol Men Masc 2016, Sileo AIDS care 2019**). Différencier donc la prise en charge hommes-femmes (exemple : femmes pris en charge en gynéco-obstétrique et hommes en urologie), renforcer la capacité des CESAC (services de gynécologie et d'urologie) et dissoudre les USAC dans d'autres services (exemple : gynécologie ou urologie) pourraient contribuer à réduire la stigmatisation et l'atteinte à la masculinité en améliorant ainsi la rétention dans le soin (**Siu SAHARA J 2014, Zisette Psychol Men Masc 2016, Sileo AIDS care 2019**). En Afrique sub-Saharienne, beaucoup d'études se sont intéressées aux bénéfices et conséquences négatives du partage de son statut VIH avec son partenaire surtout chez les femmes enceintes ou non (**Henry AIDS Behav 2015, Maman JAIDS 2016, Brittain AIDS Behav 2018**). Au Mali, le projet Gundo-So actuellement en cours dans les centres d'ARCAD-SIDA a pour objectif d'évaluer les effets, à court et moyen termes, d'un programme de renforcement de capacités portant sur la gestion du statut sérologique pour les femmes vivant avec le VIH, sur le "poids du secret" (**Bernier Patient Educ Couns 2018**). La mise en place d'un tel projet sur le partage du statut VIH chez les hommes en couple ou non permettra de proposer des stratégies de renforcement de l'implication des hommes dans le soin notamment par l'approche de la prise en charge au sein du couple dans le contexte malien.

➤ **Amélioration du suivi clinique et biologique, et diversification des points de retrait du TARV**

Dans d'autres pays d'Afrique sub-Saharienne, une programmation des visites cliniques tous les 6 mois pour les PVVIH ayant une CV contrôlée, la mise en place de points de distribution d'ARV en dehors des cliniques (points de distribution gérés par les PVVIH), la décentralisation des soins, une amélioration de la communication soignant-soigné et une proposition de transfert dans un centre plus accessible aux PVVIH parcourant de longues distances ont permis de renforcer l'engagement et la rétention dans le soin (**Bemelmans TMIH 2014, Lankowski AIDS Behav 2014, Keane AIDS Behav 2017, Elul B Plos Med 2017, McNairy plos Med 2017, Avong Plos one 2018, Hurley J Health Commun 2018**). La mise en place et l'évaluation de telles interventions au Mali pourraient également contribuer au renforcement de l'engagement et de la rétention dans le soin.

La mise à disposition et l'utilisation systématique de la surveillance de la charge virale (CV) ont permis d'améliorer l'engagement et la rétention dans le soin (**Dorward Lancet HIV 2018, Fox Plos Med 2018, Drain CROI 2019**). Au Mali, l'accès à la CV reste limité à cause du faible nombre d'appareils de CV dans les régions, des ruptures de réactifs et des problèmes de maintenance des appareils disponibles. Des dispositions (utilisation de point of care de CV, augmentation des fonds alloués aux réactifs et à la maintenance des appareils) doivent être prises pour palier à ces problèmes. Également, un circuit optimal de collecte et de transport d'échantillons de sang séché ou de plasma des zones rurales vers les capitales régionales ou les cercles doit être mis en place de façon à réaliser au moins une mesure de CV par an pour chaque PVVIH. La disponibilité en temps réel des résultats d'examens biologiques (CD4 et CV) saisis directement par le laboratoire d'analyses, possible avec le dossier médical électronique Nadis® permettrait également d'améliorer la prise en charge des PVVIH.

Par ailleurs, l'actuelle utilisation des dix Point of Care (POC) m-PIMA pour le diagnostic précoce des enfants dans les régions (Kayes : 2, Koulikoro : 1, Sikasso : 3, Ségou : 2 et Mopti : 2) pourrait être élargie à la réalisation de la charge virale avec la mise à disposition de réactifs à cet effet. Un

enjeu futur de la recherche serait l'évaluation de l'utilisation de point of care de charge virale dans les centres régionaux surtout, et son impact sur le contrôle de la virémie et de la rétention dans le soin (**Drain CROI 2019**).

- **Utilisation de molécules antirétrovirales plus puissantes avec une barrière génétique élevée et allègement thérapeutique**

Le Mali a adopté en 2016 les recommandations de l'OMS de traiter toute personne diagnostiquée positive pour le VIH quel que soit le nombre de CD4 (**Politique et Protocole VIH Mali 2016**). Une révision de ces recommandations est actuellement en cours pour l'utilisation du dolutégravir en première intention à la place de l'efavirenz. D'autres enjeux futurs de la recherche au Mali seraient :

- L'estimation de l'incidence et l'identification des facteurs de risque de perte de vue et de décès chez les PVVIH ayant des CD4 > 500 cells/ μ L à l'initiation du TARV (**Bock Plos one 2018, Gosset JAIDS 2019**) et/ou traitées par le dolutégravir ;
- L'évaluation de stratégies d'allègement ou de maintenance thérapeutique chez les PVVIH ayant une charge virale contrôlée sur au moins 12 mois, notamment la prise antirétrovirale de 4/7 jours (**de Truchis JAC 2018, Landman IAS 2019**) ou l'utilisation d'une bithérapie à base d'inhibiteurs de protéase ou d'intégrase (**Arribas Lancet Infect Dis 2015, Fabbiani JAC 2018, Taiwo CID 2018, Joly JAC 2019, Cahn Lancet 2019**).

En conclusion, de grands progrès ont été effectués depuis l'ouverture des premiers centres de prise en charge de l'infection par le VIH par le Mali. Notre travail montre néanmoins qu'une amélioration de cette prise en charge est encore possible.

D'une part en terme clinique en diversifiant les centres de prise en charge, en augmentant les possibilités de mesures biologiques, et en favorisant une organisation permettant de renforcer l'accès au dépistage et aux soins surtout pour les hommes et de limiter la stigmatisation notamment par l'élargissement et le renforcement des activités parallèles à la prise en charge

antirétrovirale des centres associatifs d'ARCAD-SIDA à l'ensemble des centres de prise en charge de l'infection par le VH au Mali.

D'autre part en terme épidémiologique en développant les dispositifs d'identification unique (numéro d'assurance maladie obligatoire par exemple) et de centralisation des données individuelles médicales, et les registres nationaux afin de mieux identifier parmi les PVVIH PDV, les transferts et les décès, et par là, le traçage des personnes réellement PDV sur leur lieu de vie.

BIBLIOGRAPHIE

Abgrall S, Del Amo J. Effect of sociodemographic factors on survival of people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(5):501-506.

Affres H, Christoforov O, Reigneau O, Guindo A, Cremer G. Un cas de SIDA à virus Lav2 au Mali. *Presse Med* 1986; 15:2211-2212.

Ahonkhai AA, Noubary F, Munro A, Stark R, Wilke M, Freedberg KA et al. Not all are lost: interrupted laboratory monitoring, early death, and loss to follow-up (LTFU) in a large South African treatment program. *PLoS One* 2012;7(3):e32993.

Akilimali PZ, Musumari PM, Kashala-Abotnes E, Kayembe PK, Lepira FB, Mutombo PB et al. Disclosure of HIV status and its impact on the loss in the follow-up of HIV-infected patients on potent anti-retroviral therapy programs in a (post-) conflict setting: A retrospective cohort study from Goma, Democratic Republic of Congo. *PLoS One* 2017;12(2):e0171407.

Allignol A, Schumacher M, Wanner C, Drechsler C, Beyersmann J. Understanding competing risks: a simulation point of view. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 86.

Ambia J, Kabudula C, Risher K, Xavier Gómez-Olivé F, Rice BD, Etoori D et al. Outcomes of patients lost to follow-up after antiretroviral therapy initiation in rural north-eastern South Africa. *Trop Med Int Health* 2019;24(6):747-756.

Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012;41(3):861-70.

- Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD009153.
- Arnesen R, Moll AP, Shenoi SV. Predictors of loss to follow-up among patients on ART at a rural hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One* 2017; 12(5):e0177168.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M et al; OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):785-92.
- Asiimwe SB, Kanyesigye M, Bwana B, Okello S, Muyindike W. Predictors of dropout from care among HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy at a public sector HIV treatment clinic in sub-Saharan Africa. *BMC Infect Dis* 2016;16:43.
- Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PLoS One* 2011;6(4):e18453.
- Auld AF, Shiraishi RW, Couto A, Mbofana F, Colborn K, Alfredo C et al. A decade of antiretroviral therapy scale-up in Mozambique: evaluation of outcome trends and new models of service delivery among more than 300,000 patients enrolled during 2004-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:e11-22.
- Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med* 2017;36(27):4391-4400.
- Avong YK, Aliyu GG, Jatau B, Gurumnaan R, Danat N, Kayode GA et al. Integrating community pharmacy into community based anti-retroviral therapy program: A pilot implementation in Abuja, Nigeria. *PLoS One* 2018;13(1):e0190286.
- Baldé A, Cissé M, Savadogo M, Agher R, Diarra Z, Traoré D, Kéïta N, Fofana DB, Tubiana R, Errafyqy M, Katlama C, Kéïta Dembélé B. Implémentation du dossier médical informatisé Nadis® au

CESAC de Bamako : une expérience pilote. 9^e Conférence Francophone sur le VIH/Sida et les Hépatites, Bordeaux, France, 4-7 Avril 2018. Poster PV98.

Baldé A, Lièvre L, Maiga AI, Diallo F, Maiga IA, Costagliola D et al. Risk factors for loss to follow-up, transfer or death among people living with HIV on their first antiretroviral therapy regimen in Mali. *HIV Med* 2019; 20(1):47-53.

Bassett IV, Coleman SM, Giddy J, Bogart LM, Chaisson CE, Ross D et al. Barriers to care and 1-year mortality among newly diagnosed HIV-infected people in Durban, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:432-438.

Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, Gabillard D, Messou E, Muzoora C et al. Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med* 2020; 382(25):2397-2410.

Bekolo CE, Diallo A, Philips M, Yuma JD, Di Stefano L, Drèze S et al. Six-monthly appointment spacing for clinical visits as a model for retention in HIV care in Conakry, Guinea: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):766.

Bemelmans M, Baert S, Goemaere E, Wilkinson L, Vandendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 2014;19(8):968–77.

Berger BE, Ferrans CE, Lashley FR. Measuring stigma in people with HIV: psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Res Nurs Health* 2001;24(6):518–29.

Bernier A, Yattassaye A, Beaulieu-Prevost D, Otis J, Henry E, Flores-Aranda J *et al.* Empowering Malian women living with HIV regarding serostatus disclosure management: Short-term effects of a community-based intervention. *Patient Educ Couns* 2018;101(2):248-255.

Bershetyn A, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. The Causal Effect of Tracing by Peer Health Workers on Return to Clinic Among Patients Who Were Lost to Follow-up From Antiretroviral Therapy in Eastern Africa: A "Natural Experiment" Arising From Surveillance of Lost Patients. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1547-1554.

Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M. The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med* 2008;27(30):6439-54.

- Beyersmann J, Latouche A, Buchholz A, Schumacher M. Simulating competing risks data in survival analysis. *Stat Med* 2009; 28: 956-71.
- Bilinski A, Birru E, Peckarsky M, Herce M, Kalanga N, Neumann C et al. Distance to care, enrollment and loss to follow-up of HIV patients during decentralization of antiretroviral therapy in Neno District, Malawi: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2017; 12:e0185699.
- Bock P, Fatti G, Ford N, Jennings K, Kruger J, Gunst C et al. Attrition when providing antiretroviral treatment at CD4 counts >500cells/ μ L at three government clinics included in the HPTN 071 (PopART) trial in South Africa. *PLoS One* 2018;13(4):e0195127.
- Boerma JT, Ghys PD, Walker N. Estimates of HIV-1 prevalence from national population-based surveys as a new gold standard. *Lancet* 2003;362(9399):1929-31.
- Boulle A, Van Cutsem G, Hilderbrand K, Cragg C, Abrahams M, Mathee S et al. Seven-year experience of a primary care antiretroviral treatment programme in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2010; 24(4):563-72.
- Boulle A, Schomaker M, May MT, Hogg RS, Shepherd BE, Monge S et al. Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *Plos Med* 2014; 11(9):e1001718.
- Boullé C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Boyer S, Aghokeng AF, Carrieri MP et al. Gender Differences in Adherence and Response to Antiretroviral Treatment in the Stratall Trial in Rural District Hospitals in Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(3):355-64.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P et al; Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration; ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367: 817–824.
- Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009 Jun 4;4(6):e5790.

- Brinkhof MW, Spycher BD, Yiannoutsos C, Weigel R, Wood R, Messou E et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA). Adjusting mortality for loss to follow-up: analysis of five ART programmes in sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2010; 5:e14149.
- Brittain K, Mellins CA, Remien RH, Phillips T, Zerbe A, Abrams EJ et al. Patterns and Predictors of HIV-Status Disclosure Among Pregnant Women in South Africa: Dimensions of Disclosure and Influence of Social and Economic Circumstances. *AIDS Behav* 2018;22(12):3933-3944.
- Brown LB, Getahun M, Ayieko J, Kwarisiima D, Owaraganise A, Atukunda M et al. Factors predictive of successful retention in care among HIV-infected men in a universal test-and-treat setting in Uganda and Kenya: A mixed methods analysis. *PLoS One* 2019;14(1):e0210126.
- Bucciardini R, Fragola V, Abegaz T, Lucattini S, Halifom A, Tadesse E et al. Retention in Care of Adult HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy in Tigray, Ethiopia: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(9):e0136117.
- Buregyeya E, Naigino R, Mukose A, Makumbi F, Esiru G, Arinaitwe J et al. Facilitators and barriers to uptake and adherence to lifelong antiretroviral therapy among HIV infected pregnant women in Uganda: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):94.
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al; GEMINI Study Team. 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;393(10167):143-155.
- Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L, on behalf of Médecins Sans Frontières. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; 20:1163–1169.
- Caluwaerts C, Maendaenda R, Maldonado F, Biot M, Ford N, Chu K. Risk factors and true outcomes for lost to follow-up individuals in an antiretroviral treatment programme in Tete, Mozambique. *Int Health* 2009;1(1):97-101.

Camlin CS, Neilands TB, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L et al. Patient-reported factors associated with reengagement among HIV-infected patients disengaged from care in East Africa. *AIDS* 2016;30(3):495-502.

Carr A, Richardson R, Liu Z. Success and failure of initial antiretroviral therapy in adults: an updated systematic review. *AIDS* 2019;33(3):443-453.

Castelnuovo B, Kiragga A, Musaazi J, Sempa J, Mubiru F, Wanyama J et al. Outcomes in a Cohort of Patients Started on Antiretroviral Treatment and Followed up for a Decade in an Urban Clinic in Uganda. *PLoS One* 2015; 10(12):e0142722.

Cellerai C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011;6(4):e18164.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 2006. CSLS 2006.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 2008. CSLS 2008.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 2010. CSLS 2010.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 2013. CSLS 2013.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Manuel de procédures ESOPE. Suivi individualisé des personnes vivant avec le VIH au Mali. CSLS 2014.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Rapport trimestriel de prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH, 1^{er} trimestre 2015. CSLS 2015.

Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA, 2016. CSLS 2016.

- Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH-SIDA du Ministère de la Santé (CSLS/MS). Rapport trimestriel de prise en charge antirétrovirale des personnes vivant avec le VIH, 4^e trimestre 2018. CSLS 2018.
- Chammartin F, Zürcher K, Keiser O, Weigel R, Chu K, Kiragga AN, et al. Outcomes of Patients Lost to Follow-up in African Antiretroviral Therapy Programs: Individual Patient Data Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 67(11):1643-1652.
- Chanda MM, Ortblad KF, Mwale M, Chongo S, Kanchele C, Kamungoma N et al. HIV self-testing among female sex workers in Zambia: A cluster randomized controlled trial. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002442.
- Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Collaboration. Universal definition of loss to follow-up in HIV treatment programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS Med* 2011; 8:e1001111.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375: 830–09.
- Cornell M, Grimsrud A, Fairall L, Fox MP, van Cutsem G, Giddy J et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) Southern Africa Collaboration. Temporal changes in programme outcomes among adult patients initiating antiretroviral therapy across South Africa, 2002–2007. *AIDS* 2010; 24:2263–2270.
- Cornell M, McIntyre J, Myer L. Men and antiretroviral therapy in Africa: our blind spot. *Trop Med Int Health* 2011;16(7):828–9.
- Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS Southern Africa Collaboration. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS Med* 2012;9(9):e1001304.

- Cornell M, Lessells R, Fox MP, Garone DB, Giddy J, Fenner L et al. Mortality among adults transferred and lost to follow-up from antiretroviral therapy programmes in South Africa: a multicenter cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67(2):e67-75.
- Cox DR. Partial likelihood. *Biometrika* 1975;62:269-276.
- Croome N, Ahluwalia M, Hughes LD, Abas M. Patient-reported barriers and facilitators to antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2017;31(7):995-1007.
- De Beaudrap P, Thiam M, Diouf A, Toure-Kane C, Ngom-Guèye NF, Vidal N et al. Risk of virological failure and drug resistance during first and second-line antiretroviral therapy in a 10-year cohort in Senegal: results from the ANRS 1215 cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(4):381-7.
- Decker S, Rempis E, Schnack A, Braun V, Rubaihayo J, Busingye P et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: Postpartum adherence to Option B+ until 18 months in Western Uganda. *PLoS One* 2017;12(6):e0179448.
- De Truchis P, Assoumou L, Landman R, Mathez D, Le Dû D, Bellet J et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(3):738-747.
- Diouara AA, Ndiaye HD, Guindo I, Bangoura N, Cissé M, Edmond T et al. Antiretroviral treatment outcome in HIV-1-infected patients routinely followed up in capital cities and remote areas of Senegal, Mali and Guinea-Conakry. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19315.
- Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 2092–98.
- Dorward J, Drain PK, Garrett N. Point-of-care viral load testing and differentiated HIV care. *Lancet HIV* 2018;5(1):e8-e9.
- Drain PK, Dorward J, Violette L, Quame-Amaglo J, Thomas K, Samsunder N et al. Point-of-care viral load testing improves HIV viral suppression and retention in care. *CROI 2019. Abstract 53LB.*

- Duncan GJ, Daly MC, McDonough P, Williams DR. Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *Am J Public Health* 2002;92(7):1151-7.
- Earnshaw VA, Smith LR, Chaudoir SR, Amico KR, Copenhaver MM. HIV stigma mechanisms and well-being among PLWH: a test of the HIV stigma framework. *AIDS Behav* 2013;17(5):1785-95.
- Earnshaw VA, Bogart LM, Laurenceau JP, Chan BT, Maughan-Brown BG, Dietrich JJ et al. Internalized HIV stigma, ART initiation and HIV-1 RNA suppression in South Africa: exploring avoidant coping as a longitudinal mediator. *J Int AIDS Soc* 2018;21(10):e25198.
- Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al, ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9327):119-29.
- Egger M, Spycher BD, Sidle J, Weigel R, Geng EH, Fox MP et al. Correcting mortality for loss to follow-up: a nomogram applied to antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2011;8(1):e1000390.
- Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Trop Med Int Health* 2010; 15:34-42.
- Elul B, Lamb MR, Lahuerta M, Abacassamo F, Ahoua L, Kujawski SA et al. A combination intervention strategy to improve linkage to and retention in HIV care following diagnosis in Mozambique: A cluster-randomized study. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002433.
- Estill J, Marsh K, Autenrieth C, Ford N. How to achieve the global 90-90-90 target by 2020 in sub-Saharan Africa? A mathematical modelling study. *Trop Med Int Health* 2018;23(11):1223-1230.
- Evangelini M, Newell ML, Richter L, McGrath N. The association between self-reported stigma and loss-to-follow up in treatment eligible HIV positive adults in rural Kwazulu-Natal, South Africa. *PLoS One* 2014;9(2):e88235.

- Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, Antinori A et al; ATLAS-M Study Group. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(7):1955-1964.
- Farahani M, Vable A, Lebelonyane R, Seipone K, Anderson M, Avalos A et al. Outcomes of the Botswana national HIV/AIDS treatment programme from 2002 to 2010: a longitudinal analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e44–50.
- Fatti G, Mothibi E, Shaikh N, Grimwood A. Improved long-term antiretroviral treatment outcomes amongst patients receiving community-based adherence support in South Africa. *AIDS Care* 2016;28(11):1365–72.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94: 496-509.
- Ford N, Mills EJ, Egger M. Editorial commentary: immunodeficiency at start of antiretroviral therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis* 2015;60(7):1128-30.
- Ford N, Meintjes G, Calmy A, Bygrave H, Migone C, Vitoria M et al; Guideline Development Group for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. Managing Advanced HIV Disease in a Public Health Approach. *Clin Infect Dis* 2018;66(suppl_2):S106-SS110.
- Forster M, Bailey C, Brinkhof MW, Graber C, Boulle A, Spohr M et al. Electronic medical record systems, data quality and loss to follow-up: survey of antiretroviral therapy programmes in resource-limited settings. *Bull World Health Organ* 2008;86(12):939-47.
- Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T et al; IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016;375(18):1726-1737.

- Fox MP (a), Brennan A, Maskew M, MacPhail P, Sanne I. Using vital registration data to update mortality among patients lost to follow-up from ART programmes: evidence from the Themba Lethu Clinic, South Africa. *Trop Med Int Health* 2010; 15(4):405-413.
- Fox MP (b), Rosen S. Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007-2009: systematic review. *Trop Med Int Health* 2010; 15:1–15.
- Fox MP, Cutsem GV, Giddy J, Maskew M, Keiser O, Prozesky H et al; leDEA-SA collaboration. Rates and predictors of failure of first-line antiretroviral therapy and switch to second-line ART in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(4):428-37.
- Fox MP, Rosen S. Retention of Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(1):98-108.
- Fox MP, Rosen S. A new cascade of HIV care for the era of "treat all". *PLoS Med* 2017;14(4):e1002268.
- Fox MP, Bor J, Brennan AT, MacLeod WB, Maskew M, Stevens WS et al. Correction: Estimating retention in HIV care accounting for patient transfers: A national laboratory cohort study in South Africa. *PLoS Med* 2018;15(8):e1002643.
- Fox MP, Pascoe S, Huber AN, Murphy J, Phokojoe M, Gorgens M et al. Adherence clubs and decentralized medication delivery to support patient retention and sustained viral suppression in care: Results from a cluster-randomized evaluation of differentiated ART delivery models in South Africa. *PLoS Med* 2019;16(7):e1002874.
- García-Calleja JM, Marum LH, Cárcamo CP, Kaetano L, Muttunga J, Way A. Lessons learned in the conduct, validation, and interpretation of national population based HIV surveys. *AIDS* 2005;19 Suppl 2:S9-S17.
- García-Calleja JM, Gouws E, Ghys PD. National population based HIV prevalence surveys in sub-Saharan Africa: results and implications for HIV and AIDS estimates. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 3:iii64-70.

- Garrett NJ, Drain PK, Werner L, Samsunder N, Abdool Karim SS. Diagnostic Accuracy of the Point-of-Care Xpert HIV-1 Viral Load Assay in a South African HIV Clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(2):e45-8.
- Geng EH, Glidden DV, Emenyonu N, Musinguzi N, Bwana MB, Neilands TB et al. Tracking a sample of patients lost to follow-up has a major impact on understanding determinants of survival in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Africa. *Trop Med Int Health* 2010;15 Suppl 1:63-9.
- Geng EH, Odeny TA, Lyamuya RE, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. Estimation of mortality among HIV-infected people on antiretroviral treatment in East Africa: a sampling-based approach in an observational, multisite, cohort study. *Lancet HIV* 2015;2(3):e107-16.
- Geng EH, Odeny TA, Lyamuya RE, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, Bwana M et al. Retention in Care and Patient-Reported Reasons for Undocumented Transfer or Stopping Care Among HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy in Eastern Africa: Application of a Sampling-Based Approach. *Clin Infect Dis* 2016; 62(7):935-944.
- Gichangi A, Wambua J, Mutwiwa S, Njogu R, Bazant E, Wamicwe J et al. Impact of HIV Self-Test Distribution to Male Partners of ANC Clients: Results of a Randomized Controlled Trial in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79(4):467-473.
- Gill MM, Umutoni A, Hoffman HJ, Ndatimana D, Ndayisaba GF, Kibitenga S et al. Understanding Antiretroviral Treatment Adherence Among HIV-Positive Women at Four Postpartum Time Intervals: Qualitative Results from the Kabeho Study in Rwanda. *AIDS Patient Care STDS* 2017;31(4):153-166.
- Gosset A, Protopopescu C, Larmarange J, Orne-Gliemann J, McGrath N, Pillay D et al. Retention in Care Trajectories of HIV-Positive Individuals Participating in a Universal Test-and-Treat Program in Rural South Africa (ANRS 12249 TasP Trial). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;80(4):375-385.

- Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci* 2007;8(3):206-13.
- 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;363(27):2587-99.
- Grimes RM, Hallmark CJ, Watkins KL, Agarwal S, McNeese ML. Re-engagement in HIV Care: A Clinical and Public Health Priority. *J AIDS Clin Res* 2016;7(2).
- Grimsrud A, Cornell M, Egger M, Boulle A, Myer L. Impact of definitions of loss to follow-up (LTFU) in antiretroviral therapy program evaluation: variation in the definition can have an appreciable impact on estimated proportions of LTFU. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:1006-1013.
- Grimsrud A (a), Balkan S, Casas EC, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67:e55–e66.
- Grimsrud A (b), Patten G, Sharp J, Myer L, Wilkinson L, Bekker LG. Extending dispensing intervals for stable patients on ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(2):e58-60.
- Grimsrud A, Cornell M, Schomaker M, Fox MP, Orrell C, Prozesky H et al; International epidemiological Database to Evaluate AIDS (IeDEA) Southern Africa Collaboration. CD4 count at antiretroviral therapy initiation and the risk of loss to follow-up: results from a multicentre cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70: 549–555.
- Grimsrud A, Lesosky M, Kalombo C, Bekker LG, Myer L. Implementation and Operational Research: Community-Based Adherence Clubs for the Management of Stable Antiretroviral Therapy Patients in Cape Town, South Africa: A Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(1):e16-23.
- Grimsrud A, Barnabas RV, Ehrenkranz P, Ford N. Evidence for scale up: the differentiated care research agenda. *J Int AIDS Soc* 2017;20(Suppl 4):22024.

- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14(4):281-90.
- Gugsa S, Potter K, Tweya H, Phiri S, Sande O, Sikwese P et al. Exploring factors associated with ART adherence and retention in care under Option B+ strategy in Malawi: A qualitative study. *PLoS One* 2017;12(6):e0179838.
- Guihot A, Tubiana R, Breton G, Marcelin AG, Samri A, Assoumou L, Goncalves E et al. Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24(4):614-7.
- Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(12):e28691.
- 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):346-355.
- Haas AD, Keiser O, Balestre E, Brown S, Bissagnene E, Chimbetete C et al. Monitoring and switching of first-line antiretroviral therapy in adult treatment cohorts in sub-Saharan Africa: collaborative analysis. *Lancet HIV* 2015;2(7):e271-8.
- Haas AD, Tenthani L, Msukwa MT, Tal K, Jahn A, Gadabu OJ et al. Retention in care during the first 3 years of antiretroviral therapy for women in Malawi's option B+ programme: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016;3(4):e175-82.
- Haberer JE, Kiwanuka J, Nansera D, Muzoora C, Hunt PW, So J et al. Realtime adherence monitoring of antiretroviral therapy among HIV-infected adults and children in rural Uganda. *AIDS* 2013;27(13):2166-8.

- Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C et al; REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med* 2017;377(3):233-245.
- Haut Conseil National de Lutte contre le VIH/SIDA (HCNLS). Rapport National UNGASS 2008 ; Période : Janvier 2006 - Décembre 2007.
- Haskew J, Rø G, Turner K, Kimanga D, Sirengo M, Sharif S. Implementation of a Cloud-Based Electronic Medical Record to Reduce Gaps in the HIV Treatment Continuum in Rural Kenya. *PLoS One* 2015;10(8):e0135361.
- Hayes R, Floyd S, Schaap A, Shanaube K, Bock P, Sabapathy K et al. A universal testing and treatment intervention to improve HIV control: One-year results from intervention communities in Zambia in the HPTN 071 (PopART) cluster-randomised trial. *PLoS Med* 2017;14(5):e1002292.
- Henry E, Bernier A, Lazar F, Matamba G, Loukid M, Bonifaz C et al, Partages study group. "Was it a mistake to tell others that you are infected with HIV?": factors associated with regret following HIV disclosure among people living with HIV in five countries (Mali, Morocco, Democratic Republic of the Congo, Ecuador and Romania). Results from a community-based research. *AIDS Behav* 2015;19(2):311-21.
- Hickey MD, Omollo D, Salmen CR, Mattah B, Blat C, Ouma GB et al. Movement between facilities for HIV care among a mobile population in Kenya: transfer, loss to follow-up, and reengagement. *AIDS Care* 2016;28(11):1386-93.
- Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(5):1169-78.
- Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *Int J Epidemiol* 2019. pii: dyz032.

- Hurley EA, Harvey SA, Winch PJ, Keita M, Roter DL, Doumbia S et al. The role of patient-provider communication in engagement and re-engagement in HIV treatment in Bamako, Mali: a qualitative study. *J Health Commun* 2018; 23:129-143.
- Ibiloye O, Decroo T, Eyona N, Eze P, Agada P. Characteristics and early clinical outcomes of key populations attending comprehensive community-based HIV care: Experiences from Nasarawa State, Nigeria. *PLoS One* 2018;13(12):e0209477.
- IeDEA and ART Cohort Collaborations, Avila D, Althoff KN, Mugglin C, Wools-Kaloustian K, Koller M, Dabis F et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 ;65(1):e8-16.
- Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S et al; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):287-97.
- Insight START study group, Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795-807.
- Institut National de la Statistique (INSTAT). Enquête Démographique et de Santé au Mali (EDSM V) 2001.
- Institut National de la Statistique (INSTAT). Enquête Démographique et de Santé au Mali (EDSM V) 2006.
- Institut National de la Statistique (INSTAT). Enquête Démographique et de Santé au Mali (EDSM V), 2012-2013. INSTAT 2013.
- Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, Balestre E, Thiebaut R, Tanser F et al. Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial. *Lancet* 2018; 5(3):e116-e125.

- Jamil MS, Prestage G, Fairley CK, Grulich AE, Smith KS, Chen M et al. Effect of availability of HIV self-testing on HIV testing frequency in gay and bisexual men at high risk of infection (FORTH): a waiting-list randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2017;4(6):e241-e250.
- Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C et al; LAMIDOL Study Group. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother* 2019;74(3):739-745.
- Julie CASTRO, « Une histoire nationale de la gouvernance globale : la lutte contre le sida au Mali », *Face à face* [En ligne], 12 | 2013. URL : <http://journals.openedition.org/faceaface/788>.
- Kalichman SC, Simbayi LC, Cloete A, Mthembu PP, Mkhonta RN, Ginindza T. Measuring AIDS stigmas in people living with HIV/AIDS: the Internalized AIDS-Related Stigma Scale. *AIDS Care* 2009;21(1):87-93.
- Kaplan SR, Oosthuizen C, Stinson K, Little F, Euvrard J, Schomaker M et al. Contemporary disengagement from antiretroviral therapy in Khayelitsha, South Africa: A cohort study. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002407.
- Karatzas N, Peter T, Dave S, Fogarty C, Belinsky N, Pant Pai N. Are policy initiatives aligned to meet UNAIDS 90-90-90 targets impacting HIV testing and linkages to care? Evidence from a systematic review. *PLoS One* 2019;14(6):e0216936.
- Katz IT, Ryu AE, Onuegbu AG, Psaros C, Weiser SD, Bangsberg DR et al. Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and meta-synthesis. *J Int AIDS Soc* 2013;16(3 Suppl 2):18640.
- Katz IT, Kaplan R, Fitzmaurice G, Leone D, Bangsberg DR et al. Treatment guidelines and early loss from care for people living with HIV in Cape Town, South Africa: A retrospective cohort study. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002434.
- Katz DA, Golden MR, Hughes JP, Farquhar C, Stekler JD. HIV Self-Testing Increases HIV Testing Frequency in High-Risk Men Who Have Sex With Men: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78(5):505-512.

- Keane J, Pharr JR, Buttner MP, Ezeanolue EE. Interventions to Reduce Loss to Follow-up During All Stages of the HIV Care Continuum in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *AIDS Behav* 2017;21(6):1745-1754.
- Keita A, Sereme Y, Pillet S, Coulibaly S, Diallo F, Pozzetto B et al. Impact of HIV-1 primary drug resistance on the efficacy of a first-line antiretroviral regimen in the blood of newly diagnosed individuals in Bamako, Mali. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(1):165-171.
- Kenward MG, Carpenter J. Multiple imputation: current perspectives. *Stat Methods Med Res* 2007;16(3):199-218.
- Kim MH, Mazenga AC, Yu X, Ahmed S, Paul ME, Kazembe PN et al. High self-reported non-adherence to antiretroviral therapy amongst adolescents living with HIV in Malawi: barriers and associated factors. *J Int AIDS Soc* 2017;20(1):21437.
- Klein JP, Andersen PK. Regression modeling of competing risks data based on pseudovalues of the cumulative incidence function. *Biometrics* 2005; 61:223–229.
- Knettel BA, Cichowitz C, Ngocho JS, Knippler ET, Chumba LN, Mmbaga BT et al. Retention in HIV Care During Pregnancy and the Postpartum Period in the Option B+ Era: Systematic Review and Meta-Analysis of Studies in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77(5):427-438.
- Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc* 2012; 15:17383.
- Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD009987.
- Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar E. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD007331.
- Kwarisiima D, Kanya MR, Owaraganise A, Mwangwa F, Byonanebye DM, Ayieko J, et al. High rates of viral suppression in adults and children with high CD4+ counts using a streamlined ART

- delivery model in the SEARCH trial in rural Uganda and Kenya. *J Int AIDS Soc* 2017; 20 (Suppl 4):21673.
- Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One* 2012;7(5):e37125.
- Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Amat K, Bellet J et al; ANRS 170 QUATUOR study group. 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. IAS 2019. Abstract WEAB0406LB.
- Lankowski AJ, Siedner MJ, Bangsberg DR, Tsai AC. Impact of geographic and transportation-related barriers on HIV outcomes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav* 2014;18(7):1199-223.
- Larsen A, Magasana V, Dinh TH, Ngandu N, Lombard C, Cheyip M et al. Longitudinal adherence to maternal antiretroviral therapy and infant Nevirapine prophylaxis from 6 weeks to 18 months postpartum amongst a cohort of mothers and infants in South Africa. *BMC Infect Dis* 2019;19(Suppl 1):789.
- Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol* 2013;66(6):648-53.
- Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JB, Boyer S et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11(11):825-33.
- Layer EH, Kennedy CE, Beckham SW, Mbwambo JK, Likindikoki S, Davis WW et al. Multi-level factors affecting entry into and engagement in the HIV continuum of care in Iringa, Tanzania. *PLoS One* 2014;9(8):e104961.

- Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One* 2014;9(5):e97482.
- Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Wiley series in Probability and Statistics. 2nd ed. New York: Wiley, 2002.
- Luque-Fernandez MA, Van Cutsem G, Goemaere E, Hilderbrand K, Schomaker M, Mantangana N et al. Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS One* 2013;8(2):e56088.
- Lyons CE, Ketende S, Diouf D, Drame FM, Liestman B, Coly K et al. Potential Impact of Integrated Stigma Mitigation Interventions in Improving HIV/AIDS Service Delivery and Uptake for Key Populations in Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74 Suppl 1:S52-S59.
- MacCarthy S, Saya U, Samba C, Birungi J, Okoboi S, Linnemayr S. "How am I going to live?": exploring barriers to ART adherence among adolescents and young adults living with HIV in Uganda. *BMC Public Health* 2018;18(1):1158.
- Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M et al, European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med* 2008;358(23):2468-81.
- Mackenbach JP, Valverde JR, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Deboosere P et al. Determinants of Inequalities in Life Expectancy: An International Comparative Study of Eight Risk Factors. *Lancet Public Health* 2019;4(10):e529-e537.
- Maluccio JA, Wu F, Rokon RB, Rawat R, Kadiyala S. Assessing the impact of food assistance on stigma among people living with HIV in Uganda using the HIV/AIDS Stigma Instrument-PLWA (HASI-P). *AIDS Behav.* 2017;21(3):766-82.
- Maman S, Groves AK, Reyes HLM, Moodley D. Diagnosis and Disclosure of HIV Status: Implications for Women's Risk of Physical Partner Violence in the Postpartum Period. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(5):546-51.

- Marty L, Cazein F, Panjo H, Pillonel J, Costagliola D, Supervie V; HERMETIC Study Group. Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;21(3):e25100.
- Masters SH, Agot K, Obonyo B, Napierala Mavedzenge S, Maman S, Thirumurthy H. Promoting Partner Testing and Couples Testing through Secondary Distribution of HIV Self-Tests: A Randomized Clinical Trial. *PLoS Med* 2016;13(11):e1002166.
- Mateo-Urdiales A, Johnson S, Smith R, Nachega JB, Eshun-Wilson I. Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6(6):CD012962.
- Mberi MN, Kuonza LR, Dube NM, Nattey C, Manda S, Summers R. Determinants of loss to follow-up in patients on antiretroviral treatment, South Africa, 2004-2012: a cohort study. *BMC Health Serv Res* 2015; 15:259.
- Mbuagbaw L, van der Kop ML, Lester RT, Thirumurthy H, Pop-Eleches C, Ye C et al. Mobile phone text messages for improving adherence to antiretroviral therapy (ART): an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2013;3(12):e003950.
- McMahon JH, Elliott JH, Hong SY, Bertagnolio S, Jordan MR. Effects of physical tracing on estimates of loss to follow-up, mortality and retention in low- and middle-income country antiretroviral therapy programs: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(2):e56047.
- McNairy ML, Lamb MR, Gachuhi AB, Nuwagaba-Biribonwoha H, Burke S, Mazibuko S et al. Effectiveness of a combination strategy for linkage and retention in adult HIV care in Swaziland: The Link4Health cluster randomized trial. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002420.
- Megerso A, Garoma S, Eticha T, Workineh T, Daba S, Tarekegn M et al. Predictors of loss to follow-up in antiretroviral treatment for adult patients in the Oromia region, Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)* 2016;8:83-92.
- Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V et al; REMSTART trial team. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in

- people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9983):2173-82.
- Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord. Mortality in migrants living with HIV in western Europe (1997-2013): a collaborative cohort study. *Lancet HIV* 2015 Dec;2(12):e540-9.
- Miller LG, Hays RD. Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read* 2000;10(3):177-85.
- Mills EJ, Lester R, Thorlund K, Lorenzi M, Muldoon K, Kanters S et al. Interventions to promote adherence to antiretroviral therapy in Africa: a network meta-analysis. *Lancet HIV* 2014;1(3):e104-11.
- Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; 376: 532–39.
- Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013; 64: 197-203.
- Morlat P. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d’experts. Rapport 2018. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>, consulté le 23 Mai 2019.
- Moyo S, Mohammed T, Wirth KE, Prague M, Bennett K, Holme MP et al. Point-of-Care Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load Test in Rural African Communities Is Feasible and Reliable. *J Clin Microbiol* 2016;54(12):3050-3055.
- Mugavero MJ, Davila JA, Nevin CR, Giordano TP. From access to engagement: measuring retention in outpatient HIV clinical care. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24(10):607-13.
- Mugavero MJ, Westfall AO, Zinski A, Davila J, Drainoni ML, Gardner LI et al; Retention in Care (RIC) Study Group. Measuring retention in HIV care: the elusive gold standard. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(5):574-80.

- Mugavero MJ, Amico KR, Westfall AO, Crane HM, Zinski A, Willig JH et al. Early retention in HIV care and viral load suppression: implications for a test and treat approach to HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59(1):86-93.
- Mugavero MJ, Westfall AO, Cole SR, Geng EH, Crane HM, Kitahata MM et al. Beyond core indicators of retention in HIV care: missed clinic visits are independently associated with all-cause mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(10):1471-9.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251–261.
- Muñoz M, Bayona J, Sanchez E, Arevalo J, Sebastian JL, Arteaga F et al. Matching social support to individual needs: a community-based intervention to improve HIV treatment adherence in a resource-poor setting. *AIDS Behav* 2011;15(7):1454-64.
- Mutevedzi PC, Lessells RJ, Newell ML. Disengagement from care in a decentralised primary health care antiretroviral treatment programme: cohort study in rural South Africa. *Trop Med Int Health* 2013;18(8):934-41.
- Nabaggala MS, Parkes-Ratanshi R, Kasirye R, Kiragga A, Castlenuovo B, Ochaka I et al. Re-engagement in HIV care following a missed visit in rural Uganda. *BMC Res Notes* 2018; 11(1):762.
- Nadkarni S, Genberg B, Galárraga O. Microfinance Interventions and HIV Treatment Outcomes: A Synthesizing Conceptual Framework and Systematic Review. *AIDS Behav* 2019;23(9):2238-2252.
- Ndawinz JD, Chaix B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Okouda B, Abanda A et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(6):1388-99.

- Nglazi MD, Lawn SD, Kaplan R, Kranzer K, Orrell C, Wood R et al. Changes in programmatic outcomes during 7 years of scale-up at a community-based antiretroviral treatment service in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:e1–e8.
- Nglazi MD, Kaplan R, Orrell C, Myer L, Wood R, Bekker LG et al. Increasing transfers-out from an antiretroviral treatment service in South Africa: patient characteristics and rates of virological non-suppression. *PLoS One* 2013;8(3):e57907.
- Nyamhanga TM, Muhondwa EP, Shayo R. Masculine attitudes of superiority deter men from accessing antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *Glob Health Action* 2013;6:21812.
- O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μL : secondary outcome results from a randomized controlled trial. *Lancet HIV* 2017; 4: e105–12.
- Ojikutu BO, Pathak S, Srithanaviboonchai K, Limbada M, Friedman R, Li S et al. Community Cultural Norms, Stigma and Disclosure to Sexual Partners among Women Living with HIV in Thailand, Brazil and Zambia (HPTN 063). *PLoS One* 2016;11(5):e0153600.
- Okello FO, Stuer F, Kidane A, Wube M. Saving the sick and improving the socio-economic conditions of people living with HIV in Ethiopia through traditional burial groups. *Health Policy Plan* 2013;28(5):549-57.
- Oluoch T, Santas X, Kwaro D, Were M, Biondich P, Bailey C et al. The effect of electronic medical record-based clinical decision support on HIV care in resource-constrained settings: a systematic review. *Int J Med Inform* 2012;81(10):e83-92.
- Osler M, Hilderbrand K, Goemaere E, Ford N, Smith M, Meintjes G et al. The Continuing Burden of Advanced HIV Disease Over 10 Years of Increasing Antiretroviral Therapy Coverage in South Africa. *Clin Infect Dis* 2018;66(suppl_2):S118-S125.

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–60.
- Pandit JA, Sirotin N, Tittle R, Onjolo E, Bukusi EA, Cohen CR. Shamba Maisha: a pilot study assessing impacts of a micro-irrigation intervention on the health and economic wellbeing of HIV patients. *BMC Public Health* 2010;10:245.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
- Penn AW, Azman H, Horvath H, Taylor KD, Hickey MD, Rajan J et al. Supportive interventions to improve retention on ART in people with HIV in low- and middle-income countries: A systematic review. *PLoS One* 2018; 13(12):e0208814.
- Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med* 1993;12(8):737-51.
- Perriat D, Balzer L, Hayes R, Lockman S, Walsh F, Ayles H et al. Comparative assessment of five trials of universal HIV testing and treatment in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc* 2018;21(1).
- Protopopescu C, Raffi F, Spire B, Hardel L, Michelet C, Cheneau C et al; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Twelve-year mortality in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. The ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *Antivir Ther* 2015;20(7):763-72.
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multistate models. *Statist Med* 2007; 26:2389–2430.
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921–29.

- Rachlis B, Ochieng D, Geng E, Rotich E, Ochieng V, Maritim B et al. Implementation and operational research: evaluating outcomes of patients lost to follow-up in a large comprehensive care treatment program in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68(4):e46-55.
- Raghunathan TE. What do we do with missing data? Some options for analysis of incomplete data. *Annu Rev Public Health* 2004; 25:99-117.
- Raguin G on behalf of the French ESTHER network. The ESTHER hospital partnership initiative: a powerful levy for building capacities to combat the HIV pandemic in low-resource countries. *Globalization and Health* 2016; 12:12.
- Ramadhani HO, Thielman NM, Landman KZ, Ndosu EM, Gao F, Kirchherr JL et al. Predictors of Incomplete Adherence, Virologic Failure, and Antiviral Drug Resistance among HIV-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1492–1498.
- Ridgeway K, Dulli LS, Murray KR, Silverstein H, Dal Santo L, Olsen P et al. Interventions to improve antiretroviral therapy adherence among adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *PLoS One* 2018;13(1):e0189770.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J et al; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316(2):171-81.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O et al; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393(10189):2428-2438.
- Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2007; 4:e298.
- Royston P. Multiple imputation of missing values. *Stata J* 2004;4(3):227-41.

- Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *Am Stat Assoc* 1996;91(434):473-89.
- Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: Wiley, 1987.
- Rueda S, Mitra S, Chen S, Gogolishvili D, Globerman J, Chambers L et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses. *BMJ Open* 2016; 6: e011453.
- Russell S, Zalwango F, Namukwaya S, Katongole J, Muhumuza R, Nalugya R et al. Antiretroviral therapy and changing patterns of HIV stigmatisation in Entebbe, Uganda. *Sociol Health Illn* 2016;38(1):58-72.
- Rutherford GW, Anglemeyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS* 2014;28(Suppl. 2):S161–9.
- Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J of Infect Dis* 2011;203(6):780-90.
- Schafer JL, Graham JW. Missing data: our view of the state of the art. *Psychol Methods* 2002;7(2):147-77.
- Schwartz SR, Kavanagh MM, Sugarman J, Solomon SS, Njindam IM, Rebe K et al. HIV viral load monitoring among key populations in low and middle-income countries: challenges and opportunities. *J Int AIDS Soc* 2017;20 Suppl 7.
- Secrétariat permanent du PRODESS, cellule de planification et de statistique secteur santé, développement social et promotion de la famille. **Programme de développement socio-sanitaire (PRODESS III) 2014-2018.**
<http://www.sante.gov.ml/docs/PRODESS%20III%20Version%20finale.pdf>
- Selph SS, Bougatsos C, Dana T, Grusing S, Chou R. Screening for HIV Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;321(23):2349-2360.

Shannon K, Crago AL, Baral SD, Bekker LG, Kerrigan D, Decker MR et al. The global response and unmet actions for HIV and sex workers. *Lancet* 2018;392(10148):698-710.

Shaw S, Amico KR. Antiretroviral Therapy Adherence Enhancing Interventions for Adolescents and Young Adults 13-24 Years of Age: A Review of the Evidence Base. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(4):387-99.

Shepherd BE, Blevins M, Vaz LM, Moon TD, Kipp AM, José E et al. Impact of definitions of loss to follow-up on estimates of retention, disease progression, and mortality: application to an HIV program in Mozambique. *Am J Epidemiol* 2013; 178:819-828.

Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2016;13(11):e1002183.

Siedner MJ, Lankowski A, Tsai AC, Muzoora C, Martin JN, Hunt PW et al. GPS-measured distance to clinic, but not self-reported transportation factors, are associated with missed HIV clinic visits in rural Uganda. *AIDS* 2013;27(9):1503-8.

Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002-2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60(7):1120-7.

Sigaloff KC, de Wit TF. ART in sub-Saharan Africa: the value of viral load monitoring. *Lancet HIV* 2015;2(7):e261-2.

Siika A, McCabe L, Bwakura-Dangarembizi M, Kityo C, Mallewa J, Berkley J et al; REALITY Trial Team. Late Presentation With HIV in Africa: Phenotypes, Risk, and Risk Stratification in the REALITY Trial. *Clin Infect Dis* 2018;66(suppl_2):S140-S146.

Sikazwe I, Eshun-Wilson I, Sikombe K, Czaicki N, Somwe P, Mody A et al. Retention and viral suppression in a cohort of HIV patients on antiretroviral therapy in Zambia: Regionally representative estimates using a multistage-sampling-based approach. *PLoS Med* 2019;16(5):e1002811.

- Sileo KM, Fielding-Miller R, Dworkin SL, Fleming PJ. A scoping review on the role of masculine norms in men's engagement in the HIV care continuum in sub-Saharan Africa. *AIDS Care* 2019;1-12.
- Siril HN, Kaaya SF, Smith Fawzi MK, Mtisi E, Somba M, Kilewo J et al. CLINICAL outcomes and loss to follow-up among people living with HIV participating in the NAMWEZA intervention in Dar es Salaam, Tanzania: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther* 2017;14(1):18.
- Siu GE, Seeley J, Wight D. Dividuality, masculine respectability and reputation: how masculinity affects men's uptake of HIV treatment in rural eastern Uganda. *Soc Sci Med* 2013;89:45-52.
- Siu GE, Wight D, Seeley J. 'Dented' and 'resuscitated' masculinities: the impact of HIV diagnosis and/or enrolment on antiretroviral treatment on masculine identities in rural eastern Uganda. *SAHARA J* 2014;11:211-21.
- Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, Hall HI, Rose CE, Viall AH et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015; 175:588-596.
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009; 338:b2393.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008;197(8):1145-55.
- Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014;28(12):1797-804.
- Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2018;66(11):1794-1797.

- Tassié JM, Baijal P, Vitoria MA, Alisalad A, Crowley SP, Souteyrand Y. Trends in retention on antiretroviral therapy in national programs in low-income and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(4):437-41.
- Teasdale CA, Yuengling K, Preko P, Syowai M, Ndagije F, Rabkin M et al. Persons living with HIV with advanced HIV disease: need for novel care models. *J Int AIDS Soc* 2018;21(12):e25210.
- TEMPRANO Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373(9):808-22.
- The Global Fund (To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria), Fonds Mondial. Rapport d'enquête. Subventions du Fonds Mondial au Mali. Irrégularités dans le cadre de la mise en œuvre du Round 4 de la Subvention. https://www.theglobalfund.org/media/2790/oig_gf-oig-14-015_report_fr.pdf?u=637001819040000000, Consulté le 26 Août 2019.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *JAMA* 2012; 308:387–402.
- Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med* 2012; 156:817-833.
- Tierney WM, Rotich JK, Hannan TJ, Siika AM, Biondich PG, Mamlin BW et al. The AMPATH medical record system: creating, implementing, and sustaining an electronic medical record system to support HIV/AIDS care in western Kenya. *Stud Health Technol Inform* 2007;129(Pt 1):372-6.
- 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;22(7):873-82.

- Tsai AC, Siedner MJ. The Missing Men: HIV Treatment Scale-Up and Life Expectancy in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2015;12(11):e1001906.
- Tsai AC, Abigail Hatcher BM, Elizabeth Bukusi BA, Weke E, Lee Lemus Hufstedler B, Shari Dworkin BL, et al. A livelihood intervention to reduce the stigma of HIV in rural Kenya: longitudinal qualitative study. *AIDS Behav* 2017;21:248–60.
- Tuboi SH, Schechter M, McGowan CC, Cesar C, Krolewiecki A, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:615–623.
- Turan B, Smith W, Cohen MH, Wilson TE, Adimora AA, Merenstein D et al. Mechanisms for the Negative Effects of Internalized HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence in Women: The Mediating Roles of Social Isolation and Depression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(2):198-205.
- UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), ONUSIDA. 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS 2014. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf, consulté le 14 Mai 2019.
- UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), ONUSIDA. Accélérer la riposte. Mettre fin à l'épidémie de SIDA d'ici 2030. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_fr.pdf, consulté le 14 Mai 2019.
- UNAIDS (a) (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2018. ONUSIDA 2019.
- UNAIDS (b) (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), ONUSIDA. www.aidsinfo.unaids.org, consulté le 01 Mars 2020.
- UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), ONUSIDA. Global AIDS update 2019 - Communities at the centre.

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-global-AIDS-update_en.pdf, consulté le 21 Avril 2020.

- Unge C, Södergård B, Ekström AM, Carter J, Waweru M, Ilako F et al. Challenges for scaling up ART in a resource-limited setting: a retrospective study in Kibera, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50(4):397-402.
- Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K, Rubin DB. Fully conditional specification in multivariate imputation. *J Stat Comput Simul* 2006; 76:1049-64.
- Van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007;16(3):219-42.
- van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Software* 2011;45: 1–67.
- van Buuren S: Fully Conditional Specification, chap. 13, p. 267–294. Chapman & Hall/CRC Handbooks of Modern Statistical Methods. CRC Press, New York, 2014. (page 3)
- Van Cutsem G, Ford N, Hildebrand K, Goemaere E, Mathee S, Abrahams M et al. Correcting for mortality among patients lost to follow up on antiretroviral therapy in South Africa: a cohort analysis. *PLoS One* 2011;6(2):e14684.
- Van Walraven C, Hawken S. Competing risk bias in Kaplan-Meier risk estimates can be corrected. *J Clin Epidemiol* 2016; 70: 101-5.
- Varga CA. The forgotten fifty per cent: a review of sexual and reproductive health research and programs focused on boys and young men in sub-Saharan Africa. *Afr J Reprod Health* 2001;5(3):175-95.
- Verguet S, Lim SS, Murray CJ, Gakidou E, Salomon JA. Incorporating loss to follow-up in estimates of survival among HIV-infected individuals in sub-Saharan Africa enrolled in antiretroviral therapy programs. *J Infect Dis* 2013; 207:72-79.
- Walker N, Stanecki KA, Brown T, Stover J, Lazzari S, Garcia-Calleja JM et al. Methods and procedures for estimating HIV/AIDS and its impact: the UNAIDS/WHO estimates for the end of 2001. *AIDS* 2003;17(15):2215-25.

- Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:49-64.
- Wandeler G, Keiser O, Pfeiffer K, Pestilli S, Fritz C, Labhardt ND et al. Outcomes of antiretroviral treatment programs in rural Southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(2):e9-16.
- Wang L, Min JE, Zang X, Sereda P, Harrigan RP, Montaner JSG et al. Characterizing Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Therapy Interruption and Resulting Disease Progression Using Population-Level Data in British Columbia, 1996-2015. *Clin Infect Dis* 2017;65(9):1496-1503.
- White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30(4):377-99.
- WHO (World Health Organization), OMS. Scaling up antiretroviral therapy in resources-limited settings executive summary World Health Organization. WHO 2002. https://www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf, consulté le 12 Février 2019.
- WHO (World Health Organization), OMS. Antiretroviral Therapy for Adults and Adolescents: Recommendations for a public health approach. WHO 2006. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf?ua=1>, consulté le 12 Février 2019.
- WHO (World Health Organization), OMS. Monitoring services, patients and programmes. In: Operations Manual for Delivery of HIV Prevention, Care and Treatment at Primary Health Centres in High-Prevalence, Resource-constrained Settings. Edition 1 for field testing and country adaptation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008:120.
- WHO (World Health Organization), OMS. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. WHO 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1, consulté le 12 Février 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. Global Update on HIV Treatment 2013: Results, Impact and Opportunities. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

WHO (World Health Organization), OMS. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. WHO 2013.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85321/9789241505727_eng.pdf?sequence=1, consulté le 12 Février 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on preexposure prophylaxis for HIV guidelines. WHO 2015.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf?sequence=1, consulté le 12 Février 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Second edition. WHO 2016.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1, consulté le 12 Février 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH, 2016-2021. OMS 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250576/WHO-HIV-2016.05-fre.pdf?sequence=1>, consulté le 12 Février 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. HIV drug resistance report 2017. WHO 2017.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255896/9789241512831-eng.pdf?sequence=1>, consulté le 07 Juin 2019.

WHO (World Health Organization), OMS. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. WHO 2018.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-ng.pdf?ua=1>, consulté le 12 Février 2019.

- WHO (World Health Organization), OMS. WHO HIV update 2018. Global epidemic, progress in scale up and policy uptake. WHO 2018. <https://www.who.int/hiv/data/en/>, consulté le 22 Mars 2019.
- Wilkinson LS, Skordis-Worrall J, Ajose O, Ford N. Self-transfer and mortality amongst adults lost to follow-up in ART programmes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2015;20(3):365-79.
- Wools-Kaloustian K, Kimaiyo S, Diero L, Siika A, Sidle J, et al. Viability and effectiveness of large-scale HIV treatment initiatives in sub-Saharan Africa: experience from western Kenya. *AIDS* 2006; 20: 41–48.
- Wools-Kaloustian K, Kimaiyo S, Musick B, Sidle J, Siika A, et al. The impact of the President's Emergency Plan for AIDS Relief on expansion of HIV care services for adult patients in western Kenya. *AIDS* 2009; 23:195–201.
- Working Group on Modelling of Antiretroviral Therapy Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa, Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral-load-informed differentiated care. *Nature* 2015;528(7580):S68-76.
- World Bank. World Bank Development Indicators 2018. <https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators>, consulté le 3 Mars 2019.
- Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med* 2018;379(10):979-981.
- Zisette S, Watt MH, Prose NS, Mntambo N, Moshabela M. "If you don't take a stand for your life, who will help you?": Men's engagement in HIV care in KwaZulu-Natal, South Africa. *Psychol Men Masc* 2016;17(3):265-273.
- Zürcher K, Mooser A, Anderegg N, Tymejczyk O, Couvillon MJ, Nash D et al; IeDEA and MESH consortia. Outcomes of HIV-positive patients lost to follow-up in African treatment programmes. *Trop Med Int Health* 2017;22(4):375-387.

ANNEXES

Tableau 1 : Liste des centres de prise en charge VIH/SIDA au Mali (centres ESOPE surlignés)

N°	Régions	Ville (Quartier)	Nombre de sites fonctionnels	Noms de sites	Année d'ouverture
1	Bamako	Bamako (Centre commercial)	17	CESAC	1997
2		Bamako (Point-G)		CHU du Point-G (services de maladies infectieuses et de médecine interne)	2001
3		Bamako (Centre commercial)		CHU Gabriel Touré (services d'hépatogastro-entérologie et de pédiatrie)	2001
4		Bamako (Hamdallaye)		Hôpital Mère-Enfant (le Luxembourg)	2006
5		Bamako (Korofina Nord)		USAC/CSRef Commune 1	2007
6		Bamako (Missira)		CSRef Commune 2	2007
7		Bamako (Bamako-Coura)		CSRef Commune 3	2008
8		Bamako (Lafiabougou)		USAC/CSRef Commune 4	2007
9		Bamako (Quartier Mali)		USAC/CSRef Commune 5	2006
10		Bamako (Sogoniko)		USAC/CSRef Commune 6	2008
11		Bamako (Djicoroni-Para)		USAC CNAM (Commune 4)	2007
12		Bamako (Sikoroni – C 2)		CSCom Sikoroni	2009
13		Bamako		Clinique Maya	2010
14		Bamako (Banconi – C 3)		ASACOBA (Association de santé communautaire Banconi)	2011
15		Bamako (Point-G – C 3)		Clinique CDI KENEYA	2010
16		Bamako (Faladiè – C 6)		USAC/Clinique des HALLES	2011
17		Bamako (Bases A et B)		Garnison Militaire	2011

18	Kayes	Kayes (Plateau)	10	Hôpital Kayes	2004
19		Kita		USAC/CSRef Kita	2006
20		Kayes (Liberté)		CSRef Kayes	2007
21		Diéma		CSRef Diéma	2007
22		Yélimane		CSRef Yélimane	2007
23		Keniéba		CSRef Keniéba	2007
24		Bafoulabé		CSRef Bafoulabé	2008
25		Nioro		CSRef Nioro	2008
26		Sadiola		CSCom de Sadiola	2011
27		Oussoubissandjagnan		CSRef Oussoubissandjagnan	2015
28	Koulikoro	Kati (Camp Soundiata Kéïta)	11	Hôpital de Kati	2007
29		Koulikoro		USAC/CSRef Koulikoro	2005
30		Banamba		CSRef Banamba	2009
31		Fana		USAC/CSRef fana	2007
32		Dioïla		CSRef Dioïla	2008
33		Kangaba		CSRef Kangaba	2008
34		Ouélésebouyou		CSRef Ouélésebouyou	2008
35		Kolokani		CSRef Kolokani	2008
36		Kati (Kalaban Coro)		CSCom de Kalaban Coro	2011
37		Nara		CSRef Nara	2008
38		Kati (Centre commercial)		CSRef Kati	2008

39	Sikasso	Sikasso (Lafiabougou)	15	Hôpital Sikasso	2004
40		Sikasso (Wayerma 1)		CERKES Sikasso	2004
41		Sikasso (Quartier résidentiel)		CSRef Sikasso	2008
42		Kadiolo		CSRef Kadiolo	2007
43		Bougouni		CSRef Bougouni	2007
44		Koutiala		USAC/CSRef Koutiala	2007
45		Yanfolila		CSRef Yanfolila	2008
46		Kolondiéba		CSRef Kolondiéba	2009
47		Selingué		CSRef Selingué	2009
48		Yorosso		CSRef Yorosso	2008
49		Kignan		CSRef Kignan	2011
50		Koutiala		Hôpital Mère-Enfant	2011
51		Kafana		CSCom Kafana	2011
52		Danderesso		CSCom Danderesso	2011
53	Fama	CSCom Fama	2011		
54	Ségou	Ségou (Médine)	12	Hôpital Ségou	2004
55		Ségou		CSRef de Ségou	2004
56		Ségou		ONG WALE	2005
57		Bla		CSRef Bla	2006
58		Niono		CSRef Niono	2006
59		San		CSRef San	2006
60		Markala		CSRef Markala	2007
61		Tominian		CSRef Tominian	2007
62		Baraouéli		CSRef Baraouéli	2007
63		Macina		CSRef Macina	2007

64		Koutienso		CSCom Koutienso	2011
65		Dioro		CSCom Dioro	2011
66	Mopti	Mopti (Sévaré)	12	Hôpital Mopti	2005
67		Mopti		CESAC Mopti	2004
68		Mopti		CSRef Mopti	2008
69		Koro		CSRef Koro	2008
70		Bankass		CSRef Bankass	2008
71		Bandiagara		CSRef Bandiagara	2008
72		Douentza		CSRef Douentza	2008
73		Djenné		CSRef Djenné	2008
74		Youwarou		CSRef Youwarou	2008
75		Tenenkou		CSRef de Tenenkou	2008
76		Mopti		Alliance Mission	2008
77		Sangha		CSCom Sangha	2011
78	Tombouctou	Tombouctou (Sareikeina)	06	Hôpital Tombouctou	2006
79		Tombouctou		CSRef Tombouctou	2006
80		Goundam		CSRef de Goundam	2009
81		Diré		CSRef de dire	2009
82		Gourma Rharous		CSRef de Gourma Rharous	2009
83		Niafunké		CSRef de Niafunké	2009
84	Gao	Gao (Sosso Koïra)	05	Hôpital Gao	2005
85		Gao		USAC/CSRef Gao	2006
86		Ansongo		CSRef Ansongo	2011
87		Bourem		CSRef Bourem	2011
88		Ménaka		CSRef Ménaka	2011
89	Kidal	Kidal	01	CSRef Kidal	2006

Abbréviations : CESAC centre d'écoute, de soins, d'animation et de conseils ; USAC unité de soins d'animation et de conseils (intégrée ou non au CSRef) ; CSRef centre de santé de référence ; CSCom centre de santé communautaire ; CHU centre hospitalo-universitaire ; CNAM centre national d'aide à la lutte contre la maladie ; CERKES centre de référence kénéoudou solidarité

Tableau 2 : Description des variables d'ESOPÉ

Table "Patients"			
VARIABLE	DESCRIPTION	Format	VALEUR-CONTRAİNTE
id_patient	Identifiant généré par ESOPÉ	num	
sexe	Sexe du patient	num	1= Masculin ; 2= Féminin
Nom	Nom du patient	alpha	
Prénom	Prénom du patient	alpha	
adresse	Adresse du patient	alpha	
age	Age à la 1ère visite	num	
centre	Code du centre	num	
conta	Circonstance de dépistage	alpha	1= AES ; 2= Grossesse ; 3= Suspicion clinique ; 4= Dépistage volontaire ; 5= Don de sang ; 6= groupe vulnérable
creation	Date de création de la fiche	date	
date	Date de consultation	date	
date_naiss	Date de naissance	date	
date_dc	Date de décès	date	
date_pdv	Date de perdue de vue	date	
date_serop	Date de sérologie positive	date	
date_confi	Date de confirmation sérologie +	date	
der_classe	Dernière classe fréquentée (niveau d'étude)	alpha	0= aucune ; 1= Primaire ; 2= Secondaire ; 3= Supérieure ; 4=Medersa (Ecole coranique)
Der_visite	Date de dernière visite	date	
dossier	Numéro de dossier utilisé par le centre	alpha	Format 0000/AA (année d'inclusion)
doublon	2 enregistrements seront considérés comme doublons s'ils présentent les similitudes suivantes : - Même Nom de Famille + même Prénom + même Date de Naissance - Même Nom de Famille + même Prénom + Pas de Date de Naissance - Nom de Famille = Nom de Jeune Fille + même Date de Naissance - Nom de Famille = Nom de Jeune Fille + Pas de Date de Naissance - N° de dossier	alpha	O= Oui ; N= Non
employeur	Type d'employeur	alpha	1=Fonction publique ; 2= Privé ; 3= Personnel ; 4= Activité informelle ; 9=Autre
profession	Profession		1= agriculteur ; 2= artisan ; 3= commerçant et assimilé ; 4= chef d'entreprise ; 5=profession libérale ; 6= Fonctionnaire hors policier et militaire ; 7= clergé, religieux ; 9= employé administratif d'entreprise privée ; 10= employé de commerce ; 11= ouvrier qualifié ; 12= chauffeur ; 13= ouvrier

			non qualifié ; 14= ouvrier agricole ; 15= chômeur n'ayant jamais travaillé ; 16= militaire et autres corps habillés ; 17= élève ou étudiant ; 18=Prostitué(e) ; 19= sans activité professionnelle ; 21= enseignant ; 22= Médecin ; 23= Personnel de santé hors médecin ; 24= ménagère ; 25=Pêcheur ; 26=Eleveur ; 27= Maçon
médecin	Code du médecin	num	
modificati	Date de modification de la fiche	date	
nb_enfants	Nombre d'enfants	num	
nb_visites	Nombre de visites	num	
nom	Nom du patient	alpha	
prenom	Prénom du patient	alpha	
patient_d	Identifiant doublon	num	
pdv	Perdu de vue	alpha	O= Oui ; N= Non
part_exam	Participation financière au coût des examens	alpha	N=Nullé ; B= Basse (1000 FCFA=1,52 €) ; M= Moyenne (5000 FCFA= 7,65 €) ; E= élevée (> 5000 FCFA)
part_trt	Participation financière au coût de traitement	alpha	N=Nullé ; B= Basse (1000 FCFA=1,52 €) ; M= Moyenne (5000 FCFA= 7,65 €) ; E= élevée (> 5000 FCFA)
rdv	Date de prochain rendez-vous	date	
refrigerat	Possesseur d'un réfrigérateur	alpha	O= Oui ; N= Non
tv	Possesseur d'un téléviseur		O= Oui ; N= Non
situation	Situation familiale du patient	num	1=Célibataire ; 2= Marié € monogame ; 3= Marié € polygame ; 4= Concubin € ; 5= Veuf (ve) ; 6= Divorcé €
tel	Contact téléphonique	num	
traite	Patient traité (traitement incluant celui des IO)		O= Oui ; N= Non
ville	Ville de résidence	num	Paramétrée par l'utilisateur
hivtype	Type de VIH	Num	1= VIH-1 ; 2= VIH-2 ; 12= VIH-1+2
who_stage	Stade OMS	num	1= Stade 1 ; 2= Stade 2 ; 3= Stade 3 ; 4= Stade 4
arvtreat	Traitement ARV déjà prescrit	alpha	O= Oui ; N= Non (patient référé)
darvstart	Date de 1ère mise sous ARV	date	Patient référé
darvend	Date de fin (le cas échéant)	date	Patient référé
treatcent	Centre de prise en charge	alpha	Patient référé
drugpres	Médicaments prescrits	alpha	Patient référé
ongoingt	Traitement ARV en cours	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
ongoingc	Prophylaxie en cours	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
dcotrim	Date de début cotrimoxazole	date	
hivmedh	Autres antécédents liés au VIH.	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
medicalhis	Précisions sur les autres antécédents liés au VIH	alpha	Liste des symptômes ou pathologies liés au VIH par patient par exemple : Adénopathie + AEG (Altération de l'état générale) + Fièvre ou zona
nonhivh	Antécédents IST	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
nonhivhdet	Précisions sur les antécédents IST	alpha	IST listées par patient par exemple : condylome + prurit ou vulvo-vaginite à candida
transfert	Patient transféré vers un autre centre	alpha	O= Oui ; N= Non
date_trans	Date du transfert	date	

center	Centre dans lequel le patient est transféré	alpha	
tuberculos	Patient atteint de tuberculose	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
diabetes	Patient atteint de diabète	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu

Abréviations : AES, Accident d'Exposition au Sang ; IST, Infection Sexuellement transmissible ; IO, infection opportuniste.

Table "Visites"			
VARIABLE	DESCRIPTION	Format	VALEUR-CONTRAİNTE
Id_patient	Identifiant patient	num	
ACHBS	Anticorps anti-HBS	alpha	O= Oui ; N= Non
Adenopathi	Adénopathie	alpha	O= Oui ; N= Non
AGHBS	Antigène HBS	alpha	O= Oui ; N= Non
AHCV	Anticorps anti-HCV	alpha	O= Oui ; N= Non
Amaigrisse	Perte de poids : événement entre 2 visites	date	O= Oui ; N= Non
Anemie	Anémie	alpha	O= Oui ; N= Non
Aug_en_epa	Elévations des transaminases	alpha	O= Oui ; N= Non
Aug_en_pan	Elévation des enzymes pancréatiques	alpha	O= Oui ; N= Non
Aug_glyce	Augmentation de la glycémie	alpha	O= Oui ; N= Non
autres_eff	Autres effets secondaires	alpha	
autre_bio	Autres anomalies biologiques	alpha	
autre_clin	Autre examen clinique	alpha	
autre_inte	Autres événements entre 2 visites	alpha	
BAAR	Examen crachat BAAR	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
poids	Poids en Kg	num	
taille	Taille du patient en cm	num	
temperatur	Température	num	
TA_diasto	Tension artérielle diastolique (mmHg)	num	
TA_systo	Tension artérielle systolique (mmHg)	num	
BMI	Index de masse corporelle	num	
glycemie	Glycémie	num	
CD4	Taux de CD4 en %	num	
CD4_abs	CD4 en valeur absolue en cells/mm ³	num	
centre	Code du centre	num	
Medecin	Code du médecin	num	

cen_deci	Centre du médecin modifiant le traitement	num	
chole	Cholestérolémie	num	
colique_n	Effets secondaires colique néphrétique	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
creati	Créatinémie	num	
creation	Date de création de la fiche	date	
creatonimi	Élévation de la créatinémie	alpha	
cutanee	Lésion cutanée	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
CV_copies	Charge virale en copies/mL	num	
CV_log	Charge virale en log10	num	
date	Date de la visite	date	
date_deci	Date de modification du traitement	date	
date_pres	Date d'impression de la prescription ARV	date	
date_presb	Date d'impression de la prescription autre	date	
debut_trt	Date de début du traitement ARV	date	
Decision	Raison de modification du traitement	num	1= Arrêt pour non observance ; 3= Arrêt du traitement (intolérance) ; 4= Arrêt du traitement (indisponibilité des médicaments) ; 5= Reprise du traitement (médicament à nouveau disponible) ; 6= Modification du traitement (intolérance) ; 7= Modification du traitement (indisponibilité des médicaments) ; 8= Modification du traitement (médicament à nouveau disponible) ; 9= Non observance ; 10= Echec thérapeutique ; 11= Modification pour non observance ; 12= Arrêt pour échec thérapeutique ; 13= Modification pour échec thérapeutique ; 14= Arrêt pour PTME ; 15= Modification pour PTME ; 16= Reprise du traitement ; 17= Arrêt du traitement (volontaire) ; 18= Reprise pour PTME ; 19= Inclusion pour PTME
diarrhees	Effets secondaires diarrhée	alpha	
dysphagies	Événement (dysphagie) entre 2 visites	alpha	
ediarrhees	Événement (diarrhée) entre 2 visites	alpha	
efievre	Événement (fièvre) entre 2 visites	alpha	
enausees	Événement (nausée) entre 2 visites	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
epersiste	Événement persistant entre 2 visites	alpha	
Erup_cut	Événement (éruption cutanée) entre 2 visites	Alpha	
fievre	Effet secondaire fièvre	alpha	
goutte	Goutte épaisse	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu

grossesse	grossesse	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
hemoglobin	Taux d'hémoglobine	num	
Hepatitis_b	Hépatite B	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
hospit	Hospitalisation entre 2 visites	alpha	
hyperbilir	Hyper bilirubinémie	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
hyperchole	hypercholestérolémie	alpha	
hypertrigly	hypertriglycéridémie	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
leucocytes	leucocytes	num	
Leuco_neut	Leuco/neutropénie	alpha	O= Oui ; N= Non ; I= Inconnu
lipo	lipodystrophie	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
lympho	Lymphocytes totaux	num	
modificati	Date de modification de la fiche	date	
Modif_trt	Traitement modifié	alpha	O= Oui ; N= Non
MST	Evènements (IST) entre 2 visites	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
muguet	Muguet	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
nausees	nausées	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
nb_bili	Valeur bilirubinémie	num	
nb_chol	Valeur cholestérolémie	num	
nb_crea	Valeur créatinémie	num	
nb_glyce	Valeur glycémie	num	
nb_leuco	Valeur leucocytes	num	
nb_panc	Valeur enzymes pancréatiques	num	
nb_transa	Valeur transaminases	num	
nb_trigly	Valeur triglycérides	num	
Lib_bili	Unité de mesure bilirubinémie	alpha	µmol/L ou mg/L
Lib_chol	Unité de mesure cholestérolémie	alpha	µmol/L ou mg/L
Lib_crea	Unité de mesure créatinémie	alpha	µmol/L ou mg/L
Lib_hb	Unité de mesure Hémoglobine	alpha	g/dl – g/100 mL
Lib_glyce	Unité de mesure glycémie	alpha	µmol/L ou mg/L
Lib_hospit	Motif de l'hospitalisation	alpha	
Lib_leuco/neu tro	Unité de mesure leucocytes	alpha	Nb/mm3
Lib_panc	Unité de mesure enzymes pancréatiques	alpha	UI/L
Lib_transa	Unité de mesure transaminases	alpha	UI/L - UI/mL
Lib_trigly	Unité de mesure hypertriglycéridémie	alpha	µmol/L ou mg/L
neuro	Evènements (troubles neurologiques) entre 2 visites	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
neuro_p	Neuropathies périphériques	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
neutrophil	Neutrophiles	num	
observ	observance	num	1= Aucun oubli ; 2= 1 oubli ; 3= plus d'un oubli ; 4= Aucune prise
palu	paludisme	alpha	O= Oui ; N= Non ; Inconnu
panc	Enzymes pancréatiques	num	
planifiee	Visite planifiée	alpha	O= Oui ; N= Non

Plani_lib	Autre motif de la visite	alpha	
Plani_vis	Motif de la visite	alpha	01= Suivi régulier sans traitement ARV ; 02= Initiation traitement ARV ; 03= Suivi traitement ARV ; 04= Evènement clinique lié au VIH ; 05= Evènement clinique non lié au VIH ; 99= Autre
plaquette	plaquettes	num	
pouls	pouls	num	
prurigo	prurigo	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
psychosoc	Entretien psychosocial	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
pulmonaire	Foyer pulmonaire (TB)	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
retour	Retour de médicament	num	1= <5% ; 2= >5%
schema	Schéma thérapeutique	num	1= Bithérapie ; 2= Trithérapie avec un inhibiteur des protéases ; 3= Trithérapie avec un inhibiteur non nucléosidique ; 4= Trithérapie avec un inhibiteur des protéases et un inhibiteur non nucléosidique ; 5= Quadrithérapie
Schem_calc	Cumul des associations des ARV	alpha	Exemple : d4T/3TC/NVP
specifique	Entretien spécifique à l'observance	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
terme_m	Terme de grossesse	alpha	
toux	Evènement (Toux) entre 2 visites	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
Transa	Transaminases	num	
Trigly	Triglycérides	num	
troubles	Troubles sensitivomoteurs	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
tuberculos	Tuberculose		0= Oui ; N= Non ; Inconnu
vertiges	Vertiges	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
visite	N° visite	num	
Vomissemen	Evènement (vomissement) entre 2 visites	alpha	0= Oui ; N= Non ; Inconnu
Date_exam	Date de l'examen biologique	date	
Observ_det	Observation du médecin	alpha	
Ligne_ARV	Ligne de traitement	alpha	1LO= 1ère ligne originale ; 1LS= 1ère ligne de substitution ; 2LS= 2e ligne de substitution ; 2L= 2e ligne

Abréviations : HCV, hépatite virale C ; ARV, antirétroviraux ; IST infection sexuellement transmissible ; BAAR, bacilles acido-alcoolo-résistants ; TB, tuberculose ; d4T, stavudine ; 3TC, lamivudine et NVP, névirapine.

Table "Traitements"			
VARIABLE	DESCRIPTION	Format	VALEUR-CONTRAINTE
id_patient	Identifiant patient	num	
visite	N° de visite	num	
date	Date de visite	date	
debut	Début de médicament	date	
fin	Fin de médicament	date	
arv	Code médicament	alpha	COM= combivir (AZT+3TC) ; DUO= duovir-N (AZT+3TC+NVP) ; KIV= kivexa (ABC) ; LVS= lamivir-S (d4T+3TC) ; TLM= tenolam (TDF+3TC) ;

			TDY=trioday (TDF+3TC+EFV) ; TRI= triomune (d4T+3TC+NVP) ; TRV= trizivir (ABC+3TC+AZT) ; TRU= Truvada (TDF+FTC) ; VRD= viraday (TDF+3TC+EFV) ; TRV= ritonavir (r) ; ZIA=Ziagen (ABC); VID= videx (ddl) ; VIC= viracept (NFV) ; CRI= crixivan (IDV); STO= stocin (EFV) ; AT= Atazanavir (ATV); ATR=atazanavir/ritonavir (ATV/r); EPI= epivir (3TC) ; RET= retrovir (AZT) ; ZER= stavudine (d4T) ; FTC= emtricitabine ; KAL= kaletra (LPV/r); VIM= viramune (NVP) ; SQV= saquinavir ; SQV/r= saquinavir/ritonavir ;
modificati	Date de modification	date	
assoc1	Molécule 1	alpha	
assoc2	Molécule 2	alpha	
assoc3	Molécule 3	alpha	
nbprises	Nombre de prise du médicament	num	
gali	Code de la forme galénique	alpha	CM= Capsules molles ; CP= Comprimés ; CS= Comprimés pour suspension buvable ; FP= Flacon pour perfusion ; GE= Gélules ; PO= Poudre orale ; PS= Poudre pour suspension orale ; SB= solution buvable ; SO= Suspension orale
poso	Code de la posologie	alpha	1= Matin ; 2= Midi ; 3= Soir ; 4= Matin et midi ; 5= Matin et soir ; 6= Midi et soir ; 7= Matin et midi et soir
prescrip	Prescription en clair	alpha	1 Matin et 1 soir (exemple comprimés)
tot_prises	Nombre de prises du traitement	num	
numero	Numérotation dans la prescription	num	
moment	Moment de prise	alpha	Avant ou après repas
dose	Dose	num	

Abréviations : AZT, zidovudine ; d4T, stavudine ; ABC, abacavir ; ddl, didanosine ; TDF, tenofovir ; 3TC, lamivudine ; FTC, emtricitabine ; EFV, efavirenz ; NVP, névirapine ; LPV, Lopinavir ; r, ritonavir, IDV, indinavir ; SQV, saquinavir ; ATV, atazanavir et NFV, nelfinavir.

Table "Traitements autres"			
VARIABLE	DESCRIPTION	Format	VALEUR-CONTRAINTES
id_patient	Identifiant patient	num	
visite	N° de visite	num	
date	Date de visite	date	
debut	Début de médicament	date	
fin	Fin de médicament	date	
med	Code médicament	alpha	
modificati	Date de modification	date	
gali	Code de la forme galénique	alpha	CM= Capsules molles ; CP= Comprimés ; CS= Comprimés pour suspension buvable ; FP= Flacon pour perfusion ; GE= Gélules ; PO= Poudre orale ; PS= Poudre pour suspension orale ; SB= solution buvable ; SO= Suspension orale

poso	Code de la posologie	alpha	1= Matin ; 2= Midi ; 3= Soir ; 4= Matin et midi ; 5= Matin et soir ; 6= Midi et soir ; 7= Matin et midi et soir
prescrip	Prescription en clair	alpha	1 Matin et 1 soir (exemple comprimés)
tot_prises	Nombre de prises du traitement	num	
numero	Numérotation dans la prescription	num	
moment	Moment de prise	alpha	Avant ou après repas
dose	Dose	num	

Tableau 3 : Nombre de patients sans doublons par centre

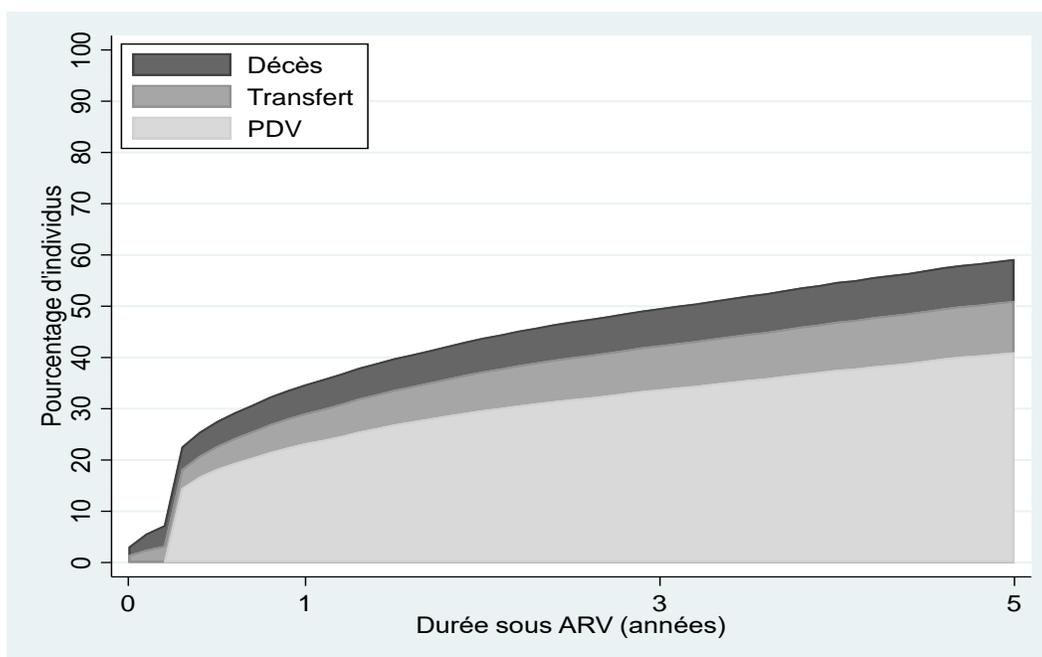
Centre de prise en charge	Nombre d'identifiants traités	Nombre d'identifiants participant à un ou plusieurs doublons dans le centre	Nombre d'identifiants sans doublon dans le centre, participant à un ou plusieurs doublons avec un autre centre	Nombre total d'identifiants supprimés (%)	Nombre de PVVIH sans doublon dans le centre
CESAC de Bamako	7 036	353	550	903 (12,8)	6 133
CHU Gabriel Touré	2 541	20	175	195 (7,7)	2 346
CHU Poin-G	907	12	83	95 (10,5)	812
USAC Commune 1	2 315	63	297	360 (15,6)	1 955
USAC Commune 4	1 779	21	120	141 (7,9)	1 638
USAC Commune 5	4 988	240	468	708 (14,2)	4 280
USAC CNAM	1 791	30	223	253 (14,1)	1 538
Hôpital régional de Kayes	1 396	10	98	108 (7,7)	1 288
CHU de Kati	632	2	64	66 (10,4)	566
USAC de Koulikoro	758	0	41	41 (5,4)	717
Hôpital régional de Sikasso	1 227	14	79	93 (7,6)	1 134
CERKES	2 442	22	143	165 (6,8)	2 277
USAC de Koutiala	1 384	51	0	51 (3,7)	1 333
Hôpital régional de Ségou	1 135	0	5	5 (0,4)	1 130
CESAC de Mopti	695	4	59	63 (9,1)	632
Hôpital régional de Mopti	610	6	46	52 (8,5)	558
Total	31 636	848	2451	3 299 (10,4)	28 337

Tableau 4 : Caractéristiques à l'initiation du traitement antirétroviral des 6 009 PVVIH non revenues à leur visite à un mois (M1).

Caractéristiques à l'initiation du TARV	Total (n=6 009)	Bamako 2* (n=1 963)	Bamako 3** (n=1 196)	Régions 2* (n=1 297)	Régions 3** (n=1 553)
Sexe et grossesse					
Hommes	2 239 (37,3)	701 (35,7)	431 (36,0)	460 (35,5)	647 (41,7)
Femmes non-enceintes	3 500 (58,2)	1 139 (58,0)	689 (57,6)	788 (60,7)	884 (56,9)
Femmes enceintes	270 (4,5)	123 (6,3)	76 (6,3)	49 (3,8)	22 (1,4)
Age (années)					
< 30	1 495 (24,9)	527 (26,8)	254 (21,2)	348 (26,8)	366 (23,6)
[30-40[2 242 (37,3)	700 (35,7)	458 (38,3)	510 (39,3)	574 (36,9)
≥ 40	2 272 (37,8)	736 (37,5)	484 (40,5)	439 (33,9)	613 (39,5)
Stade clinique OMS					
1-2	2 518 (41,9)	1 150 (58,6)	544 (45,5)	191 (14,7)	633 (40,8)
3-4	3 028 (50,4)	745 (37,9)	633 (52,9)	809 (62,4)	841 (54,1)
Manquant	463 (7,7)	68 (3,5)	19 (1,6)	297 (22,9)	79 (5,1)
CD4 (cells/μL)					
< 200	2 345 (39,0)	812 (41,4)	487 (40,7)	440 (33,9)	606 (39,0)
≥ 200	1 544 (25,7)	618 (31,5)	313 (26,1)	261 (20,1)	352 (22,7)
Manquant	2 120 (35,3)	533 (27,1)	396 (33,1)	596 (46,0)	595 (38,3)
Période d'initiation du TARV					
2006-2007	1 399 (23,3)	293 (14,9)	344 (28,8)	631 (48,6)	131 (8,4)
2008-2009	1 646 (27,4)	594 (30,3)	333 (27,8)	377 (29,1)	342 (22,0)
2010-2012	1 990 (33,1)	666 (33,9)	339 (28,3)	229 (17,7)	756 (48,7)
2013	974 (16,2)	410 (20,9)	180 (15,1)	60 (4,6)	324 (20,9)
INNTI/PI					
NVP	3 762 (62,6)	1 039 (52,9)	659 (55,1)	1 123 (86,6)	941 (60,6)
EFV	1 776 (29,6)	717 (36,5)	408 (34,1)	136 (10,5)	515 (33,2)
Autre ^a	471 (7,8)	207 (10,6)	129 (10,8)	38 (2,9)	97 (6,2)
Combinaison d'INTI					
AZT ou d4T + 3TC	4 635 (77,1)	1 306 (66,5)	936 (78,3)	1 223 (94,3)	1 170 (75,3)
TDF + 3TC ou FTC	1 234 (20,6)	599 (30,5)	207 (17,3)	71 (5,5)	357 (23,0)
Autre ^b	140 (2,3)	58 (3,0)	53 (4,4)	3 (0,2)	26 (1,7)
Durée de suivi sous TARV (mois)					
	5 (0-40)	11 (0-46)	37 (0-74)	0 (0-15)	2 (0-20)
Statut matrimonial					
Monogame/Concubin(e)	2 555 (42,5)	890 (45,3)	408 (34,1)	493 (38,0)	764 (49,0)
Polygame	1 100 (18,3)	411 (20,9)	238 (19,9)	316 (24,4)	135 (8,7)
Autre ^c	2 354 (39,1)	662 (33,7)	550 (46,0)	488 (37,6)	654 (65,4)
Niveau d'étude					
Aucun	2 106 (35,0)	935 (47,6)	195 (16,3)	533 (41,1)	443 (28,5)
Primaire	1 208 (20,1)	528 (26,9)	312 (26,1)	220 (17,0)	148 (9,5)
Secondaire	629 (10,5)	243 (12,4)	178 (14,9)	95 (7,3)	113 (7,3)
Supérieur	205 (3,4)	81 (4,1)	66 (5,5)	23 (1,8)	35 (2,3)
Manquant	1 861 (31,0)	176 (9,0)	445 (37,2)	426 (32,8)	814 (52,4)

Caractéristiques à l'initiation du TARV	Total (n=6 009)	Bamako 2* (n=1 963)	Bamako 3** (n=1 196)	Régions 2* (n=1 297)	Régions 3** (n=1 553)
Activité Professionnelle^d					
Ménagère	2 304 (38,3)	826 (42,1)	409 (34,2)	503 (38,8)	567 (36,5)
Secteur public	334 (5,6)	102 (5,2)	96 (8,0)	53 (4,1)	83 (5,3)
Secteur privé	765 (12,7)	323 (16,5)	246 (20,6)	104 (8,0)	92 (5,9)
Personnel	1 078 (17,9)	366 (18,6)	195 (16,3)	325 (25,0)	192 (12,4)
Agriculteur/Pêcheur	576 (9,6)	124 (6,3)	79 (6,6)	167 (12,9)	206 (13,3)
Autre	952 (15,9)	222 (11,3)	171 (14,3)	145 (11,2)	413 (26,6)
Distance du domicile au centre (km)					
< 5	1 261 (21,0)	707 (36,0)	136 (11,4)	395 (30,5)	23 (1,5)
[5-50[3 505 (58,3)	1 126 (57,4)	895 (74,8)	367 (28,3)	1 117 (58,3)
≥ 50	1 243 (20,7)	130 (6,6)	165 (13,8)	535 (41,2)	413 (26,6)
Visite après initiation du TARV					
Oui	3 929 (65,4)	1 329 (67,7)	995 (83,2)	632 (48,7)	973 (62,6)
Non	2 080 (34,6)	634 (32,3)	201 (16,8)	665 (51,3)	580 (37,4)
Décès					
Oui	641 (10,7)	232 (11,8)	69 (5,8)	222 (17,1)	118 (7,6)
Non	5 368 (89,3)	1 731 (88,2)	1 127 (94,2)	1 075 (82,9)	1 435 (92,4)
Transfert dans un autre centre					
Oui	630 (10,5)	224 (11,4)	50 (4,1)	270 (20,8)	86 (5,5)
Non	5 379 (89,5)	1 739 (88,6)	1 146 (95,8)	1 027 (79,2)	1 467 (94,5)

Les données sont présentées sous forme d'effectif (pourcentage) et de médiane (étendue interquartile). *Niveau 2 d'expertise des soins (clinique ambulatoire). **Niveau 3 d'expertise des soins (hôpital). Abréviations : INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP, inhibiteur de la protéase ; EFV, éfavirenz ; NVP, névirapine ; INTI, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, AZT, zidovudine ; d4T, stavudine ; 3TC, lamivudine ; TDF, tenofovir ; FTC, emtricitabine. ^aAutres : IP (Lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir) ou une combinaison de 3 INTIs. ^bAutres INTI : Abacavir (ABC)/didanosine (ddI), ABC/3TC, ddI/3TC, ddi/3TC, TDF/ddI et TDF/ABC. ^cAutres statuts matrimoniaux : célibataire, divorcé, veuf et manquant (8,2%). ^dActivité professionnelle, variable combinant le type et le secteur d'activité : Femmes au foyer sans activité professionnelle, emploi salarié dans le secteur public ou privé, diverses activités non salariées, telles que travailleur indépendant, agriculteur/pêcheur et autres (au chômage et manquant (15,8%)).



	N	1 an	3 ans	5 ans
<i>PDV</i>	6 130	23,3 (23,1-23,5)	33,8 (33,6-34,0)	41,0 (40,8-41,3)
<i>Transfert</i>	1 229	5,8 (5,7-5,9)	8,6 (8,5-8,7)	10,0 (9,9-10,2)
<i>Décès</i>	1 481	5,7 (5,6-5,8)	7,3 (7,2-7,4)	8,2 (8,1-8,3)

PDV : personnes non venues dans le soin pendant au moins 6 mois avant la clôture de la base

Figure 1 : Courbes d'incidences cumulées de perte de vue, de transfert et de décès estimées par risques compétitifs chez les **15 830** PVVIH débutant une trithérapie antirétrovirale entre 2006-2013. Les tables en dessous des graphiques donnent les incidences cumulées estimées pour chaque événement à 1, 3 et 5 ans avec leur IC à 95%. **N** est le nombre total de PDV, transfert ou décès estimé à la fin du suivi.

Tableau 5 : Facteurs de risque associés à la perte de de vue (PDV), au transfert documenté dans un autre centre ou au décès (modèle de Cox à risques compétitifs)

Caractéristiques à l'initiation du TARV	Total (N=15 830)	PDV (N=6 130)		Transfert (N=1 481)		Décès (N=1 229)	
		Multivariée		Multivariée		Multivariée	
	n	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>
Sexe et grossesse			< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Hommes	5 520	2 306	1	443	1	528	1
Femmes non-enceintes	9 234	3 624	0,87 (0,81-0,93)	979	1,20 (1,03-1,40)	673	0,80 (0,68-0,93)
Femmes enceintes	1 076	200	0,42 (0,37-0,49)	59	0,54 (0,40-0,74)	28	0,27 (0,18-0,41)
Age (années)			< 0,0001		0,0198		0,1505
< 30	4 118	1 601	1	400	1	307	1
[30-40[5 951	2 332	0,93 (0,88-0,99)	590	1,02 (0,90-1,16)	427	0,88 (0,76-1,03)
≥ 40	5 761	2 197	0,84 (0,79-0,90)	491	0,86 (0,75-0,99)	495	0,99 (0,85-1,15)
Stade clinique OMS & CD4 (cells/μL)			< 0,0001		0,0014		< 0,0001
3-4 & CD4 <200	5 418	2 323	1	574	1	698	1
3-4 & CD4 ≥ 200	2 535	970	0,91 (0,84-0,99)	305	1,07 (0,91-1,26)	195	0,60 (0,50-0,71)
1-2 & CD4 < 200	4 245	1 658	1,01 (0,95-1,09)	312	0,82 (0,71-0,96)	236	0,44 (0,37-0,52)
1-2 & CD4 ≥ 200	3 632	1 179	0,84 (0,78-0,90)	290	0,85 (0,73-0,99)	100	0,22 (0,17-0,29)
Période d'initiation du TARV			< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
2006-2007	3 396	1 106	1	275	1	325	1
2008-2009	3 523	1 043	0,79 (0,73-0,86)	413	1,62 (1,38-1,89)	304	0,88 (0,75-1,04)
2010-2012	6 153	2 767	1,39 (1,29-1,50)	626	1,66 (1,43-1,93)	462	0,76 (0,65-0,89)
2013	2 758	1 214	1,81 (1,65-1,98)	167	1,09 (0,88-1,34)	138	0,54 (0,44-0,67)
INNTI/PI			0,0296		0,1956		0,0046
NVP	10 406	3 918	1	1 023	1	833	1
EFV	4 558	1 873	0,95 (0,89-1,01)	398	1,04 (0,91-1,20)	311	0,85 (0,72-1,00)
Autre ^a	866	339	1,10 (0,99-1,23)	60	0,81 (0,62-1,05)	85	1,28 (1,02-1,62)
Combinaison d'INTI			< 0,0001		0,5224		< 0,0001
AZT ou d4T + 3TC	11 849	4 417	1	1 146	1	918	1
TDF + 3TC ou FTC	3 564	1 519	1,13 (1,05-1,22)	302	0,92 (0,78-1,08)	282	1,49 (1,25-1,78)
Autre ^b	417	194	1,44 (1,26-1,65)	33	0,88 (0,62-1,25)	29	1,18 (0,80-1,75)
Statut matrimonial			0,0056		< 0,0001		0,3062
Monogame/Concubin(e)	6 778	2 719	1	564	1	528	1
Polygame	3 209	1 080	0,92 (0,86-0,99)	408	1,30 (1,14-1,49)	231	0,94 (0,80-1,10)
Autre ^c	5 843	2 331	1,04 (0,98-1,09)	509	1,04 (0,92-1,17)	470	1,07 (0,94-1,21)
Niveau d'étude			< 0,0001		0,0598		0,3314
Aucun	7 570	3 198	1	855	1	597	1
Primaire	4 721	1 719	0,91 (0,85-0,97)	389	0,89 (0,78-1,02)	385	1,08 (0,94-1,25)
Secondaire	2 642	913	0,81 (0,74-0,89)	179	0,85 (0,70-1,03)	181	0,96 (0,77-1,18)
Supérieur	897	300	0,76 (0,67-0,87)	66	1,04 (0,75-1,43)	58	1,11 (0,80-1,56)
Activité Professionnelle^d			0,0009		< 0,0001		0,1962
Ménagère	6 288	2 399	1	711	1	420	1
Secteur public	928	310	0,88 (0,77-1,00)	47	0,59 (0,43-0,82)	79	1,34 (1,00-1,79)
Secteur privé	2 632	859	0,92 (0,84-1,00)	153	0,65 (0,53-0,79)	182	1,08 (0,88-1,33)
Personnel	2 666	1 022	0,97 (0,90-1,05)	243	0,85 (0,72-1,01)	268	1,10 (0,92-1,31)
Agriculteur/Pêcheur	1 181	602	1,13 (1,02-1,26)	174	1,30 (1,06-1,61)	99	0,92 (0,71-1,20)
Autre	2 135	938	1,01 (0,94-1,10)	153	0,80 (0,66-0,96)	181	1,20 (0,98-1,46)

Caractéristiques à l'initiation du TARV	Total	PDV (N=6 130)		Transfert (N=1 481)		Décès (N=1 229)	
	(N=15 830)	Multivariée		Multivariée		Multivariée	
	n	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>	n	SHR (IC à 95%) <i>p-valeur</i>
Région, niveau du centre & distance (km)			< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Cliniques ambulatoires Bamako & < 5	2 111	664	1	250	1	172	1
Cliniques ambulatoires Bamako & [5-50[4 532	1 243	0,88 (0,80-0,97)	348	0,70 (0,60-0,83)	329	0,95 (0,78-1,14)
Cliniques ambulatoires Bamako & ≥ 50	389	106	0,85 (0,69-1,05)	76	1,59 (1,23-2,05)	20	0,63 (0,40-1,01)
Hôpitaux Bamako & <5	486	132	0,90 (0,75-1,08)	23	0,41 (0,27-0,63)	20	0,40 (0,25-0,63)
Hôpitaux Bamako & [5-50[2 367	844	1,26 (1,14-1,40)	115	0,42 (0,34-0,53)	79	0,33 (0,25-0,43)
Hôpitaux Bamako & ≥ 50	434	165	1,29 (1,09-1,52)	32	0,58 (0,40-0,84)	19	0,40 (0,25-0,64)
Cliniques ambulatoires régionaux & < 5	1 049	332	1,03 (0,90-1,17)	129	0,93 (0,75-1,16)	201	1,69 (1,36-2,09)
Cliniques ambulatoires régionaux & [5-50[799	312	1,29 (1,12-1,49)	87	0,82 (0,64-1,06)	123	1,41 (1,10-1,80)
Cliniques ambulatoires régionaux & ≥ 50	816	332	1,56 (1,35-1,79)	238	2,42 (2,01-2,92)	93	0,99 (0,76-1,30)
Hôpitaux régionaux & [5-50[2 103	1 475	2,59 (2,37-2,83)	112	0,40 (0,32-0,50)	135	0,65 (0,51-0,82)
Hôpitaux régionaux & ≥ 50	744	525	2,62 (2,35-2,91)	71	0,66 (0,50-0,86)	38	0,51 (0,36-0,73)

Abréviations : INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP, inhibiteur de la protéase ; EFV, éfavirenz ; NVP, névirapine ; INTI, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, AZT, zidovudine ; d4T, stavudine ; 3TC, lamivudine ; TDF, tenofovir ; FTC, emtricitabine. ^aAutres : IP (Lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir) ou une combinaison de 3 INTIs. ^bAutres INTI : Abacavir (ABC)/didanosine (ddI), ABC/3TC, ddI/3TC, ddI/3TC, TDF/ddI et TDF/ABC. ^cAutres statuts matrimoniaux : célibataire, divorcé, veuf et manquant (8,2%). ^dActivité professionnelle, variable combinant le type et le secteur d'activité : Femmes au foyer sans activité professionnelle, emploi salarié dans le secteur public ou privé, diverses activités non salariées, telles que travailleur indépendant, agriculteur/pêcheur et autres (au chômage et manquant (15,8%)).

Tableau 6 : Association de la distance du domicile au centre à la perte de de vue (PDV) ou au décès par région et niveau d'expertise du centre de soins (modèle de Cox à risques compétitifs)

Région et niveau d'expertise du centre	N	PDV (6 130)			Décès (1 229)		
		n	SHR (95% CI)	P	n	SHR (95% CI)	P
Distance au domicile (km)*							
Cliniques ambulatoires Bamako (N=7 032)				<i>0,0303</i>			<i>0,1469</i>
< 5	2 111	664	1		172	1	
[5-50[4 532	1 243	0,89 (0,81-0,97)		329	0,98 (0,81-1,18)	
≥ 50	389	106	0,86 (0,70-1,05)		20	0,63 (0,40-1,01)	
Hôpitaux Bamako (N=3 287)				<i>0,0012</i>			<i>0,5021</i>
< 5	486	132	1		20	1	
[5-50[2 367	844	1,39 (1,16-1,66)		79	0,79 (0,48-1,30)	
≥ 50	434	165	1,41 (1,12-1,77)		19	0,98 (0,52-1,85)	
Cliniques ambulatoires régionaux (N=2 664)				<i>< 0,0001</i>			<i>0,0006</i>
< 5	1 049	332	1		201	1	
[5-50[799	312	1,34 (1,15-1,57)		123	0,79 (0,63-1,00)	
≥ 50	816	332	1,36 (1,17-1,58)		93	0,59 (0,45-0,78)	
Hôpitaux régionaux (N=2 847)				<i>0,6131</i>			<i>0,2736</i>
[5-50[2 103	1 475	1		135	1	
≥ 50	744	525	1,03 (0,93-1,13)		38	0,81 (0,56-1,18)	

* Ajustées sur sexe et grossesse, âge, stade OMS et CD4, période d'initiation du TARV, type d'ARV, statut marital, niveau d'éducation et l'activité professionnelle

Tableau 7 : Facteurs de risque associés au réengagement ultérieur dans le soin dans les 36 mois après perte de vue chez les PVVIH perdues de vue (PDV) après l'initiation du traitement antirétroviral au Mali (modèle de Cox sur données imputées)

Caractéristiques	Restant PDV	Retour dans le soin	Univariée		Multivariée	
	N = 4 252	N = 2 583	HR (IC à 95%)	P	HR (IC à 95%)	P
	n (%)	n (%)				
Sexe et grossesse				< 0,0001		< 0,0001
Hommes	1 640 (38,6)	813 (31,5)	1		1	
Femmes non-enceintes	2 482 (58,4)	1 458 (56,4)	1,15 (1,06-1,25)		1,14 (1,02-1,26)	
Femmes enceintes	130 (3,0)	312 (12,1)	2,80 (2,49-3,15)		1,92 (1,68-2,22)	
Age (années)				0,2743		0,0021
< 30	1 139 (26,8)	702 (27,2)	1		1	
[30-40[1 650 (38,8)	1 041 (40,3)	1,03 (0,94-1,13)		1,18 (1,07-1,29)	
≥ 40	1 463 (34,4)	840 (32,5)	0,96 (0,87-1,05)		1,18 (1,06-1,31)	
Stade clinique OMS & CD4 (cells/μL) à l'initiation du TARV				< 0,0001		< 0,0001
3-4 & CD4 < 200	1 596 (37,5)	661 (25,6)	1		1	
3-4 & CD4 ≥ 200	666 (15,7)	378 (14,6)	1,29 (1,11-1,50)		1,12 (0,97-1,30)	
1-2 & CD4 < 200	1 194 (28,1)	766 (29,7)	1,39 (1,25-1,56)		1,07 (0,96-1,20)	
1-2 & CD4 ≥ 200	796 (18,7)	778 (30,1)	1,88 (1,70-2,09)		1,30 (1,17-1,46)	
Période d'initiation du TARV				< 0,0001		< 0,0001
2006-2007	1 219 (28,7)	1 173 (45,4)	1		1	
2008-2009	1 016 (23,9)	870 (33,7)	0,95 (0,87-1,03)		1,10 (1,00-1,20)	
2010-2012	2 017 (47,4)	540 (20,9)	0,37 (0,34-0,41)		0,51 (0,46-0,56)	
Statut matrimonial				0,0603		0,4737
Monogame/Concubin(e)	1 820 (42,8)	1 067 (41,3)	1		1	
Polygame	766 (18,0)	524 (20,3)	1,12 (1,02-1,24)		1,05 (0,95-1,17)	
Autre ^a	1 666 (39,2)	992 (38,4)	1,01 (0,93-1,10)		0,99 (0,90-1,08)	
Niveau d'étude				< 0,0001		0,0097
Aucun	2 254 (53,0)	1 138 (44,1)	1		1	
Primaire	1 224 (28,8)	836 (32,4)	1,26 (1,14-1,39)		1,11 (0,99-1,22)	
Secondaire	582 (13,7)	445 (17,2)	1,37 (1,21-1,55)		1,18 (1,03-1,35)	
Supérieur	192 (4,5)	164 (6,3)	1,48 (1,24-1,75)		1,22 (1,00-1,49)	
Activité Professionnelle^b				< 0,0001		0,0795
Ménagère	1 603 (37,7)	1 041 (40,3)	1		1	
Secteur public	206 (4,8)	159 (6,2)	1,12 (0,96-1,31)		0,99 (0,83-1,18)	
Secteur privé	617 (14,5)	479 (18,6)	1,13 (1,02-1,25)		0,99 (0,88-1,12)	
Personnel	701 (16,5)	417 (16,1)	0,94 (0,84-1,04)		1,13 (1,00-1,28)	
Agriculteur/Pêcheur	428 (10,1)	132 (5,1)	0,54 (0,45-0,65)		0,84 (0,70-1,02)	
Autre	697 (16,4)	355 (13,7)	0,83 (0,74-0,94)		1,02 (0,90-1,16)	
Région, niveau du centre & distance (km)				< 0,0001		< 0,0001
Cliniques ambulatoires Bamako	1 426 (33,5)	1 364 (52,8)	1		1	
Hôpitaux Bamako & < 5	82 (1,9)	121 (4,7)	1,35 (1,14-1,61)		1,34 (1,13-1,60)	
Hôpitaux Bamako & [5-50[602 (14,2)	580 (22,4)	1,01 (0,92-1,11)		0,95 (0,86-1,05)	
Hôpitaux Bamako & ≥ 50	111 (2,6)	101 (3,9)	0,98 (0,81-1,19)		1,09 (0,90-1,32)	
Cliniques ambulatoires régionaux & < 5	203 (4,8)	170 (6,6)	0,94 (0,80-1,10)		0,94 (0,79-1,13)	
Cliniques ambulatoires régionaux & [5-50[267 (6,3)	57 (2,2)	0,29 (0,23-0,38)		0,41 (0,32-0,54)	
Cliniques ambulatoires régionaux & ≥ 50	295 (6,9)	45 (1,7)	0,22 (0,16-0,29)		0,27 (0,20-0,37)	
Hôpitaux régionaux & < 50	911 (21,4)	105 (4,1)	0,17 (0,14-0,21)		0,23 (0,19-0,29)	
Hôpitaux régionaux & ≥ 50	355 (8,4)	40 (1,6)	0,17 (0,12-0,23)		0,25 (0,18-0,34)	

Caractéristiques	Restant PDV	Retour dans le soin	Univariée		Multivariée	
	N = 4 252	N = 2 583	HR (IC à 95%)	P	HR (IC à 95%)	P
Durée sous TARV et variation sur 12 mois des CD4 entre l'initiation du TARV et la PDV (cells/μL)	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		<i>P</i>		<i>P</i>
				< 0,0001		< 0,0001
< 6	2 394 (56,3)	812 (31,4)	1		1	
[6-12[& < 50	392 (9,2)	316 (12,2)	2,02 (1,76-2,32)		1,75 (1,53-2,01)	
[6-12[& \geq 50	153 (3,6)	397 (15,4)	4,18 (3,66-4,77)		2,94 (2,58-3,34)	
\geq 12 & < 50	892 (21,0)	349 (13,5)	1,19 (1,04-1,37)		1,03 (0,89-1,19)	
\geq 12 & \geq 50	421 (9,9)	709 (27,5)	3,41 (3,06-3,79)		2,33 (2,09-2,60)	

^aAutres statuts matrimoniaux : célibataire, divorcé, veuf et manquant. ^bActivité professionnelle, variable combinant le type et le secteur d'activité : Femmes au foyer sans activité professionnelle, emploi salarié dans le secteur public ou privé, diverses activités non salariées, telles que travailleur indépendant, agriculteur/pêcheur et autres (au chômage dont étudiants et manquant).

Classification OMS révisée de l'adulte et de l'adolescent*

(* = toute personne séropositive de 15 ans et plus)

Classification clinique

Primo-infection VIH

- ⇒ Asymptomatique
- ⇒ Syndrome rétroviral aigu ou Primo-infection symptomatique

Stade 1

- ⇒ Asymptomatique
- ⇒ Lymphadénopathie persistante généralisée

Stade 2

- ⇒ Perte de poids modérée inexpliquée (< à 10% du poids présumé ou mesuré)
- ⇒ Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)
- ⇒ Zona
- ⇒ Perlèche
- ⇒ Ulcérations orales récurrentes
- ⇒ Prurigo
- ⇒ Dermite séborrhéique
- ⇒ Infections fongiques des ongles onychomycoses

Stade 3

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Perte de poids sévère (> 10% du poids corporel présumé ou mesuré)
- ⇒ Diarrhée chronique inexpliquée de plus de 1 mois
- ⇒ Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) de plus de 1 mois
- ⇒ Candidose orale

- ⇒ Leucoplasie chevelue de la langue
- ⇒ Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes
- ⇒ Infections bactériennes sévères (ex : pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite)
- ⇒ Stomatite/gingivite/périodontite aigue ulcéro-nécrosante

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Anémie inexplicée (<8 g/dl et/ou neutropénie (<500/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d'un mois

Stade 4

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- ⇒ Syndrome cachectique
- ⇒ Pneumonie à Pneumocystis
- ⇒ Pneumonie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- ⇒ Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus d'un mois)
- ⇒ Candidose de l'œsophage
- ⇒ Tuberculose extra pulmonaire
- ⇒ Sarcome de Kaposi
- ⇒ Toxoplasmose cérébrale
- ⇒ Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- ⇒ Infection disséminée à mycobactéries non-tuberculeuse
- ⇒ Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- ⇒ Cryptosporidiose
- ⇒ Isosporose
- ⇒ Infection herpétique viscérale

- ⇒ Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions)
- ⇒ Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- ⇒ Mycose disséminée (ex : histoplasmosse, coccidioïdomycose, pénicilliose)
- ⇒ Septicémie récurrente à salmonella non typhique
- ⇒ Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- ⇒ Cancer invasif du col utérin
- ⇒ Leishmaniose viscérale

Classification immunologique

Degré d'immunodépression	Nombre de TCD4 cells/mm ³
Non significative	≥ 500
Modérée	359 - 499
Avancée	200 - 349
Sévère	< 200