



HAL
open science

Combattre les facteurs associés à un mauvais pronostic chez les adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique sub-Saharienne

Delphine Perez-Gabillard

► **To cite this version:**

Delphine Perez-Gabillard. Combattre les facteurs associés à un mauvais pronostic chez les adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique sub-Saharienne. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0336 . tel-03554964

HAL Id: tel-03554964

<https://theses.hal.science/tel-03554964v1>

Submitted on 3 Feb 2022

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

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

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

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
SPÉCIALITÉ EPIDEMIOLOGIE

Par Delphine PEREZ - GABILLARD

**Combattre les facteurs associés à un mauvais pronostic chez les
adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique
sub-Saharienne**

Sous la direction de : Xavier ANGLARET

Soutenue le 3 décembre 2021

Membres du jury :

M. ALIOUM Ahmadou	PU, Université de Bordeaux	Président
Mme LEROY Valériane	DR Inserm, Université de Toulouse	Rapporteur
Mme BONNET Maryline	DR IRD, Université de Montpellier	Rapporteur
M. YAZDANPANAH Yazdan	PU-PH, Université Paris Diderot	Examineur
Mme DANEL Christine	Chercheuse, Université de Bordeaux	Invitée
M. MSELLATI Philippe	DR IRD, Université de Montpellier	Invité
M. ANGLARET Xavier	DR Inserm, Université de Bordeaux	Directeur

Combattre les facteurs associés à un mauvais pronostic chez les adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique sub-Saharienne

Résumé

Le traitement antirétroviral (ARV) a révolutionné le pronostic de la maladie à VIH. Avec un traitement ARV bien conduit on peut maintenant retrouver un niveau de risque de morbi-mortalité proche de celui de la population générale. Une grande partie des événements morbides et des décès survenant chez les personnes sous ARV peuvent donc maintenant être qualifiés "d'évitables". Pour éviter ces événements, il faut connaître les facteurs qui les favorisent. Avoir une vue d'ensemble de ces facteurs pronostiques ne va pas de soi. Les facteurs eux-mêmes, les méthodes utilisées pour les qualifier de facteur de mauvais pronostic et les niveaux de preuve pour arriver à cette conclusion sont de natures potentiellement très différentes.

Dans cette thèse, nous analysons la littérature consacrée aux facteurs associés à la mortalité des adultes infectés par le VIH en Afrique sub-Saharienne et nous en discutons les enseignements.

Nous avons retrouvé 59 articles, dont 14 comportaient uniquement un résultat d'analyse univarié et 45 un résultat d'analyse multivarié. Les périodes concernées par l'étude s'échelonnaient de 1986 à 2018. Le nombre de participants variait de 100 à 40657. La durée de suivi moyenne s'échelonnait de 2 mois à 6 ans et le pourcentage de décès observés s'étendait de 2.1% à 37%.

Les problèmes de qualité des données et de censure informative sont réels et fréquents. Les patients exclus des analyses ne sont pas exclus ou sortis prématurément de l'étude par hasard. Un grand nombre de participants n'implique pas systématiquement une grande robustesse. La qualité de type "recherche clinique" qu'on trouve dans les essais et cohortes dotés d'un dispositif d'ingénierie scientifique ne se retrouve pas forcément dans les bases de données issues de programmes de soins de routine. La "morbidité sévère" est souvent plus utilisée que la "mortalité" comme critère de jugement standard dans les essais d'intervention. Lorsque la preuve d'association d'une nouvelle intervention avec la mortalité est établie, elle l'est souvent secondairement à la faveur d'un suivi prolongé au-delà du suivi dans l'étude tel qu'il était initialement prévu. Si ce suivi prolongé n'est pas fait, des analyses de mortalité dotées de faible puissance ne doivent pas amener à jeter à tort un doute sur une intervention qui a été démontrée efficace pour réduire la morbidité sévère.

Pour diminuer la mortalité liée au VIH en Afrique sub-Saharienne il faut débiter le traitement ARV le plus tôt possible, pratiquer systématiquement (même à l'ère des ARV) une prophylaxie par le cotrimoxazole et une prophylaxie antituberculeuse, s'attacher à prévenir la non-observance et le cas échéant la corriger rapidement. Il s'agit de grands messages qui paraissent simples et bien connus mais sont encore incomplètement exploités. Si ces interventions étaient pratiquées partout, il est probable que le gain en survie serait spectaculaire.

Le repérage de certains facteurs de risque de mortalité ne donne pas de piste d'amélioration immédiate, mais indique des sujets à travailler. Par exemple, le traitement ARV ne corrige pas totalement par la perte de chance que représente une infection par le VHB active avant la mise sous ARV. Ceci invite donc à développer des programmes ambitieux pour lutter contre l'hépatite B, et à ne pas compter sur le seul traitement ARV sous l'argument qu'il contient des molécules actives contre le VHB. L'utilisation des marqueurs d'inflammation ou d'activation pourrait être intéressante dans une approche de médecine individualisée pour monitorer la répllication virale à bas bruit et orienter le traitement ARV en conséquence.

Mots clés : Afrique sub-Saharienne; Virus de l'immunodéficience humaine; adultes; traitement antirétroviral; mortalité; pronostic.

Fighting factors associated with poor prognosis among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa

Summary

Antiretroviral therapy (ARV) has revolutionized the prognosis of HIV disease. With a well-conducted ARV treatment, the risk of morbidity and mortality is now close to that of the general population. A large proportion of morbidity events and deaths occurring in people on ARV therapy can now be described as "avoidable". To avoid these events, it is necessary to know the factors that contribute to them. Having an overview of these prognostic factors is not self-evident. The factors themselves, the methods used to qualify them as poor prognostic factors and the levels of evidence to reach this conclusion are potentially very different.

In this document, we review the literature on factors associated with mortality of HIV-infected adults in sub-Saharan Africa and discuss the findings.

We found 59 articles, 14 of which had only a univariate analysis result and 45 had a multivariate analysis result. The time periods covered by the study ranged from 1986 to 2018. The number of participants ranged from 100 to 40657. The average follow-up time ranged from 2 months to 6 years and the percentage of observed deaths ranged from 2.1% to 37%.

Problems with data quality and informative censoring are real and frequent. Patients excluded from the analyses were not excluded or prematurely dropped out of the study by chance. A large number of participants does not systematically imply high robustness. The "clinical research" quality found in scientifically engineered trials and cohorts is not necessarily found in databases from routine care programs. "Severe morbidity" is often used more than "mortality" as a standard endpoint in intervention trials. When evidence of an association of a new intervention with mortality is established, it is often established secondarily through extended follow-up beyond the study follow-up as originally planned. If this extended follow-up is not done, low-powered mortality analyses should not be used to cast undue doubt on an intervention that has been shown to reduce severe morbidity.

To reduce HIV-related mortality in sub-Saharan Africa, ARV treatment must be started as early as possible, cotrimoxazole and TB prophylaxis must be routinely provided (even in the ARV era), and efforts must be made to prevent non-adherence and, whenever necessary, to correct it rapidly. These are key messages that seem simple and well known but are still incompletely implemented. If these interventions were practiced everywhere, it is likely that the gain in survival would be dramatic.

The identification of certain risk factors for mortality does not provide an immediate avenue for improvement, but it does indicate areas to work on. For example, ARV treatment does not totally correct for the loss of chance that active HBV infection represents before being put on ARV. This invites to develop ambitious programs to fight hepatitis B, and not to rely on ARV treatment alone under the argument that it contains active molecules against HBV. The use of inflammation or activation markers could be interesting in an individualized medicine approach to monitor low-level viral replication and orient ARV treatment accordingly.

Keywords : HIV ; mortality ; sub-Saharan Africa; adults ; Antiretroviral treatment ; prognosis.

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

Remerciements

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées au cours de cette thèse et qui m'ont encouragée.

A mon directeur de thèse, le Docteur Xavier Anglaret qui m'a permis de réaliser ce travail. Merci d'avoir été toujours présent pour moi depuis mon arrivée dans l'équipe, de m'avoir encadrée durant ces années de thèse et de m'avoir proposé ce sujet qui s'inscrivait dans la continuité de mes expériences passées. Je tiens à te remercier de transmettre tes connaissances scientifiques, ta rigueur scientifique, ton amour du travail bien fait et, par tes qualités humaines, de permettre à chacun de s'épanouir au sein de l'équipe.

Aux membres du jury

Merci d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. J'en suis très honoré et vous en remercie.

Merci à mes rapportrices, Valériane Leroy et Maryline Bonnet, de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. C'est une chance d'avoir 2 rapportrices de grande humanité.

Merci au Professeur Ahmadou ALIOUM, Professeur Yazdan Yazdanpanah, au Docteur Christine Danel et au Docteur Philippe MSELLATI d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. C'est un honneur pour moi d'avoir un jury composé de chercheurs éminents. Merci pour votre disponibilité.

A mes collègues d'Abidjan et de Bordeaux

Merci à l'ensemble des collaborateurs que j'ai rencontrés durant toutes ces années et qui ont contribué à ce travail.

En particulier, je tiens à remercier chaleureusement Alexandre, Badjé, Cécile, Eric, Gwen, Hélène, Jean-Baptiste, Laure, Ludivine, Mélanie, Olivier, Raoul, Serge, Sophie, Valérie. Merci pour vos encouragements. Votre amitié et votre soutien font de ces années de travail un parcours très agréable.

Un remerciement plus spécialement à ma collègue de bureau Corine. Merci de créer cette bonne ambiance de travail et pour ton soutien quotidien.

Merci à tout ceux qui ne m'ont pas découragée de faire une thèse, et qui m'ont tant soutenue.

A mes amis

Anne, Corinne, Eric, Hapsa, Julie, Karen, Marie, Pascal, Sébastien, Sabine, Sylvie qui m'ont tant aidée durant cette période, dans les bons et mauvais moments. Merci pour vos encouragements permanents et de m'avoir changé les idées quand il fallait.

A Nicolas, pour ton soutien essentiel durant cette fin de thèse.

A mon père, ma mère et ma soeur

À mes parents, sans qui je n'aurais pu accomplir ce chemin. Vous m'avez toujours soutenu avec générosité et amour. Toute mon affection et ma reconnaissance.

A ma fille

Merci pour ton soutien, ta patience durant tous ces moments où je n'étais pas assez disponible pour toi. Je te dédie ce travail.

Table des matières

Résumé.....	2
Remerciements.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	8
1 Liste des articles.....	10
2 Introduction.....	18
3 Notions essentielles sur l'infection par le VIH.....	19
3.1 Immunodépression et lymphocytes T-CD4+.....	19
3.2 Réplication virale et charge virale plasmatique.....	19
3.3 Morbidité associée au VIH.....	20
3.4 Traitement antirétroviral.....	20
3.5 Spécificité Africaines.....	21
4 Méthodes.....	22
4.1 Expérience personnelle.....	22
4.1.1 Environnement.....	22
4.1.2 Positionnement.....	23
4.1.3 Rôle personnel.....	23
4.2 Outils.....	25
4.2.1 Revue de la littérature.....	25
4.2.2 Méthodes statistiques.....	26
4.2.2.1 Mesure des incidences spécifiques.....	26
4.2.2.2 Modèle de survie avec événements récurrents.....	35
4.2.2.3 Modèles conjoints pour données longitudinales et données de survie.....	35
4.2.2.4 Scores de propension.....	37
5 Facteurs associés au pronostic.....	38
5.1 Présentation synthétique des facteurs concernés.....	38
5.2 Résultats détaillés pour chaque facteur.....	48
5.2.1 Facteurs liés à l'hôte.....	48
5.2.1.1 Age.....	48
5.2.1.2 Sexe.....	50
5.2.1.3 Indice de masse corporelle.....	52
5.2.1.4 Score de Karnofsky.....	53
5.2.1.5 Rapport cholestérol total/cholestérol HDL.....	54
5.2.2 Facteurs liés au VIH.....	55
5.2.2.1 Type VIH.....	55

5.2.2.2	Résistances aux ARV	56
5.2.2.3	ARN VIH-1 plasmatique	66
5.2.2.4	ADN VIH-1 cellulaire.....	67
5.2.3	Facteurs liés à d'autres pathogènes.....	77
5.2.3.1	Co-infection Tuberculeuse.....	77
5.2.3.2	Co-infection par HBV	78
5.2.3.3	Antigène cryptocoque circulant	79
5.2.4	Facteurs liés à l'interaction entre l'hôte et le VIH ou autres pathogènes	79
5.2.4.1	Délai depuis séroconversion	79
5.2.4.2	Stade clinique.....	80
5.2.4.3	Immuno-dépression CD4	81
5.2.4.4	Nombre de lymphocytes totaux	83
5.2.4.5	Hémoglobine.....	84
5.2.4.6	Plaquettes	85
5.2.4.7	Vitesse de sédimentation.....	86
5.2.4.8	Biomarqueurs d'inflammation ou d'activation	86
5.2.5	Facteurs liés au traitement.....	96
5.2.5.1	Type de régime ARV	96
5.2.5.2	Stade de début des ARV	96
5.2.5.3	Observance.....	97
5.2.5.4	IRIS tuberculeux	98
5.2.5.5	Temps passé sous traitement ARV	99
5.2.5.6	Prophylaxie par le cotrimoxazole	99
5.2.5.7	Prophylaxie antituberculeuse	101
5.2.5.8	Prophylaxie par le fluconazole.....	113
5.2.5.9	Combinaison de prophylaxies.....	113
5.2.5.10	Traitement curatif antituberculeux empirique	114
5.2.6	Facteurs liés au contexte	114
5.2.6.1	Année de début de traitement	114
5.2.6.2	Type d'établissement de santé.....	115
5.2.6.3	Paiement pour traitements.....	116
5.2.6.4	Tradithérapie	117
5.2.6.5	Rupture de stocks	117
5.2.6.6	Divers.....	118
6	Discussion	119
6.1	Comment lire la littérature	119
6.1.1	Notions essentielles	119

6.1.2	Essais randomisés, cohortes, programmes	120
6.1.3	Biais de sélection.....	121
6.1.4	Données manquantes.....	121
6.1.5	Biais d'attrition	123
6.1.6	Biais de confusion	125
6.1.7	Puissance	126
6.1.8	Causalité inverse	127
6.1.9	Biais de mesure	127
6.1.10	Choix des méthodes d'analyse de données	127
6.1.11	Choix du critère de jugement principal.....	128
6.1.12	Biais de publication.....	129
6.1.13	Limites de l'exercice.....	129
6.2	Interprétation de la littérature.....	130
7	Conclusion.....	134
8	Références bibliographiques	136

Liste des tableaux

Tableau 1: Articles rapportant une analyse de facteurs associés à la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne.....	40
Tableau 2: Variables ayant fait l'objet d'une analyse d'association avec la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne.....	44
Tableau 3. Association entre âge et mortalité	49
Tableau 4. Association entre sexe et mortalité.....	51
Tableau 5. Association entre IMC et mortalité	52
Tableau 6. Association entre score de Karnofsky et mortalité.....	54
Tableau 7. Association entre rapport cholestérol Total/cholestérol HDL et mortalité	54
Tableau 8. Association entre type de VIH et la mortalité	55
Tableau 9. Association entre résistance et la mortalité	56
Tableau 10. Association entre ARN VIH-1 plasmatique et mortalité.....	66
Tableau 11. Association entre ADN VIH-1 cellulaire et mortalité.....	67
Tableau 12. Association entre co-infection tuberculeuse et mortalité	77
Tableau 13. Association entre co-infection par HBV et mortalité	78
Tableau 14. Association entre antigène cryptocoque plasmatique et mortalité	79
Tableau 15. Association entre délai depuis la séroconversion et mortalité	79
Tableau 16. Association entre stade clinique et mortalité.....	80
Tableau 17. Association entre nombre de lymphocytes CD4 et mortalité.....	82
Tableau 18. Association entre nombre lymphocytes totaux et mortalité	83
Tableau 19. Association entre hémoglobine et mortalité.....	84
Tableau 20. Association entre nombre de plaquettes et mortalité.....	85
Tableau 21. Association entre vitesse de sédimentation et mortalité.....	86
Tableau 22. Association entre biomarqueurs d'inflammation/activation et mortalité.....	87
Tableau 23. Association entre type de régime ARV et mortalité.....	96
Tableau 24. Association entre début tardif de traitement ARV et mortalité.....	97
Tableau 25. Association entre observance et mortalité.....	98
Tableau 26: Articles rapportant une analyse de l'association entre IRIS et la mortalité.....	98
Tableau 27. Association entre temps passé sous ARV et mortalité	99
Tableau 28. Association entre prophylaxie par le CTX et mortalité.....	100
Tableau 29. Association entre prophylaxie antituberculeuse et mortalité	101
Tableau 30: Association entre prophylaxie par le fluconazole et mortalité.....	113
Tableau 31. Association entre combinaison de prophylaxies et mortalité.....	113

Tableau 32. Association entre traitement curatif antituberculeux empirique et mortalité.....	114
Tableau 33. Association entre année de début de traitement et mortalité.....	115
Tableau 34. Association entre type d'établissement de santé et mortalité	116
Tableau 35. Association entre paiement pour traitements et mortalité	116
Tableau 36. Association entre recours à une tradithérapie et mortalité	117
Tableau 37. Association entre rupture de stocks en ARV et mortalité	118

1 Liste des articles

Articles de Delphine Gabillard détaillés dans le mémoire (par ordre d'apparition)

1. **Gabillard D**, Lewden C, Ndoye I, Moh R, Segeal O, Tonwe-Gold B, Etard JF, Pagnaroat M, Fournier-Nicolle I, Eholie S, Konate I, Minga A, Mpoudi-Ngole E, Koulla-Shiro S, Zannou DM, Anglaret X, Laurent C, Group AMMS. Mortality, AIDS-morbidity, and loss to follow-up by current CD4 cell count among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in Africa and Asia: data from the ANRS 12222 collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):555-61.
2. **Gabillard D***, N'Takpe JB*, Chaix ML, Kouame GM, Moh R, Toni TA, Le Carrou J, Karcher S, Badje A, Emieme A, Menan H, Danel C, Anglaret X, Eholie SP. Virological failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep 15;76(10):2666-2674. (* *co-premiers auteurs*)
3. N'Takpe JB*, **Gabillard D***, Moh R, Gardiennet E, Emieme A, Badje A, Kouame GM, Toni TD, Karcher S, Carrou JL, Menan H, Danel C, Eholie SP, Rouzioux C, Anglaret X. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts. *EBioMedicine*. 2020;56:102815. (* *co-premiers auteurs*)
4. Affi R*, **Gabillard D***, Dunyach-Remy C, Ntakpe JB, Moh R, Badje A, Kouame GM, Karcher S, Le Carrou J, Danel C, Chevalier MF, Rouzioux C, Eholie SP, Lavigne JP, Inwoley A, Anglaret X, Weiss L. Association of Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and sCD14 With Mortality in HIV-1-Infected West African Adults With High CD4 Counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(1):138-45. (* *co-premiers auteurs*)
5. Badje A, Moh R, **Gabillard D**, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, Carrou JL, Kouame GM, Ouattara E, Messou E, Anzian A, Minga A, Gnokoro J, Gouesse P, Emieme A, Toni TD, Rabe C, Sidibe B, Nzunetu G, Dohoun L, Yao A, Kamagate S, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouame E, Daligou M, Hawerlander D, Ackoundze S, Koule S, Seri J, Ani A, Dembele F, Kone F, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatunde N, Bleoue G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Karcher S, Rouzioux C, Kouame A, Assi R, Bakayoko A, Domoua SK, Deschamps N, Aka K, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Journot V, Ahibo H, Ouassa T, Menan H, Inwoley A, Danel C, Eholie SP, Anglaret X. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.

Autres articles de Delphine Gabillard (par ordre alphabétique du premier auteur)

6. Anglaret X, Minga A, **Gabillard D**, Ouassa T, Messou E, Morris B, Traore M, Coulibaly A, Freedberg KA, Lewden C, Menan H, Abo Y, Dakoury-Dogbo N, Toure S, Seyler C, Group AMMS. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):714-23.
7. Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, **Gabillard D**, Messou E, Muzoora C, Samreth S, Nguyen BD, Borand L, Domergue A, Rapoud D, Natukunda N, Thai S, Juchet S, Eholie SP, Lawn

- SD, Domoua SK, Anglaret X, Laureillard D, Team SAT. Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2397-410.
8. Bonard D, Messou E, Seyler C, Vincent V, **Gabillard D**, Anglaret X. High incidence of atypical mycobacteriosis in African HIV-infected adults with low CD4 cell counts: a 6-year cohort study in Cote d'Ivoire. *AIDS*. 2004;18(14):1961-4.
 9. Boyd A, Houghtaling L, Moh R, Chekaraou MA, **Gabillard D**, Eholie SP, Anglaret X, Zoulim F, Danel C, Lacombe K, For The Anrs T, Anrs Var BVAS. Clinical Outcomes during Treatment Interruptions in Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus Co-infected Patients from Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(6):1936-42.
 10. Boyd A, Kouame MG, Houghtaling L, Moh R, **Gabillard D**, Maylin S, Abdou Chekaraou M, Delaugerre C, Anglaret X, Eholie SP, Danel C, Zoulim F, Lacombe K, Temprano A, studies AV. Hepatitis B virus activity in untreated hepatitis B e antigen-negative human immunodeficiency virus-hepatitis B virus co-infected patients from sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(8):437-45.
 11. Boyd A, Maylin S, Moh R, **Gabillard D**, Menan H, Mahjoub N, Danel C, Anglaret X, Eholie SP, Girard PM, Zoulim F, Delaugerre C, Lacombe K, study AV. Identifying patients infected with hepatitis B virus in sub-Saharan Africa: potential for misclassification. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83(3):248-51.
 12. Boyd A, Maylin S, Moh R, Mahjoub N, **Gabillard D**, Eholie SP, Danel C, Anglaret X, Zoulim F, Girard PM, Delaugerre C, Lacombe K, study AV. Hepatitis B surface antigen quantification as a predictor of seroclearance during treatment in HIV-hepatitis B virus coinfecting patients from Sub-Saharan Africa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):634-44.
 13. Boyd A, Moh R, **Gabillard D**, le Carrou J, Danel C, Anglaret X, Eholie SP, Maylin S, Delaugerre C, Zoulim F, Girard PM, Lacombe K, study AV. Low risk of lamivudine-resistant HBV and hepatic flares in treated HIV-HBV-coinfecting patients from Cote d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2015;20(6):643-54.
 14. Boyd A, Moh R, Maylin S, Abdou Chekaraou M, Mahjoub N, **Gabillard D**, Anglaret X, Eholie SP, Danel C, Delaugerre C, Zoulim F, Lacombe K, study AV. Effect of hepatitis B virus (HBV) surface-gene variability on markers of replication during treated human immunodeficiency virus-HBV infection in Western Africa. *Liver Int*. 2019;39(2):280-9.
 15. Boyd A, Moh R, Maylin S, Abdou Chekaraou M, Mahjoub N, **Gabillard D**, Anglaret X, Eholie SP, Delaugerre C, Danel C, Zoulim F, Lacombe K, study AV. Precore G1896A mutation is associated with reduced rates of HBsAg seroclearance in treated HIV hepatitis B virus co-infected patients from Western Africa. *J Viral Hepat*. 2018;25(10):1121-31.
 16. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Izie Bozama L, Tshibangu Sakubu G, Beuscart A, Yao C, **Gabillard D**, Kinda M, Augier A, Anglaret X, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041213.
 17. Danel C, **Gabillard D**, Inwoley A, Chaix ML, Toni TD, Moh R, Messou E, Bissagnene E, Salamon R, Eholie S, Anglaret X. Medium-term probability of success of antiretroviral treatment after early warning signs of treatment failure in West African adults. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(8):783-93.

18. Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh R, Lecarrou J, **Gabillard D**, Ntakpe JB, Deschamps N, Ouattara E, Perronne C, Eholie S, Anglaret X. Quantiferon-TB Gold: performance for ruling out active tuberculosis in HIV-infected adults with high CD4 count in Cote d'Ivoire, West Africa. *PLoS One*. 2014;9(10):e107245.
19. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, **Gabillard D**, Sorho S, Rouet F, Eholie S, Anglaret X. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):29-35.
20. Danel C, Moh R, Chaix ML, **Gabillard D**, Gnokoro J, Diby CJ, Toni T, Dohoun L, Rouzioux C, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X, Trivacan ATG. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis*. 2009;199(1):66-76.
21. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, Nzunetu G, **Gabillard D**, Rouet F, Sorho S, Chaix ML, Eholie S, Menan H, Sauvageot D, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X, Trivacan Atg. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1981-9.
22. Danel C, Moh R, Peytavin G, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Seri B, Nzunettu G, **Gabillard D**, Salamon R, Bissagnene E, Anglaret X. Lack of indinavir-associated nephrological complications in HIV-infected adults (predominantly women) with high indinavir plasma concentration in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(1):62-6.
23. Danel C, Peytavin G, Moh R, Konan R, **Gabillard D**, Anglaret X. Stability of ritonavir soft capsule formulation in patients with and without a refrigerator at home in Cote d'Ivoire. *Int J STD AIDS*. 2006;17(11):784-5.
24. De Beudrap P, Boulle C, Lewden C, **Gabillard D**, Nacro B, Diagbouga S, Fassinou P, Hien H, Laurent C, Msellati P, Group AMMS. Morbidity after antiretroviral therapy initiation in HIV-1-infected children in West Africa: temporal trends and relation to CD4 count. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):354-60.
25. Deuffic-Burban S, Losina E, Wang B, **Gabillard D**, Messou E, Divi N, Freedberg KA, Anglaret X, Yazdanpanah Y. Estimates of opportunistic infection incidence or death within specific CD4 strata in HIV-infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire: impact of alternative methods of CD4 count modelling. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(10):737-44.
26. Duvignac J, Anglaret X, Kpozehouen A, Inwoley A, Seyler C, Toure S, Gourvellec G, Messou E, **Gabillard D**, Thiebaut R. CD4+ T-lymphocytes natural decrease in HAART-naive HIV-infected adults in Abidjan. *HIV Clin Trials*. 2008;9(1):26-35.
27. Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, **Gabillard D**, Serra B, Abejegah C, le Gal C, Abidoeye AT, Douthi M, Owhin S, Seri B, Vihundira JK, Bererd-Camara M, Schaeffer J, Danet N, Augier A, Ogbaini-Emovon E, Salam AP, Ahmed LA, Duraffour S, Horby P, Gunther S, Adedosu AN, Ayodeji OO, Anglaret X, Malvy D, group Ls. Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):e469-e78.
28. Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, Serra B, Abejegah C, **Gabillard D**, Douthi M, Alabi JF, Adedokun MA, Akinpelu AO, Oyegunle OO, Etafo J, Dede AO, Onyechi MN, Ireneh MU, Gbenga-Ayeni O, Fadiminiyi KG, Ehigbor PI, Ouattara E, Levy-Marchal C, Karcher

- S, N'Guessan-Koffi L, Ahyi I, Amani E, Diabate M, Siloue B, Schaeffer J, Augier A, Ogbaini-Emovon E, Salam AP, Horby P, Ahmed LA, Gunther S, Adedosu AN, Anglaret X, Ayodeji OO, Malvy D. Lassa fever clinical course and setting a standard of care for future randomized trials: A protocol for a cohort study of Lassa-infected patients in Nigeria (LASCOPE). *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101557.
29. Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, **Gabillard D**, Ello F, Messou E, Zoungrana J, Diallo I, Diallo M, Bado G, Cisse M, Maiga AI, Anzian A, Toni TD, Congo-Ouedraogo M, Toure-Kane C, Seydi M, Minta DK, Sawadogo A, Sangare L, Drabo J, Karcher S, Le Carrou J, de Monteynard LA, Peytavin G, Gabassi A, Girard PM, Chaix ML, Anglaret X, Landman R, Thilao ASG. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2019;6(11):e750-e9.
 30. Ghehi C, **Gabillard D**, Moh R, Badje A, Kouame GM, Oouttara E, Ahibo H, N'Takpe JB, Lecarrou J, Eholie SP, Anglaret X, Danel C. High correlation between Framingham equations with BMI and with lipids to estimate cardiovascular risks score at baseline in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136 in Cote d'Ivoire. *PLoS One.* 2017;12(6):e0177440.
 31. Danel C, Moh R, **Gabillard D**, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpe JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouame A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibe B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouame E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundze S, Hawerlander D, Ani A, Dembele F, Kone F, Guehi C, Kanga C, Koule S, Seri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoue G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassan-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semde C, Kouame A, Massumbuko JM, Chene G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Eholie SP, Anglaret X. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
 32. Guehi C, Badje A, **Gabillard D**, Ouattara E, Koule SO, Moh R, Ekouevi D, Ahibo H, N'Takpe JB, Menan GK, Deschamps N, Lecarrou J, Eholie S, Anglaret X, Danel C. High prevalence of being Overweight and Obese HIV-infected persons, before and after 24 months on early ART in the ANRS 12136 Temprano Trial. *AIDS Res Ther.* 2016;13:12.
 33. Houghtaling L, Moh R, Abdou Chekaraou M, **Gabillard D**, Anglaret X, Eholie SP, Zoulim F, Danel C, Lacombe K, Boyd A. CD4+ T Cell Recovery and Hepatitis B Virus Coinfection in HIV-Infected Patients from Cote d'Ivoire Initiating Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018;34(5):439-45.
 34. Jean K, **Gabillard D**, Moh R, Danel C, Desgrees-du-Lou A, N'Takpe J B, Le Carrou J, Badje A, Eholie S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R. Decrease in sexual risk behaviours after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Cote d'Ivoire. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:18977.
 35. Jean K, **Gabillard D**, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrees-du-Lou A, Eholie S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R. Effect of early antiretroviral therapy on sexual behaviors and HIV-1 transmission risk among adults with diverse heterosexual partnership statuses in Cote d'Ivoire. *J Infect Dis.* 2014;209(3):431-40.

36. Jean K, Niangoran S, Danel C, Moh R, Kouame GM, Badje A, **Gabillard D**, Eholie S, Dray-Spira R, Lert F, Anglaret X, Desgrees-Du-Lo UA. Early antiretroviral therapy initiation in west Africa has no adverse social consequences: a 24-month prospective study. *AIDS*. 2016;30(10):1677-82.
37. Kouame G, Danel C, Moh R, Badje A, Jean K, N'Takpe J B, **Gabillard D**, Le Carrou J, du Lou AD, Deschamps N, Eholie S, Anglaret X. WHO guidelines for antiretroviral therapy in serodiscordant couples in sub-Saharan Africa: how many fit? *AIDS*. 2014;28(10):1533-5.
38. Kouame GM, Boyd A, Moh R, Badje A, **Gabillard D**, Ouattara E, Ntakpe JB, Emieme A, Maylin S, Chekaraou MA, Eholie SP, Zoulim F, Lacombe K, Anglaret X, Danel C, French National Agency for Research on A, Viral Hepatitis T, Groups AVS. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)-Coinfected Patients With High HBV Replication. *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):112-20.
39. Lewden C, **Gabillard D**, Minga A, Ekouevi DK, Avit D, Konate I, Amani-Bosse C, Messou E, Coffie P, Ouedraogo A, Laurent C, Anglaret X, Group AMS. CD4-specific mortality rates among HIV-infected adults with high CD4 counts and no antiretroviral treatment in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(2):213-9.
40. Loko MA, Toure S, Dakoury-Dogbo N, **Gabillard D**, Leroy V, Anglaret X. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. *AIDS*. 2005;19(4):443-5.
41. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, Wang B, Wolf LL, Messou E, **Gabillard D**, Seyler C, Freedberg KA, Anglaret X. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2007;12(4):543-51.
42. Marcellin F, Moh R, Carrieri MP, Danel C, Protopopescu C, **Gabillard D**, Spire B, Anglaret X. Depressive symptoms and exposure to efavirenz in West African HIV-infected adults. *HIV Clin Trials*. 2008;9(6):445-7.
43. Messou E, Chaix ML, **Gabillard D**, Minga A, Losina E, Yapo V, Kouakou M, Danel C, Sloan C, Rouzioux C, Freedberg KA, Anglaret X. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(4):356-64.
44. Messou E, Chaix ML, **Gabillard D**, Yapo V, Toni TD, Minga A, Kouakou MG, Ouattara E, Rouzioux C, Danel C, Eholie SP, Anglaret X. Increasing rate of TAMs and etravirine resistance in HIV-1-infected adults between 12 and 24 months of treatment: the VOLTART cohort study in Cote d'Ivoire, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(2):211-9.
45. Messou E, **Gabillard D**, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholie S, Rouet F, Seyler C, Danel C, Anglaret X. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):435-42.
46. Messou E, Kouakou M, **Gabillard D**, Gouesse P, Kone M, Tchehy A, Losina E, Freedberg KA, Dri-Yoman TN, Anzian A, Toure S, Anglaret X. Medication possession ratio: predicting and decreasing loss to follow-up in antiretroviral treatment programs in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57 Suppl 1:S34-9.

47. Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix ML, Dohoun L, Abo Y, Coulibaly A, Duvignac J, **Gabillard D**, Rouet F, Rouzioux C. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):350-4.
48. Minga AK, Lewden C, **Gabillard D**, Bomisso GI, Toni TD, Emieme AA, Yapo V, Inwoley A, Salamon R, Anglaret X, Agence Nationale de Recherches sur le Sida Primo CISG. CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters. *AIDS*. 2011;25(6):819-23.
49. Moh R, Badje A, N'Takpe J B, Kouame GM, **Gabillard D**, Ouassa T, Ouattara E, Le Carrou J, Bohoussou F, Messou E, Eholie S, Anglaret X, Danel C. Screening for active tuberculosis before isoniazid preventive therapy among HIV-infected West African adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(12):1237-44.
50. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, **Gabillard D**, Anzian A, Abo Y, Salamon R, Bissagnene E, Seyler C, Eholie S, Anglaret X. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007;21(18):2483-91.
51. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Konga C, Inwoley A, **Gabillard D**, Bissagnene E, Salamon R, Anglaret X. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2005;10(5):615-24.
52. Mohareb AM, Kouame GM, Gabassi A, **Gabillard D**, Moh R, Badje A, Emieme A, Maylin S, Menan H, Hyle EP, Delaugerre C, Danel C, Anglaret X, Lacombe K, Eholie SP, Boyd A. Mortality in relation to hepatitis B virus (HBV) infection status among HIV-HBV co-infected patients in sub-Saharan Africa after immediate initiation of antiretroviral therapy. *J Viral Hepat*. 2021;28(4):621-9.
53. Ndawinz JD, Anglaret X, Delaporte E, Koulla-Shiro S, **Gabillard D**, Minga A, Costagliola D, Supervie V. New indicators for delay in initiation of antiretroviral treatment: estimates for Cameroon. *Bull World Health Organ*. 2015;93(8):521-8.
54. N'Dri-Yoman T, Anglaret X, Messou E, Attia A, Polneau S, Toni T, Chenal H, Seyler C, **Gabillard D**, Wakasugi N, Eholie S, Danel C. Occult HBV infection in untreated HIV-infected adults in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther*. 2010;15(7):1029-34.
55. N'Takpe JB*, **Gabillard D***, Moh R, Gardienet E, Toni TD, Kouame GM, Badje A, Emieme A, Karcher S, Le Carrou J, Ménan H, Danel C, Eholie SP, Rouzioux C, Anglaret X, Lambotte O. Elite and viremic HIV-1 controllers in West Africa. *AIDS*. 2021 Sep 14. (* *co-premiers auteurs*)
56. Ouattara E, Danel C, Moh R, **Gabillard D**, Peytavin G, Konan R, Carrou JL, Bohoussou F, Eholie SP, Anglaret X. Early upper digestive tract side effects of zidovudine with tenofovir plus emtricitabine in West African adults with high CD4 counts. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18059.
57. Ouattara E, Messou E, **Gabillard D**, Seyler C, Anglaret X. Are a past history of tuberculosis and WHO clinical stage associated with incident tuberculosis in adults receiving antiretroviral therapy?, reply to Lawn et al. *AIDS*. 2007;21(3):389-90.
58. Ouattara EN, Anglaret X, Wong AY, Chu J, Hsu HE, Danel C, Eholie S, Moh R, **Gabillard D**, Walensky RP, Freedberg KA. Projecting the clinical benefits and risks of using

- efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age. *AIDS*. 2012;26(5):625-34.
59. Ouattara EN, MacLean RL, Danel C, Borre ED, **Gabillard D**, Huang M, Moh R, Paltiel AD, Eholie SP, Walensky RP, Anglaret X, Freedberg KA. Cost-effectiveness and budget impact of immediate antiretroviral therapy initiation for treatment of HIV infection in Cote d'Ivoire: A model-based analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0219068.
 60. Ouattara EN, Robine M, Eholie SP, MacLean RL, Moh R, Losina E, **Gabillard D**, Paltiel AD, Danel C, Walensky RP, Anglaret X, Freedberg KA. Laboratory Monitoring of Antiretroviral Therapy for HIV Infection: Cost-Effectiveness and Budget Impact of Current and Novel Strategies. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1454-62.
 61. Pasquet A, Messou E, **Gabillard D**, Minga A, Depoulosky A, Deuffic-Burban S, Losina E, Freedberg KA, Danel C, Anglaret X, Yazdanpanah Y. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *PLoS One*. 2010;5(10):e13414.
 62. Pistone T, Ouattara E, **Gabillard D**, Lele N, Duvignaud A, Cordel H, Malvy D, Bouchaud O, Abgrall S, Group AVS. Travel-related health events and their risk factors in HIV-infected sub-Saharan migrants living in France and visiting their native country: The ANRS VIHVO cohort study. *Travel Med Infect Dis*. 2019;29:40-7.
 63. Protopopescu C, Marcellin F, Preau M, **Gabillard D**, Moh R, Minga A, Anzian A, Carrieri MP, Danel C, Spire B. Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Cote d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). *Trop Med Int Health*. 2010;15(6):706-12.
 64. Ross JM, Badje A, Rangaka MX, Walker AS, Shapiro AE, Thomas KK, Anglaret X, Eholie S, **Gabillard D**, Boulle A, Maartens G, Wilkinson RJ, Ford N, Golub JE, Williams BG, Barnabas RV. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV*. 2021;8(1):e8-e15.
 65. Seri B, Minga A, **Gabillard D**, Dembele B, Konate S, Le Carrou J, Dohoun L, Abo Y, Karcher S, Coffie P, N'Dri-Yoman T, Attia A, Eholie SP, Danel C, Lacombe K, Anglaret X, Boyd A. Twenty-Year Evolution of Hepatitis B Virus and Human Immunodeficiency Virus Prevalence and Incidence in Voluntary Blood Donors in Cote d'Ivoire. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(4):ofy060.
 66. Seyler C, Adje-Toure C, Messou E, Dakoury-Dogbo N, Rouet F, **Gabillard D**, Nolan M, Toure S, Anglaret X. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa. *AIDS*. 2007;21(9):1157-64.
 67. Seyler C, Messou E, **Gabillard D**, Inwoley A, Alioum A, Anglaret X. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(11):1338-47.
 68. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, **Gabillard D**, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):123-7.
 69. Toure S, **Gabillard D**, Inwoley A, Seyler C, Gourvellec G, Anglaret X. Incidence of neutropenia in HIV-infected African adults receiving co-trimoxazole prophylaxis: a 6-year cohort study in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(8):785-90.

70. Vessiere A, Font H, **Gabillard D**, Adonis-Koffi L, Borand L, Chabala C, Khosa C, Mavale S, Moh R, Mulenga V, Mwangi-Amumpere J, Taguebue JV, Eang MT, Delacourt C, Seddon JA, Lounnas M, Godreuil S, Wobudeya E, Bonnet M, Marcy O. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):136.
71. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, **Gabillard D**, Walensky RP, Moh R, Danel C, Sloan CE, Losina E, Freedberg KA, Investigators CE-I. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. *Antivir Ther.* 2010;15(3):351-61.

2 Introduction

Cette thèse a pour objectif de recenser les facteurs liés à un mauvais pronostic chez les adultes sous traitement ARV en Afrique sub-Saharienne, pour mieux les connaître et donc mieux les combattre.

Ce travail de recensement est nécessaire parce que :

- le traitement ARV en lui même a révolutionné le pronostic de la maladie. Avec un traitement ARV bien conduit on peut maintenant retrouver un niveau de risque de morbi-mortalité proche de celui de la population générale. (1-3) Une grande partie des événement morbide et des décès survenant chez une personnes sous ARV peuvent donc maintenant être qualifiés "d'évitables". Pour éviter ces événements, il faut connaître les facteurs qui les favorisent ;
- avoir une vue d'ensemble de ces facteurs pronostiques ne va pas de soi. Les facteurs eux mêmes, les méthodes utilisées pour les qualifier de facteur de mauvais pronostic, et les niveaux de preuve pour arriver à cette conclusion sont de natures potentiellement très différentes.

Dans la littérature on trouve beaucoup de données sur les facteurs associés au pronostic, mais l'association ne prouve pas la causalité.(4) En gardant cette notion essentielle en tête, la mise en évidence d'une association même potentiellement non causale dit souvent quelque chose d'intéressant sur les mécanismes en cause, même si elle invite le cas échéant à rechercher les facteurs de confusion qu'on n'a pas immédiatement identifié. L'intérêt qu'on peut porter à un facteur associé au pronostic réclame donc de recenser les preuves statistiques qu'on a de cette association puis de discuter les facteurs de confusion éventuels. Il faut ensuite se poser la question de savoir si cette mise en évidence d'un lien avec le pronostic et les hypothèses sur les mécanismes en cause peut donner lieu à une intervention permettant d'améliorer le pronostic.

L'arrivée des ARV a bouleversé le pronostic de la maladie, et donc changé l'importance des facteurs associés au pronostic. Les questions de prise en charge actuelles se posent dans un monde ou le traitement ARV dit "universel" (donc prescrit chez toute personne infectée par le VIH, quel que soit le stade de la maladie) est la règle. (5) Dans ce monde, pour assurer un bon pronostic il faut d'abord débiter un traitement ARV, puis s'assurer de son efficacité tout au long d'un suivi prévu pour durer toute la vie.

Même si cette thèse porte sur les facteurs associés au pronostic chez les personnes sous ARV, elle recensera tout de même les facteurs pronostiques qui avaient été mis en évidence avant l'ère des ARV pour une raison simple : ces facteurs pronostiques sans ARV permettent de mieux connaître l'histoire naturelle (sans traitement) de la maladie à VIH, et la connaissance de cette histoire naturelle est toujours utile pour prendre en charge une maladie curable.

3 Notions essentielles sur l'infection par le VIH

Plusieurs mémoires de doctorat rédigés par des membres de notre équipe ont récemment rappelé les points clés de l'histoire, la physiopathologie, l'épidémiologie, la clinique et la thérapeutique de l'infection par le VIH. (6–8)

Pour ne pas répéter des choses déjà écrites, nous ferons ici un résumé rappelant les notions essentielles à connaître pour comprendre la problématique étudiée dans cette thèse.

3.1 Immunodépression et lymphocytes T-CD4+

Le VIH est un retrovirus découvert en 1983. (9) Ce virus a comme cible principale (mais non exclusive) les « lymphocytes T-CD4+ » (qu'on appellera "lymphocytes CD4", ou "CD4"), qu'il détruit par plusieurs mécanismes, infection directe ou réaction immunitaire. (10–13) Cette destruction entraîne une immunodépression cellulaire qui expose à un certain nombre de maladies. (11) Le taux de lymphocytes CD4 se mesure dans le sang circulant. Chez les personnes infectées par le VIH non traitées, l'immunodépression s'installe progressivement, et la baisse du taux de CD4 au fil des années est régulière et presque linéaire (avec cependant un creux transitoire au moment de la primo-infection et une accélération de la pente en fin de maladie). En une moyenne d'environ 10 ans, une personne infectée passe ainsi d'un chiffre sub-normal proche de 1000 lymphocytes par mm^3 à un chiffre proche de 0.

Ce taux de lymphocytes CD4 circulants est considéré depuis les années 1980 comme le premier marqueur du risque de morbi-mortalité liée au VIH. Plus le taux de CD4 est bas, plus ce risque est élevé, et à chaque niveau de CD4 correspond un risque et un spectre de maladies associées bien précis. (14–16) En pratique clinique, connaître le taux de lymphocytes CD4 circulant d'une personne infectée a donc permis très tôt d'orienter les diagnostics en donnant aux présentations syndromiques une valeur prédictive pour des pathologies précises, en orientant les explorations à réaliser pour confirmer ou infirmer ces pathologies, voire en orientant une pratique de traitements d'épreuves lorsque des diagnostics de certitudes ne pouvaient pas être établis facilement. (17)

3.2 Réplication virale et charge virale plasmatique

Dès son arrivée dans l'organisme, le VIH se niche dans un certain nombre de cellules, qui l'hébergent ensuite indéfiniment et constituent son réservoir. Il s'y multiplie activement puis passe dans le système sanguin. Cette activité de multiplication se mesure par la quantification de l'ARN viral circulant dans le plasma, qu'on appelle en routine "charge virale" circulante. La charge virale se mesure en copies par mm^3 (ou en \log_{10} copies par mm^3) de plasma. (18) Quand elle est en dessous du seuil de détection on dit qu'elle est "indétectable". Au fil des années et du perfectionnement des techniques, ce seuil est passé de plusieurs centaines par mm^3 à quelques copies par mm^3 . Chez les personnes non traitées, cette charge virale circulante n'a pas la même évolution linéaire ni la même utilité clinique que le taux de lymphocytes CD4. Elle passe par un pic initial au moment de la primo-infection, puis diminue et remonte ensuite progressivement vers un plateau. (19–22) Certaines personnes parviennent à "contrôler" spontanément leur réplication virale et à garder une charge virale circulante très basse pendant longtemps. (23,24)

La majorité des personnes infectées atteignent cependant un plateau autour de 10^4 et 10^5 copies/ml. (25,26)

3.3 Morbidité associée au VIH

La morbidité associée à l'infection par le VIH est traditionnellement qualifiée "d'opportuniste", mais ce terme est parfois mal compris. Le terme "d'opportuniste" est normalement utilisé pour désigner une maladie qui émerge à la faveur de l'immunodépression. Mais on peut en fait distinguer plusieurs types de maladies liées à la maladie à VIH :

- des maladies infectieuses, qui peuvent être :
 - des infections opportunistes au sens classique du terme, qui désigne des maladies exceptionnelles dans la population générale et qui ne se rencontrent que chez les immunodéprimés. Dans la maladie à VIH, elles ne surviennent généralement qu'en dessous d'un seuil de lymphocytes CD4 témoignant d'un stade d'immunodépression avancée. On trouve dans ce groupe toutes les infections opportunistes du stade SIDA (cryptococcose, pneumocystose etc.) à l'exception de la tuberculose et des maladies bactériennes, et certaines maladies liées à l'action infectieuse directe du VIH lui même. (27–29)
 - des infections qui existent (et sont parfois fréquentes) dans la population générale, mais sont plus fréquentes chez les immunodéprimés. Elles peuvent survenir à tous les stades mais deviennent de plus en plus fréquentes au fur et à mesure que les CD4 baissent. On trouve dans ce groupe la tuberculose et un certain nombre de maladies bactériennes invasives non tuberculeuses. (30–32)
- *des maladies non infectieuses* qui peuvent être soit tumorales (associées à des virus oncogènes dont la virulence est accrue par l'immunodépression, ou à une action oncogène directe du VIH) soit résulter des conséquences de l'inflammation et activation immunitaire chronique liée à la réplication virale non contrôlée (on trouve notamment dans ce dernier groupe des maladies vasculaires). (33) Dans la mesure où toutes ces maladies sont liées à l'infection par le VIH, il est normal qu'elles paraissent associées à une histoire comportant une part incontournable d'immunodépression qui est la marque de l'infection par le VIH non contrôlée. Néanmoins ce dernier groupe des maladies non infectieuses résulte plus d'une activité virale prolongée et leur association à un seuil ou un niveau de CD4 est donc beaucoup moins net que pour les maladies infectieuses.

3.4 Traitement antirétroviral

Depuis la fin des années 1990 on dispose de médicaments « antirétroviraux » (ARV) qui permettent de supprimer la réplication virale. S'ils ne permettent pas d'éradiquer le virus qui persiste dans les réservoirs et donc de guérir, ils permettent néanmoins de le mettre en sommeil. Sous traitement ARV efficace, on voit donc disparaître les effets délétères liés à la multiplication du virus, remonter le chiffre de CD4, diminuer la charge virale, et diminuer les marqueurs biologiques de l'inflammation. Le résultat est une diminution drastique du risque de maladies opportuniste et de décès.(34–39)

En 20 ans d'existence, les progrès concernant ces traitements ARV ont été spectaculaires, en termes de nombre de molécules disponibles, tolérance, efficacité et algorithmes d'utilisation. Les principes d'utilisation du traitement ARV peuvent se résumer de la façon suivante :

- Il y a trois périodes dans l'histoire du traitement de la maladie à VIH: (i) une période où le traitement ARV n'était pas recommandé en soins standards (jusqu'à la fin des années 1990); (40–42)(ii) une période où le traitement ARV est devenu le standard de soins, et où sa prescription était recommandée sur la base de la présence d'un certain nombre de critères, dont le plus important était un seuil de CD4 (entre la fin des années 1990 et le début des années 2010). Le principe était que le rapport bénéfice/risque était considéré comme favorable lorsque le chiffre de CD4 descendait en dessous de ce seuil, mais n'était pas prouvé au dessus. Ce seuil a évolué au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances et de l'apparition de traitements mieux tolérés ;(43,44) (ii) la période actuelle (depuis le début des années 2010) où traitement ARV doit désormais être débuté chez toute personne infectée par le VIH, dès le diagnostic, et quel que soit le taux de lymphocytes CD4 avec disparition totale de la notion de seuil. (5,45,46)
- Le meilleur marqueur objectif de l'efficacité du traitement ARV est la charge virale plasmatique. Le but est d'atteindre très rapidement (en peu de mois) une charge virale "indétectable", qui signe le contrôle virologique, puis de s'assurer que cette indétectabilité persiste.(47,48)
- Dans la mesure où il s'agit d'un traitement anti-infectieux à vie, le traitement ARV induit une pression de sélection et le risque d'émergence de mutations de résistance. Cette pression est différente selon les molécules utilisées et leurs associations. (49–51) Pour contrer ce risque de résistance, on utilise des multithérapies et/ou des médicaments ayant une barrière génétique élevée. (51,52) Dans ce contexte de traitement anti-infectieux chronique et de risque de résistance, le premier déterminant du succès est l'observance. (53–55) Une bonne observance implique une bonne compréhension de la maladie et du traitement par la personne traitée, avant même la mise en route du traitement, puis tout au long du suivi.

3.5 Spécificité Africaines

La maladie à VIH en Afrique sub-Saharienne a plusieurs particularités par rapport à l'Europe de l'Ouest:

- C'est le continent le plus affecté par la pandémie de VIH. 25.3 millions de personnes sont actuellement infectées par le VIH en Afrique sub-Saharienne, ce qui représente 67% des cas mondiaux (contre respectivement 5.8 et 15.4% pour Europe de l'Ouest et l'Asie). (56)
- L'épidémie en Afrique sub-Saharienne est à forte prédominance féminine (actuellement 63% de femmes parmi les personnes infectées), en contraste avec ce qu'on a en Europe de l'Ouest (actuellement 23% de femmes).(56,57)
- En Afrique sub-Saharienne, les deux premières causes de morbi-mortalité liées au VIH sont la tuberculose et les autres maladies bactériennes invasives. C'était le cas avant l'ère

des ARV, et il semble que ça soit toujours le cas depuis l'avènement des ARV.(58–61). En Europe de l'Ouest, les principales causes de morbi-mortalité avant l'ère des ARV était la pneumocystose, sarcome de Kaposi et l'infection à cytomégalovirus CMV.(62,63) Depuis l'avènement des ARV, les causes de décès ont changées, avec une réduction des maladies opportunistes classiques classant SIDA, et une augmentation des comorbidités liées au mode de vie, cardiovasculaires, aux infections dont hépatites et lymphomes, vieillissement, toxicité médicamenteuse et phénomène de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.(64–70)

- La perception de la maladie, l'accès aux médicaments ARV ou aux mesures de CD4 et de charge virale, et l'organisation du système de soin sont évidemment très liés au contexte socio-économique et culturel. Il est donc facilement compréhensible que lorsqu'on s'intéresse aux facteurs associés au succès ou à l'échec du traitement ARV, on doive s'intéresser à ces aspects contextuels, et que ces aspects puissent être différents d'une zone géographique à l'autre. (71–73)

4 Méthodes

4.1 Expérience personnelle

4.1.1 Environnement

Depuis décembre 2002, je suis biostatisticienne dans l'équipe IDLIC « maladies infectieuses dans les pays à ressources limitées » (Directeur Xavier Anglaret) du centre INSERM 1219 « Bordeaux Population Health » (Directeur Christophe Tzourio). Ce centre est positionné à l'Institut Epidémiologie Santé Publique et Développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux.

L'équipe IDLIC existe depuis plus de 25 ans et a connu une progression continue des activités. Pendant les 15 premières années, l'activité a été exclusivement consacrée à la pathologie à VIH en Afrique sub-Saharienne et s'est déroulée dans un petit nombre de pays. Depuis 2009, cette activité s'est ouverte à d'autres maladies infectieuses, tuberculose, hépatites virales, puis fièvres hémorragiques, tout en montant considérablement en puissance en terme de pays partenaires.

Cette équipe a depuis le début un fonctionnement très particulier, structuré sur une base binationale, en collaboration étroite entre Bordeaux et Abidjan. Ce partenariat a d'abord pris la forme d'un « site international ANRS [Agence de Recherche sur le SIDA] » (depuis 1994), puis d'un Laboratoire International Associé (LIA) Inserm (depuis 2012). Au sein de ce LIA, l'ingénierie scientifique des projets que nous menons en commun entre français et ivoiriens est structurée sous forme de « Centre de Méthodologie et de Gestion » (CMG) baptisé « Mereva ».

C'est à partir de ce CMG binational que nous gérons ensemble actuellement 20 programmes incluant plus de 30 études, qui se déroulent dans 19 pays différents (principalement Brésil, Burkina Faso, Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, République démocratique du Congo, Mali, Mozambique, Nigéria, Ouganda, Sénégal, Togo, Vietnam, Zambie).

4.1.2 Positionnement

Je suis responsable du pôle biostatistiques au sein du CMG Mereva. Je travaille avec l'ensemble des membres de Mereva (directeur, coordinateurs, responsables des autres pôles, chefs de projets et autres statisticiens) et également en étroite collaboration avec des chercheurs, médecins, gestionnaires de bases de données et moniteurs d'étude clinique des pays africains partenaires, qui sont soit des personnels dédiés à la coordination locale de nos études multicentriques, soit des personnels des centres de soins. Au quotidien, nous travaillons à distance et j'effectue ponctuellement des missions à Abidjan.

Les différentes études m'ont emmenée à travailler également régulièrement depuis 19 ans avec d'autres équipes de recherche en France ou dans d'autres pays, dans une perspective très pluridisciplinaire.

L'environnement du centre Inserm 1219 et de l'Institut Epidémiologie Santé Publique et Développement (ISPED) fait que nous avons la chance d'avoir une équipe Inserm "Biostatistiques" et une importante plateforme de méthodologie et gestion d'études cliniques, l'ensemble ayant depuis plus de 20 ans une animation scientifique et technique commune. Je participe donc régulièrement à ces activités transversales et je peux avoir recours à ces autres équipes lorsque j'ai des questions techniques particulières.

Toutes ces études offrent de nombreux sujets de stage de master ou de doctorat en épidémiologie et santé publique. Tous les ans des professionnels appartenant à nos équipes africaines partenaires viennent suivre les Master "Epidémiologie" ou "Santé Internationale" à l'ISPED avant de devenir chercheur junior dans leur équipe d'origine. Certains poursuivent ensuite en thèse de science, et deviennent les cadres de nos équipes partenaires. De formation généralement médicale, la plupart d'entre eux ont un besoin important de formation dans le domaine des biostatistiques. Je les accompagne dans cette formation et participe activement à l'encadrement de leur stage dans le domaine des statistiques. Je les forme notamment à la préparation des bases de données et à la conception et à réalisation du plan d'analyse, et les aide à améliorer la maîtrise du logiciel SAS.

4.1.3 Rôle personnel

J'interviens à tous les niveaux de réalisation d'une étude clinique, depuis la conception jusqu'à la publication et l'archivage. La première phase consiste à aider les cliniciens dans le choix de la question et des méthodes de l'étude (schéma d'étude, objectifs, critère de jugement, etc.), au calcul de la taille d'étude, à la conclusion concernant la faisabilité et la pertinence. La deuxième phase consiste à rédiger la partie « analyses statistiques » du protocole, établir le cas échéant liste de randomisation et superviser la réalisation du logiciel de randomisation, valider les cahiers d'observation (CRF) et les tables de recueil des données, rédiger les procédures de contrôle de cohérence des données, rédiger le plan d'analyse, préparer les programmes d'analyse, rédiger les rapports d'analyse intermédiaires et final, participer aux réunions du conseil scientifique et du comité indépendant de surveillance, rédiger les articles et archiver les données. Mon travail a amené à la publication de 71 articles dans des revues scientifiques à comité de lecture (liste en page 10).

J'ai notamment été statisticienne et membre de l'équipe investigatrice des études suivantes :

- La cohorte Cotrame, 1996 à 2004 (étude des infections opportunistes par le cotrimoxazole chez les adultes infectés par le VIH en Côte d'Ivoire)(9 articles publiés).
- La cohorte ERV, 2006 à 2016 (étude des résistances virologiques chez les adultes sous traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire), dans laquelle le suivi de routine d'une file active de 1500 personnes adultes sous ARV à Abidjan était enrichi d'une mesure systématique de la charge virale avec génotypes de résistance tous les six mois, dans un suivi longitudinal allant jusqu'à 70 mois (4 articles publiés).
- L'essai randomisé Trivacan, 2002 à 2007, dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité de deux stratégies d'interruptions thérapeutiques programmées de traitement ARV à un traitement ARV continu. Il a eu lieu dans 5 centres en Côte d'Ivoire. Les résultats principaux ont été publiés dans les revues *The Lancet* (2006)(74) et *The Journal of Infectious Disease* (2009).(75) Ils ont montré les risques des deux stratégies d'interruptions et l'absence de bénéfice évident autre que budgétaire. Cet essai a débuté dans un contexte d'expériences très limitées des traitements ARV en Afrique. Les données recueillies ont donc permis d'accumuler des connaissances sur la pratique des traitements ARV au-delà de la question principale concernant les interruptions. Les analyses secondaires ont fait l'objet de 9 articles publiés.
- L'essai randomisé Temprano, 2007-2015, évaluait les bénéfices et les risques d'un traitement ARV débuté très précocement et d'une chimioprophylaxie antituberculeuse par l'isoniazide. Il s'agissait d'un essai de supériorité, sans insu sur le traitement, multicentrique, en plan factoriel 2x2, incluant 2070 patients. Il a eu lieu dans 9 centres en Côte d'Ivoire. Les principaux résultats ont été publiés dans la revue *The New England Journal of Medicine* (2015).(46) Ils ont amené l'OMS à recommander de débiter le traitement ARV dès le diagnostic d'infection par le VIH quel que soit le stade d'avancement de la maladie. Cet essai comportait aussi plusieurs études complémentaires sur d'autres aspects cliniques (co-infection VIH-hépatite B, évaluation de marqueurs de l'infection tuberculeuse), les aspects sociaux- comportementaux des débuts de traitements précoces, et les obstacles au dépistage sérologique de l'infection par le VIH (11 articles publiés).
- L'essai Thilao, 2015-2018, était un essai de preuve de concept évaluant une stratégie de décision de passage en troisième ligne de traitement ARV chez des personnes en échec de seconde ligne, dans des contextes où les tests de résistance génotypiques ne sont pas accessibles. Il a eu lieu dans 4 pays (Côte d'Ivoire, Sénégal, Mali, Burkina Faso). Les principaux résultats ont été publiés dans la revue *The Lancet HIV* (2019).(76). Ils montrent que quand les génotypes ne sont pas disponibles, un algorithme standardisé basé sur un renforcement intensif de l'adhérence et une surveillance répétée de la charge virale est une stratégie valide pour prendre en charge des patients en échec de deuxième ligne.
- L'essai randomisé Statis, 2015-2018, évaluait les bénéfices et les risques de deux stratégies expérimentales chez des adultes infectés par le VIH-1 qui commencent une

thérapie ARV avec une immunodépression très sévère : (i) soit traitement curatif systématique de la tuberculose initié deux semaines avant l'initiation des ARV ; (ii) soit dépistage intensif de la tuberculose au moindre symptôme, et traitement curatif en cas de confirmation du diagnostic. Cet essai a eu lieu dans quatre pays (Cambodge, Côte d'Ivoire, Ouganda, Vietnam). Les principaux résultats ont été publiés dans la revue *The New England Journal of Medicine* (2020).(77) Ils montrent qu'un traitement systématique de la tuberculose n'est pas supérieur à un traitement guidé par un dépistage intensif de la tuberculose au moindre symptôme.

Je suis également membre d'une collaboration internationale, le groupe CEPAC (Cost Effectiveness of Preventing AIDS Complication), dirigé par Kenneth A. Freedberg (Harvard School of Public Health). Ce groupe avait développé un modèle semi-Markovien pour évaluer le rapport coût-efficacité de stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH aux Etats-Unis. Il s'est ensuite associé en 2003 à notre équipe et une équipe d'Afrique du Sud au sein du consortium « CEPAC international » pour adapter ce modèle à l'Afrique sub-Saharienne. Ce modèle a été utilisé depuis pour de nombreuses études sur le rapport coût-efficacité de diverses stratégies de traitement antirétroviral ou de prophylaxie des infections opportunistes en Côte d'Ivoire (8 articles publiés).

Toutes ces études ont pour fil rouge la précocité de la prise en charge des personnes infectées par le VIH en Afrique subsaharienne, avec le souci à chaque étape de l'épidémie de contribuer à valider puis intégrer dans les soins les interventions permettant de réduire la morbi-mortalité et augmenter l'espérance de vie. C'est donc tout naturellement, en me posant au fur et à mesure les questions qui émergeaient à ce sujet, en proposant des méthodes pour y répondre et en échangeant avec les autres chercheurs de la thématique, que j'ai été amenée à devenir chercheuse sur le thème des facteurs associés au pronostic.

4.2 Outils

4.2.1 Revue de la littérature

Notre travail a comporté trois étapes.

- Revue de la littérature centrée sur la recherche des facteurs associés à la mortalité des personnes infectées par le VIH en Afrique sub-Saharienne. Nous avons recherché sur Medline en utilisant les mots clés "HIV" and "Sub-Saharan Africa" and "mortality", puis "HIV" and "Sub-Saharan Africa" and ("outcomes" or "treatment failure", or "morbidity"), sans limitation de date, pour des articles publiés en anglais.
- Identification des études dans lesquelles on retrouvait une analyse statistique formelle des facteurs associés à la mortalité. Pour ces facteurs, nous présenterons dans ce mémoire les résultats détaillés de ces analyses, facteurs par facteurs, et nous en discuterons l'interprétation.
- Identification des études dans lesquelles on retrouvait :

- soit des informations permettant de faire des hypothèses sur les causes de mortalité mais sans analyses statistiques formelles permettant de prouver l'association (par exemple dans des études autopsiques);
- soit des informations permettant de faire des hypothèses sur les facteurs associés à des évolutions pronostiques défavorables autres que le décès (survenue de morbidité sévère, échec virologique, ou mauvaise observance). Pour ces facteurs, nous discuterons l'interprétation de la littérature correspondante, mais sans rapporter les résultats détaillés des études.

Ainsi, si la mortalité et l'analyse statistique formelle des facteurs qui y sont associés représente le fil rouge du travail, nous serons en mesure de discuter également certains facteurs pour lesquels on ne retrouve pas de telles analyses de mortalité mais qui apparaissent cependant comme liés à une évolution défavorable sur d'autres arguments. Se limiter à la mortalité aurait exposé au risque d'ignorer des facteurs importants. Beaucoup d'études réalisées en Afrique focalisent en effet sur la morbidité ou l'efficacité virologique des traitements, et même s'ils mentionnent souvent la mortalité celle-ci n'est pas le critère de jugement principal et ne fait pas l'objet d'une analyse formelle.

4.2.2 Méthodes statistiques

Dans la littérature des facteurs associés à la mortalité, on retrouve essentiellement des méthodes classiques d'analyse de survie, modèle à risques proportionnels de Cox ou méthode de Kaplan Meier.(78–82) Ce sont ces méthodes que nous avons nous même été le plus souvent amenés à utiliser dans nos propres travaux rapportant des résultats de recherche de facteurs associés à l'évolution de la maladie à VIH, en les appliquant à des variables mesurées à l'inclusion dans l'étude ou à des variables dépendantes du temps.

En cherchant à répondre à certaines questions spécifiques, nous avons cependant également été amené à utiliser des méthodes moins usuelles :

4.2.2.1 Mesure des incidences spécifiques

La particularité de la physiopathologie du VIH fait qu'on dispose d'un marqueur très particulier et précieux en pratique clinique : le taux de lymphocytes CD4. Ce taux change en permanence pendant la partie cruciale de la maladie où la personne infectée est le plus à risque de morbidité : d'abord en baissant progressivement si la maladie n'est pas traitée, puis en remontant progressivement quand on a institué le traitement ARV. Lorsqu'on analyse l'association de ce chiffre de CD4 avec un critère de jugement donné (mortalité, ou incidence d'une maladie donnée) par un modèle de Cox, on peut montrer la valeur pronostique du chiffre de CD4 initial ou de l'évolution de ce chiffre au cours du temps, mais les « hazard ratio » qui résultent de cette analyse ne permettent pas au clinicien d'avoir une idée précise de l'incidence du critère de jugement entre deux chiffres de CD4 précis. Pour mieux apprécier le risque de morbi-mortalité à un niveau d'immunodépression donné, il était donc nécessaire d'estimer les incidences de morbi-mortalité par tranche de CD4.

Un taux spécifique de CD4 est calculé en divisant le nombre total d'événements pour le groupe CD4 d'intérêt spécifique par la population totale de ce groupe CD4.(83)

C'est ce que nous avons fait dans l'article : « Mortality, AIDS-morbidity, and loss to follow-up by current CD4 cell count among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in Africa and Asia: data from the ANRS 12222 collaboration », publié dans la revue *The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* en 2013 et reproduit dans les pages suivantes.

The CD4 cell count is the most important determinant of HIV-related mortality and morbidity.^{10–15} Incidence rates of death or AIDS by CD4 cell count among patients receiving ART in the context of resource-limited countries have been mainly estimated in low CD4 cell count strata and based on pre-ART CD4 values.^{12,16} Estimating these incidence rates according to the current CD4 cell count (CD4-specific rates) across a wide range of CD4 values could help inform clinical outcomes in patients on ART and adapt treatment recommendations to improve the quality of care and the effectiveness of treatment programmes.

The reasons why CD4-specific rate estimates have rarely been reported in sub-Saharan Africa are inherent to the methodological limitations of cohort studies and of large program databases.

In cohort studies, CD4 counts are measured regularly, the magnitude of missing data and of loss to follow-ups are limited, and morbidity/mortality are properly documented, but the number of patients per CD4 stratum is limited. In operational programmes, sample sizes are much larger, but the rates of loss to follow-up and of missing data are high and morbidity and mortality documentation is poorer.¹⁷

In this study, we pooled available data from cohorts of HIV-infected adults on ART in low-resource settings, to estimate CD4-specific rates of death and AIDS.

METHODS

Study Population

The ANRS 12222 collaboration was established in 2009 with the objective to describe CD4-specific rates of mortality and morbidity among HIV-infected patients living in resource-limited countries. In this collaboration, we pooled data from research cohort studies sponsored by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) or associated partners in Africa and Asia from 1996 to 2009. Methods and results among patients without ART have been published elsewhere.^{17,18} For the present analysis, cohorts were eligible if the initial study procedures included (1) repeated CD4 cell count measurements, (2) a follow-up period on ART, and (3) an active strategy to retain patients. Within eligible cohorts, patients were included if (1) they were aged 18 years or older at enrolment, (2) they had at least one CD4 measurement available, and (3) they were followed-up at least one day on ART.

Procedures

In all but one participating cohorts, visits, drugs, hospitalizations, and biological or radiological tests were free of charge for patients during the entire study period; in the Senegalese cohort, ART was provided commensurate with their income for most patients or free of charge for the others between 1998 and 2003 and became free for all patients thereafter.¹⁹ All studies implemented the following procedures: scheduled visits once a month up to every 3 months (except one cohort with visits every 4 months during a first calendar period and every 6 months thereafter); CD4 cell count measurements at the time of ART initiation and every 6 months thereafter; active strate-

gies to contact patients who did not show up for a scheduled visit (including phone calls, home visits, and hospital records); standardized definitions and procedures to document ART initiation and follow-up events, and standardized data collection. The absolute CD4 cell counts were determined using flow cytometers. All study protocols had been approved by the national ethics committees or institutional review boards.

Statistical Analysis

The time scale considered in this analysis was the time since ART initiation. Data were censored at the date of the first event among the following: death, AIDS-defining event (for morbidity analysis), last contact with the study team for the patients lost to follow-up, or database cutoff date for this study.

We considered the following CD4 cell count strata: ≤ 50 , 51–100, 101–200, 201–350, 351–500, 501–650, and >650 cells/mm³. We first determined the time spent in a given CD4 cell count stratum by estimating the CD4 cell count evolution at individual levels with a linear mixed effect model. Patients were included in this model if they had at least one CD4 measurement available in the last 6 months before ART initiation. The fixed effects were the participating cohort, gender, baseline age, baseline CD4 cell count (≤ 50 , 51–150, 151–250, and >250 cells/mm³), baseline WHO clinical stage, and year of ART initiation (2004 or earlier versus after 2004). We used a model with 2 slopes (a first during the first 3 months of follow-up and a second thereafter) and a quadratic term on the second slope. The random effects were composed of the 2 slopes and of the quadratic term on the second slope. The underlying assumptions were verified by graphically studying model residuals. This model was performed using the MIXED procedure of the SAS software, version 9.1 (SAS institute Inc., Cary, NC).

We then estimated the current CD4 cell count-specific rates of death, of AIDS, of a combined criterion of death or AIDS, and of loss to follow-up per 100 person-years by dividing the number of first given events that occurred in each CD4 cell count stratum by the time spent in the corresponding stratum (for patients who did not have the event) or by the time between entry in the stratum and first event (for patients who experienced the event). Prevalent events at ART initiation were excluded. AIDS events were defined according to the Centers for Disease Control and Prevention classification (CDC stage C). Patients were considered as lost to follow-up if their last contact was more than 6 months before the database cutoff for this study and if they were not known to be dead. Confidence intervals (95% CI) were calculated assuming a Poisson distribution if the number of events was less than 50 and normal approximation otherwise.

RESULTS

Characteristics of Patients

Among the 17 longitudinal cohort studies of HIV-infected adults in resource-limited settings included in the ANRS 12222 collaboration, 13 followed patients on ART. These studies were conducted in 5 sub-Saharan African countries (Benin, Burkina

Faso, Cameroon, Cote d'Ivoire, and Senegal) and 2 Asian countries (Cambodia and Laos). Between August 1998 and June 2008, 4313 adults were followed at least one day with ART, of whom 3917 (91%) had at least one CD4 cell count measurement and were therefore included in the present analysis (2318 in Africa and 1599 in Asia). The main baseline characteristics of patients are shown in Table 1. Two-thirds of patients were women. The median age was 34 years and median pre-ART CD4 cell count was 148 cells/mm³. The overall follow-up cumulated was 10,154 person-years, of which one-third was in the 201–350 CD4 cells/mm³ stratum and almost half was in the CD4 strata above 350 cells/mm³. The median follow-up was 2.3 years and median number of CD4 cell counts per patient was 6.

Evolution of the CD4 Cell Count After ART Initiation

Figure 1 shows the modeled CD4 cell count evolution after ART initiation according to pre-ART value. The CD4 cell count increase was important in all CD4 strata during the first 3 months of treatment (more importantly in the highest strata) and slowed down and differed according to strata thereafter (*P* < 0.001). Beyond the first months of treatment, the lower the pre-ART CD4 cell count was, the higher the CD4 increase was. At two years, the mean CD4 cell count increase was 245 cells/mm³ for pre-ART CD4 cell count less

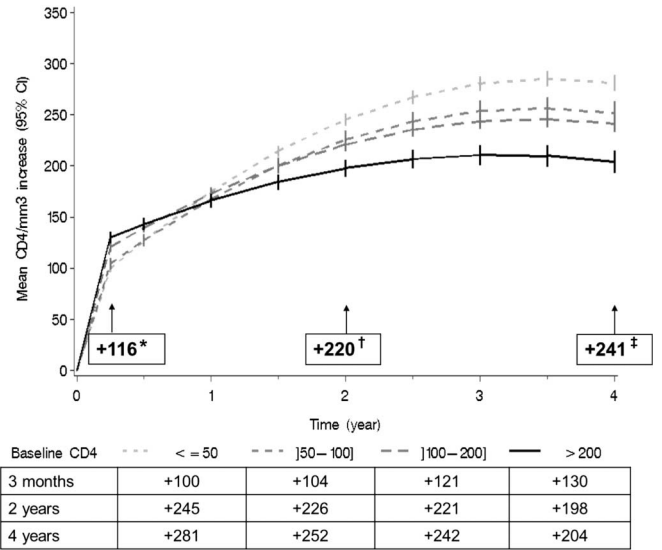


FIGURE 1. Mean increase in CD4 cell count (CD4 modeled adjusted on covariates [cohort, gender, baseline age, baseline CD4 cell count, baseline WHO clinical stage, and year of ART initiation]) among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by baseline value, ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration. *Mean CD4 increase at 3 months; †Mean CD4 increase at 2 years; and ‡Mean CD4 increase at 4 years.

TABLE 1. Baseline and Follow-up Characteristics of HIV-Infected Patients With ART in Africa and Asia, ANRS 12222 Morbidity/mortality Collaboration

No. Participants	3917
Baseline characteristics	
Women, %	62
Median age, yrs (IQR)	34 (29–40)
Median CD4 count/mm ³ (IQR)	148 (54–224)
WHO stage 3 or 4, %	48
Follow-up characteristics with ART	
Follow-up (yrs), median (IQR)	2.3 (1.5–3.5)
Number of CD4 count per patient, median (IQR)	6 (4–10)
Person-years of follow-up	
Overall	10,154
Per CD4 stratum/mm ³ *	
0–50	102
51–100	280
101–200	1505
201–350	3564
351–500	2807
501–650	1227
>650	669
Status at study termination, %	
Alive	84
Lost to follow-up	8
Dead	9

*Modelized.
IQR, interquartile range.

than 50 cells/mm³ and 198 cells/mm³ for pre-ART CD4 cell count more than 200 cells/mm³. At 4 years, the mean CD4 cell count increase was 281 and 204 cells/mm³, respectively. We observed a curve level off after 2–3 years of ART in all CD4 cell count strata.

Mortality and Morbidity

During follow-up, 335 patients (9%) died, 525 (13%) experienced at least one AIDS-defining event, and 760 (19%) died or experienced at least one AIDS-defining event. The most frequent AIDS-defining events were pulmonary tuberculosis (*n* = 249), disseminated tuberculosis (*n* = 121), recurrent bacterial pneumonia (*n* = 69), cryptococcosis (*n* = 50), *Cytomegalovirus* infection (*n* = 42), toxoplasmosis (*n* = 35), oesophageal candidiasis (*n* = 24), Kaposi's sarcoma (*n* = 17), wasting syndrome (*n* = 13), nontuberculous mycobacteriosis (*n* = 11), and systemic mycosis (*n* = 11).

Mortality and morbidity rates decreased with increasing current CD4 cell count (Figs. 2A, B). Death rates were 20.6 per 100 person-years in the ≤50 CD4 cells/mm³ stratum, 3.3 per 100 person-years in the 201–350 CD4 cells/mm³ stratum, and 0.3 per 100 person-years in the >650 CD4 cells/mm³ stratum. AIDS rates were 50.5 per 100 person-years in the ≤50 CD4 cells/mm³ stratum, 4.8 per 100 person-years in the 201–350 CD4 cells/mm³ stratum, and 2.2 per 100 person-years in the >650 CD4 cells/mm³ stratum. Finally, the rates of death or AIDS were 67.0 per 100 person-years in the ≤50 CD4/mm³ stratum, 7.5 in the 201–350 CD4 cells/mm³ stratum, and 2.5 per 100 person-years in the >650 CD4 cells/mm³ stratum. Unsurprisingly, mortality and morbidity incidence rates were

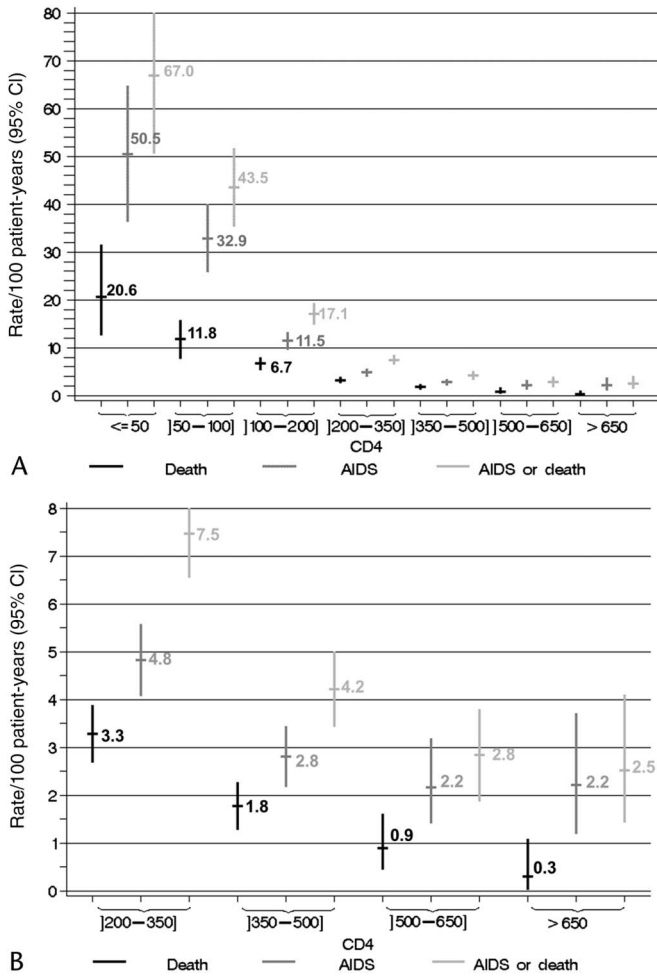


FIGURE 2. A, Mortality and morbidity incidence rates among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by current CD4 cell count, ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration. B, Mortality and morbidity incidence rates among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by current CD4 cell count (focus on CD4 >200 cells/mm³), ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration.

higher during the first year after ART initiation compared with subsequent years (Figs. 3A, B).

Loss to Follow-up

Two hundred ninety-four patients (8%) were lost to follow-up. The incidence rate of loss to follow-up tended to decrease when the current CD4 cell count increased (Fig. 4). In the ≤50, 201–350, and >650 CD4 cells/mm³ strata, loss-to-follow-up incidence rates were 4.9, 3.1, and 1.2 per 100 person-years, respectively. There was no significant difference between the first year and subsequent years.

DISCUSSION

This pooled analysis of data from 13 cohorts in Africa and Asia allowed us to estimate the incidence rates of death,

AIDS, a combined criterion of death or AIDS, and loss to follow-up by current CD4 cell count among HIV-infected adults receiving ART in resource-limited countries. As expected, mortality and morbidity incidence rates decreased with increasing CD4 count and were higher in the first year of treatment. However, mortality and morbidity rates remained substantial, even in high CD4 cell count strata. Finally, the rate of loss to follow-up tended to decrease with increasing CD4 cell count, without significant difference between the first year and thereafter.

In a previous report of mortality and morbidity CD4-specific rates among untreated patients in the same settings, we found higher mortality rates in the CD4 cell count strata below 200 cells/mm³, similar mortality rates above 200 cells/mm³, and similar AIDS rates across the spectrum of CD4 counts.^{17,18}

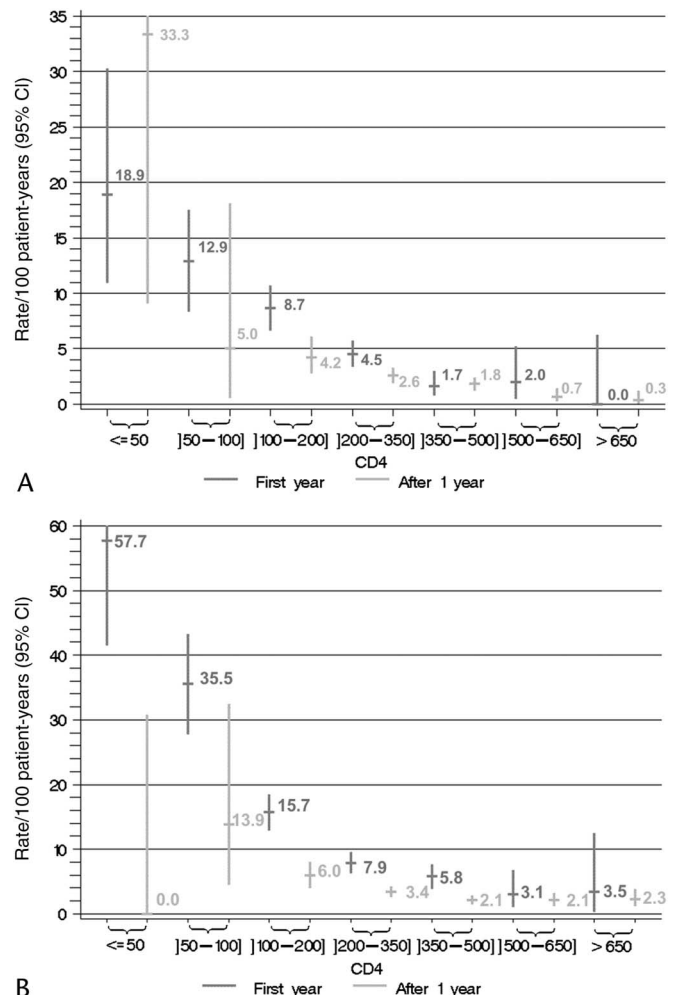


FIGURE 3. A, Mortality incidence rates during the first year and thereafter among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by current CD4 cell count, ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration. B, AIDS incidence rates during the first year and thereafter among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by current CD4 cell count, ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration.

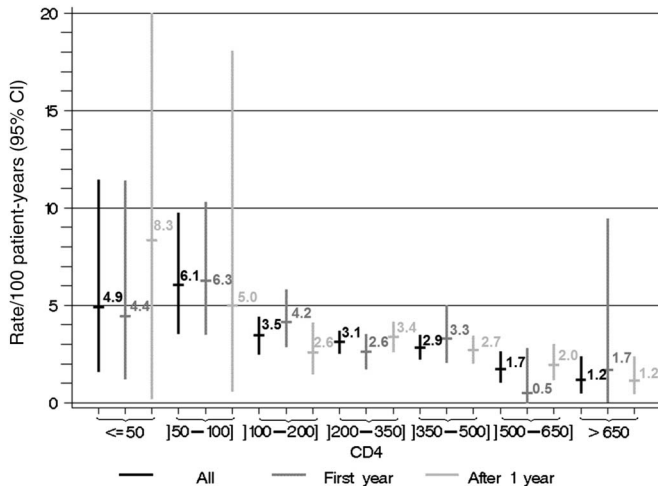


FIGURE 4. Loss to follow-up incidence rates during the first year, thereafter, and overall among HIV-infected patients receiving ART in Africa and Asia by current CD4 cell count, ANRS 12222 Morbidity/Mortality Collaboration.

Overall, our estimates of mortality seemed to be in the range of those reported among patients receiving ART in Western countries, while our estimates of AIDS rates tended to be higher. Reported death rates among patients with a CD4 cell count between 351 and 500 cells/mm³ were 1.6 per 100 person-years in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD),²⁰ and 0.8 per 100 person-years in the Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE).²¹ In patients with >500 CD4 cells/mm³, death rates were 1.3 per 100 person-years in the NA-ACCORD,²⁰ 0.4 per 100 person-years in the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE)²² and 0.7 per 100 person-years in CASCADE.²¹ Finally, the death rate was 0.7 per 100 person-years among patients with a CD4 cell count >350 cells/mm³ in the EuroSIDA study.²³ This latter study also reported death rates similar to our estimates in lower CD4 cell count strata and lower rates of AIDS across the entire CD4 spectrum.²³

Of note, three-quarters of patients included in studies from high-income countries were male, whereas two-thirds of our patients were women, and mortality has been repeatedly reported to be higher in men.^{11,21}

In sub-Saharan Africa, a recent study in Kenya, Malawi, and Uganda reported estimates of mortality after the first 9 months of ART, but a comparison with our study is difficult because of methodological differences.²⁴ In South Africa, reported death rates in patients on ART were 2.0 per 100 person-years among patients with 300–499 CD4 cells/mm³, and 1.2 per 100 person-years among those with CD4 >500 cells/mm³.²⁵

Three main recommendations can be drawn, directly or indirectly, from our findings to improve the quality of HIV care and maximize the effectiveness of ART programmes in resource-limited countries.

First, despite the present global economic crisis and its negative consequences on HIV/AIDS funding, it is critical to ensure that national AIDS programmes, who have devoted

considerable efforts to adopt the WHO 2010 recommendation of increasing the ART initiation CD4 threshold from 200 cells/mm³ to 350 cells/mm³ in asymptomatic patients, do not reverse their guidelines, as some are tempted to do.^{5,26,27} Rather, additional resources both at international and national levels should be mobilized. Moreover, the national programmes that have not yet adopted the CD4 threshold of 350 cells/mm³ should move toward it. Finally, initiation of ART above the CD4 threshold of 350 cells/mm³ in asymptomatic or mildly symptomatic patients in low-resource settings should be envisaged in the near future. As a matter of fact, rich countries with lower rates of AIDS in patients with >350/mm³ already recommend starting ART >500 cells/mm³ or at any CD4 count.^{28,29}

Second, additional efforts in terms of laboratory equipment, training, mentoring, and supervision of health-care workers, accessibility to preventive and curative drugs, and education of patients are necessary to improve the diagnosis and treatment of opportunistic infections in patients receiving ART.

Third, the schedule of clinical visits should take into account not only the time on ART but also the current CD4 cell count. This finding underlines once more the need for immunological monitoring in treated patients.^{30–32}

The main limitation to our study was the relatively small sample size, especially in the CD4 cell count strata <100 cells/mm³. However, estimates of incidence rates in higher CD4 cell count strata, where the sample size was larger, are of higher interest as they concern the current debate on the timing of ART initiation.^{20,33–35} The sample size also prevented any data stratification on major determinants of mortality and morbidity such as gender and age and on duration of ART beyond the first year. Data in larger and longer-term cohort studies would be useful. On the other hand, our mortality and morbidity estimates should be seen as minimum rates, due to unknown events (deaths or AIDS) among patients lost to follow-up.³⁶ Indeed, although censoring due to losses to follow-up may be informative, they were treated as censoring due to end of the study period. The number and distribution of events across CD4 cell count strata among the patients lost to follow-up are unknown but our mortality and morbidity estimates were probably more accurate in the high CD4 cell count strata focused in the present study than in the low strata because the rate of losses to follow-up on the one hand and the expected rate of events (deaths or AIDS) in those patients lost to follow-up on the other hand were lower in the former. It is worth noting that the rates of loss to follow-up in high CD4 cell count strata were comparable with the rates of death and AIDS. Yet, the underestimation of the death rates in the high CD4 cell count strata, for example, is likely to be lower in treated patients than in their untreated counterparts included in the ANRS 12222 study, where loss to follow-up rates were 1.5–5 times higher.¹⁷ An underestimation of the morbidity estimates could also have arisen because of the common difficulties in the diagnosis of opportunistic infections in resource-limited settings. Unfortunately, data on non-AIDS morbidity was not available. Finally, our pooled data concealed the heterogeneity between the studies, especially between the African and Asian studies, but our sample size did not allow stratifying the analysis by region. Moreover, we hypothesized that the trend of incidence rates

of mortality and morbidity across CD4 cell count strata does not differ in large proportions according to the context. Nevertheless, this pooled analysis of data from numerous standardized research studies with good monitoring and rather low rates of patients lost to follow-up provided fairly accurate mortality and morbidity estimates in the context of resource-limited countries.

In conclusion, this collaborative study of 13 cohorts of adult patients receiving ART in Africa and Asia showed that mortality and morbidity decreased with increasing current CD4 cell count but remained substantial even with high CD4 cell counts. Death rates seemed comparable with those observed in Western countries, whereas AIDS rates seemed higher. Additional efforts are necessary to allow early initiation of ART and better diagnosis and treatment of opportunistic infections in resource-limited settings.

ACKNOWLEDGMENTS

The ANRS 12222 Morbidity/Mortality Study Group: Steering Committee: Xavier Anglaret, Robert Colebunders, François Dabis, Joseph Drabo, Serge Eholié, Delphine Gabillard, Pierre-Marie Girard, Karine Lacombe, Christian Laurent, Vincent Le Moing, Charlotte Lewden. Other representatives of participating studies: Gérard Allou, Clarisse Amani-Bossé, Divine Avit, Aida Benalycherif, Pierre de Beaudrap, Charlotte Boullé, Patrick Coffie, Ali Coulibaly, Eric Delaporte, Lise Denoed, Serge Diaghbouga, Didier Koumavi Ekouevi, Jean-François Etard, Sabrina Eymard-Duvernay, Patricia Fassinou, Isabelle Fournier-Nicolle, Hervé Hien, Charlotte Huet, Issouf Konate, Sinata Koulla-Shiro, Valériane Leroy, Olivier Marcy, Pierre Régis Martin, Nicolas Meda, Eugène Messou, Albert Minga, Eitel Mpoudi-Ngolé, Philippe Msellati, Boubacar Nacro, Nicolas Nagot, Ibra Ndoye, Thérèse N'Dri-Yoman, Abdoulaye Ouédraogo, Vara Ouk, Men Pagnaroot, Roger Salamon, Vonthanak Saphonn, Olivier Segeeral, Catherine Seyler, Besigin Tonwe-Gold, Moussa Traore, Philippe Van de Perre, Ida Viho, Marcel Zannou.

REFERENCES

- Jahn A, Floyd S, Crampin AC, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet*. 2008;371:1603–1611.
- Mermin J, Were W, Ekwaru JP, et al. Mortality in HIV-infected Ugandan adults receiving antiretroviral treatment and survival of their HIV-uninfected children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2008;371:752–759.
- Lawn SD, Myer L, Orrell C, et al. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS*. 2005;19:2141–2148.
- Toure S, Kouadio B, Seyler C, et al. Rapid scaling up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Cote d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS*. 2008;22:873–882.
- World Health Organization. *Global HIV/AIDS Response. Epidemic Update and Health Sector Progress Towards Universal Access. Progress Report 2011*. Geneva, Switzerland: World Health Organization/UNAIDS; 2011.
- World Health Organization. *Towards universal access by 2010. How WHO is working with countries to scale-up HIV prevention, treatment, care and support*. 2006. Available at: <http://www.who.int/hiv/toronto2006/towardsuniversalaccess.pdf>. Accessed February 14, 2013.
- The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and 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.
- Keiser O, Orrell C, Egger M, et al. Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: township South Africa and Switzerland compared. *PLoS Med*. 2008;5:e148.
- De Beaudrap P, Etard JF, Diouf A, et al. Incidence and determinants of new AIDS-defining illnesses after HAART initiation in a Senegalese cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;10:179.
- May M, Boulle A, Phiri S, et al. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet*. 2010;376:449–457.
- Brinkhof MW, Boulle A, Weigel R, et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med*. 2009;6:e1000066.
- Moh R, Danel C, Messou E, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007;21:2483–2491.
- Seyler C, Messou E, Gabillard D, et al. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1338–1347.
- Zhou J, Kumarasamy N. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med*. 2005;6:216–223.
- Fregonese F, Collins IJ, Jourdain G, et al. Predictors of 5-years mortality in HIV-infected adults starting highly active antiretroviral therapy (HAART) in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:91–98.
- Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Mortality by baseline CD4 cell count among HIV patients initiating antiretroviral therapy: evidence from a large cohort in Uganda. *AIDS*. 2011;25:851–855.
- Lewden C, Gabillard D, Minga A, et al. CD4-specific mortality rates among HIV-infected adults with high CD4 counts and no antiretroviral treatment in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:213–219.
- Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis*. 2012;54:714–723.
- Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS*. 2006;20:1181–1189.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360:1815–1826.
- Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011;171:1560–1569.
- Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012;41:433–445.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22–29.
- Maman D, Pujades-Rodriguez M, Nicholas S, et al. Response to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: improved survival associated with CD4 above 500 cells/ μ L. *AIDS*. 2012;26:1393–1398.
- Lawn SD, Little F, Bekker LG, et al. Changing mortality risk associated with CD4 cell response to antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2009;23:335–342.
- World Health Organization. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents. Recommendations for a Public Health Approach. 2010 Revision*. Geneva, Switzerland: World Health Organization/UNAIDS/UNAIDS; 2010.
- Laurent C. Commentary: early antiretroviral therapy for HIV infection in sub-Saharan Africa, a challenging new step. *J Public Health Policy*. 2010;31:401–406.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321–333.

29. European AIDS Clinical Society. Guidelines for Treatment of HIV Infected Adults in Europe, version 6.0. 2011. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/>. Accessed February 14, 2013.
30. Mugenyi P, Walker AS, Hakim J, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375:123–131.
31. Mermin J, Ekwaru JP, Were W, et al. Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *BMJ*. 2011;343:d6792.
32. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, 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;11:825–833.
33. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med*. 2009;151:157–166.
34. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352–1363.
35. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
36. 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;4:e5790.

4.2.2.2 Modèle de survie avec événements récurrents

Dans le cas d'un événement morbide qui peut se répéter, les analyses de survie classiques permettent d'étudier l'association d'un ou plusieurs facteurs avec la survenue d'un premier événement. Dans le cas de la maladie à VIH dont le profil dans les années 1990-2000 était moins bien connu en Afrique sub-Saharienne qu'en Europe, la question s'est posée du poids de la récurrence des événements morbides sévères, autrement dit de savoir si une analyse censurée au premier événement rendait suffisamment compte de l'histoire naturelle dans un contexte où le spectre des événements était dominé par des maladies à la fois opportunistes et communautaires, potentiellement curables, et donc pouvant potentiellement se répéter sous forme de récurrence ou de rechute. (84–88)

Pour explorer ce problème nous avons décrit l'incidence et les déterminants de la récurrence de la morbidité sévère chez les adultes d'Afrique subsaharienne infectés par le VIH sous traitement antirétroviral, à partir des données de l'étude de cohorte prospective Cotrame. (89)

Dans un essai clinique ou une cohorte d'observation, les sujets peuvent présenter au cours du suivi une succession d'événements de même nature (récurrences) ou des événements multiples de nature différente. Habituellement, le critère de jugement est défini par le délai de survenue d'un événement unique, et les données sont analysées à l'aide du modèle de Cox. Avec ce modèle, la variabilité du délai de survenue d'un unique événement est expliquée en prenant en considération simultanément plusieurs facteurs explicatifs dans l'analyse.

Toutefois, si la question soulevée nécessite la prise en compte des délais de survenue de plusieurs événements, le modèle de Cox sous sa forme classique se révèle insuffisant. D'autres méthodes doivent être employées, ce sont des méthodes d'analyse de temps de survie multivariés. Le terme « temps de survie multivariés » est issu de la traduction littérale de « multivariate failure times ».

Plusieurs extensions du modèle de Cox ont été proposées et discutées afin d'analyser des temps de survie multivariés parmi lesquelles : le modèle d'Andersen et Gill (AG), le modèle de Prentice, Williams et Peterson (PWP) et le modèle de Wei, Lin et Weissfeld (WLW). (90–94) Chacun de ces modèles s'applique à un type de données spécifique et nécessite des hypothèses propres tout en restant dans le cadre des hypothèses du modèle des risques proportionnels.

Ces modèles sont peu utilisés, peut-être car ils sont assez complexes. Nous avons utilisé le modèle de Prentice, Williams et Peterson (PWP) pour étudier l'effet des ARV sur la survenue d'épisodes successifs d'infections opportunistes chez des sujets infectés par le VIH, afin de prendre en compte non seulement le premier événement morbide mais aussi les événements suivants. (90,92,95) Le modèle PWP est un modèle stratifié qui analyse la succession des épisodes d'un événement au cours du temps en tenant compte de l'ordre des épisodes. Le risque de base est spécifique, il varie en fonction du numéro d'ordre des épisodes.

4.2.2.3 Modèles conjoints pour données longitudinales et données de survie

Les modèles de survie classique tiennent compte de la censure à *droite*, et sont donc tout à fait adaptés à des analyses de bases de données dans lesquelles la durée de suivi n'est pas la même

pour tous les participants. Dans le cadre du VIH, ceci était le cas dans un grand nombre d'études prospective, que celles-ci soient de véritables cohortes (avec encadrement et surveillance scientifique comportant un monitoring continu des données et une recherche des personnes perdues de vue) ou des bases de données issues de programmes de soin (avec recueil de données prospectif dans le cadre des soins mais sans monitoring particulier pendant ce recueil).(96–98) Dans les cohortes ou programmes de soins aux personnes vivant avec VIH en Afrique subsaharienne, on s'est rapidement rendu compte qu'un pourcentage élevé de personnes disparaissaient du suivi (ou sortaient des soins) sans raison connue. Compte tenu de la létalité de la maladie quand elle n'est pas encore traitée ou quand on arrête le traitement ARV, il était probable qu'une part importante de ces sorties de soins soit en rapport avec un décès non enregistré dans la base de données.(99–101) Il s'agissait donc d'un problème potentiel de censure informative, qu'il fallait prendre en compte en appliquant des méthodes appropriées, car la censure pouvait être associée à la trajectoire du marqueur.(102) Une méthode d'analyse qui ignorerait la censure informative conduirait à des inférences biaisées sur la pente du marqueur, car les personnes présentant une diminution du nombre de CD4 plus importante ont tendance à avoir un temps de suivi plus court et sont donc moins pondérées dans l'estimation du déclin du marqueur. Pour obtenir des inférences non biaisées du profil longitudinal, les évolutions des CD4 ont été étudiées en modélisant conjointement la corrélation entre les mesures répétées chez chaque sujet par un modèle linéaire mixte et le temps de sortie d'étude par un modèle de survie.(103,104)

Pour prendre en compte ce problème, nous avons été amené à utiliser des modèles dit "conjoint", qui sont utiles lorsque des données répétées d'un biomarqueur sont censurées par des sorties d'études ("dropouts") informatives.(105) Le principe est de modéliser les données longitudinales du biomarqueur par un modèle à effets mixtes, de modéliser le risque de décès par un modèle à risques proportionnels et de lier les deux en utilisant une structure latente commune. Cette dernière doit capturer l'association entre les deux processus afin qu'ils soient indépendants conditionnellement à cette structure latente. On distingue deux types de modélisation conjointe : les modèles conjoints "à effets aléatoires partagés" et les modèles conjoints "à classes latentes". Nous avons utilisé ce premier type de modèle. Les modèles conjoints à effets aléatoires partagés supposent une structure latente continue, à travers les effets aléatoires. Ils consistent à modéliser le risque d'évènement comme une fonction dépendant de l'évolution individuelle du biomarqueur (105) et donc dépendant des effets aléatoires du modèle linéaire à effets mixtes utilisé pour décrire les données longitudinales, d'où le nom de modèles conjoints à "effets aléatoires partagés".

Nous avons appliqué cette méthode dans une analyse des incidences spécifiques de mortalité par strates de CD4 dans la période « histoire naturelle ».(106) Nous y avons modélisé conjointement l'évolution longitudinale des CD4 et la distribution de la sortie d'étude. Pour cette analyse, nous avons utilisé le modèle conjoint proposé par Henderson et collaborateurs.(107)

Ce modèle nous a permis d'avoir une estimation moyenne des CD4 à l'inclusion et au cours du suivi, en tenant compte de la corrélation des variations individuelles (effets aléatoires) et de la sortie d'étude pour décès, perte de vue ou mise sous ARV.

4.2.2.4 Scores de propension

La méthodologie de référence la moins biaisée pour évaluer une relation causale est l'étude comparative randomisée. L'exposition étant déterminée par le tirage au sort, aucun biais d'indication et aucune variable instrumentale n'influence cette exposition. De plus, si le hasard a bien fait les choses, le groupe des patients exposés et le groupe des patients non exposés auront, en moyenne, une répartition semblable des facteurs de confusion et des variables intermédiaires. Ainsi la relation causale mesurée entre l'exposition et l'événement est purement liée à l'effet de l'exposition (à condition que l'étude soit bien conduite, sans biais de sélection ni d'information et en particulier de mesure). Cependant, si les études randomisées permettent de conclure à un lien causal entre l'exposition et l'événement, elles ne le mesurent que dans des situations particulières éloignées de la « vraie vie ». D'où la nécessité des études observationnelles pour évaluer l'impact de la relation causale dans des situations complexes, des sous-groupes de patients particuliers exclus des études randomisées, avec un suivi long.

Dans une étude observationnelle, il est nécessaire de maîtriser les variables pouvant biaiser l'estimation de la relation causale. La méthodologie classique repose sur des modèles d'analyse multivariée, permettant un ajustement sur les variables de confusion potentielles mesurées dans l'étude : régression logistique pour des événements dichotomiques, linéaire pour des événements quantitatifs continus, de Cox pour des événements dépendants du temps. Ces modèles de régression reposent sur des hypothèses spécifiques, et en cas d'événements ou d'expositions rares, se heurtent à l'impossibilité de prendre en compte de nombreuses covariables (variables prises en compte en plus de l'exposition).(108) C'est dans ce contexte que Rosenbaum et Rubin ont décrit en 1983 une approche pour estimer la relation causale entre une exposition et un événement dans des études observationnelles en maîtrisant simplement, par une seule covariable, les biais de confusion : le score de propension.(109) Ca permet ainsi de minimiser le biais de sélection des études observationnelles pour se rapprocher des conditions de comparabilité d'un essai randomisé.

Un score de propension (propensity score) est la probabilité qu'une personne reçoive un traitement donné en fonction de ses caractéristiques initiales. A partir des différents facteurs de confusions potentiels connus, on calcule donc, par des modèles logistiques le plus souvent, pour chaque individu, un score unique traduisant la probabilité qu'avait cette personne de recevoir l'un ou l'autre des traitements.(110) On considère alors que les patients ayant le même score de propension ont le même profil de facteurs de confusion, qu'ils peuvent être comparés comme s'ils avaient reçu le traitement par randomisation ; et ainsi conclure que le traitement est la cause de la divergence d'évolution, comme pour les essais cliniques randomisés.

Une fois le score de propension estimé pour chaque individu, il existe plusieurs méthodes d'utilisation : l'appariement/matching,(111) la stratification,(112,113) la pondération par l'inverse du score de propension ou inverse-probability-of-treatment weighting (IPTW)(114) ou sur le score de propension. (112,113) Le choix de la méthode dépend de l'objectif de l'étude.

Le score de propension est donc une technique utile pour qu'une étude observationnelle se rapproche des conditions « expérimentales » de comparabilité d'une étude randomisée.

Bien qu'étant un essai clinique randomisé, nous avons été amenés à utiliser cette technique dans une analyse complémentaire de l'essai randomisé Temprano stratifiée sur les CD4 initiaux. En effet pendant que cet essai était en cours, les recommandations OMS de mise sous traitement ARV ont été modifiées, afin de recommander l'initiation du traitement chez tout adulte ayant moins de 350 CD4/mm³.(115) Cette recommandation nous a conduit à faire un amendement au protocole de l'essai Temprano, pour modifier les critères d'inclusion dans l'essai (les personnes ayant moins de 350 CD4/mm³ ne pouvaient plus être incluses) et les critères de mise sous traitement ARV des personnes suivies dans l'essai (les personnes déjà incluses et ayant moins de 350 CD4/mm³ ont dû débiter un traitement ARV).

On ne pouvait pas restreindre l'analyse finale de l'essai aux personnes incluses avec plus de 350 CD4/mm³, car la randomisation initiale n'avait pas été stratifiée sur le niveau de CD4, et on aurait ainsi perdu le bénéfice de la randomisation. Il a donc été décidé de prendre en compte toutes les personnes randomisées dans l'analyse finale principale, et de faire une analyse de sensibilité stratifiée sur les CD4 initiaux, en pondérant les patients inclus avant ou après l'amendement par l'inverse du score de propension (probabilité qu'a chaque patient d'être dans un bras de traitement donné selon son niveau de CD4 initial) pour corriger l'éventuel déséquilibre entre groupes de traitement à l'intérieur de la strate de CD4 considérée.

Les probabilités inverses du score de propension ont été calculées par des régressions logistiques multinomiales. La probabilité inverse (IPTW) a été calculée dans chaque bras (probabilité d'un patient de recevoir ce traitement selon ses caractéristiques de CD4 et de période d'inclusion). Puis les IPTW ont été intégrées dans un modèle de Cox pondéré (les IPTW étaient pondérés et normalisés).(46)

5 Facteurs associés au pronostic

5.1 Présentation synthétique des facteurs concernés

Le tableau 1 en pages 39-42 présente la liste exhaustive des articles dans lesquels nous avons retrouvé une analyse formelle des facteurs associés à la mortalité chez des personnes infectées par le VIH en Afrique sub-Saharienne, avec leurs principales caractéristiques :

- Date de publication, et période au cours de laquelle les données ont été recueillies
- Auteur et journal
- Pays de réalisation des études
- Type d'étude : transversale ou longitudinale prospective ; et dans ce dernier cas, type d'étude (essai thérapeutique, cohorte, ou base de données programmatique).
- Notion de traitement ARV en cours chez les participants à l'étude : oui (tous les participants étaient sous ARV), non (aucun participant n'était sous ARV), ou oui/non (indiquant la présence des deux dans l'étude)
- Et principaux chiffres permettant de donner une idée de la puissance de l'étude : nombre de participants, nombre d'événements, et durée du suivi exprimée selon ce qu'on

retrouvait dans l'article (moyenne, médiane avec intervalle interquartile, nombre de personne-années)

Nous avons retrouvé 59 articles, dont 14 comportaient uniquement un résultat d'analyse univarié et 45 un résultat d'analyse multivarié. Les périodes concernées par l'étude s'échelonnaient de 1986 à 2018. Ces études concernaient uniquement des personnes sans ARV (N=16), uniquement des personnes sous ARV (N=37), ou les deux (N=6). Le nombre de participants variait de 100 à 40657, dans des études qui étaient soit des essais thérapeutiques (N=26), soit des cohortes avec suivi rapprochés (N=16), soit des bases de données programmées (N=13), soit des études transversales (N=2). Nous avons retrouvé également une étude cas-témoin et une méta-analyse. Dans les études prospectives, la durée de suivi moyenne ou médiane s'échelonnait de 2 mois à 6 ans, et le pourcentage de décès observés s'étendait de 2.1% à 37%.

Le tableau 2 en pages 43-46 présente la liste des variables ayant fait l'objet d'une analyse d'association avec la mortalité dans ces articles, avec le nombre d'articles s'étant intéressés à la variable, et les références correspondantes.

Les variables étudiées étaient les suivantes : l'âge, le sexe, l'état nutritionnel (IMC), l'hémoglobine, le délai depuis la séroconversion, le score de Karnofsky, le nombre de lymphocytes totaux, le cholestérol total/HDL, les plaquettes, le taux de sédimentation, le nombre de CD4, la charge virale ARN VIH1 plasmatique, la charge virale ADN VIH1 cellulaire, les biomarqueurs, le type d'établissement de santé (primaire ou secondaire), l'observance, le type de régime ARV, les résistances, la prophylaxie par le cotrimoxazole, la prophylaxie antituberculeuse, la combinaison de prophylaxies, le traitement curatif de TB, le stade clinique (OMS ou CDC), la co-infection tuberculose, l'IRIS, l'antigène cryptococcal, la co-infection hépatite, l'année de début de traitement, le début tardif des ARV, le paiement pour traitements, la thérapie traditionnelle, la rupture de stocks, le type de VIH.

Tableau 1: Articles rapportant une analyse de facteurs associés à la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Ref	Auteur	Année pub ⁽¹⁾	Journal	Type étude ⁽²⁾	ARV ⁽³⁾	Période de suivi	Pays ⁽⁴⁾	N ⁽⁵⁾	Durée suivi ⁽⁶⁾	Nombre (%) de décès ⁽⁷⁾
(116)	Affi	2021	<i>JAIDS</i> ⁽⁹⁾	Essai	O/N	2008-2015	Côte d'Ivoire	477	Med 5.8 ans (IQR 5.3-6.3)	30 (6%)
(117)	Attia	2001	<i>JAIDS</i>	Cohorte	N	1996-1998	Côte d'Ivoire	270	212 PA ; Med 9.7 mois	47 (17%)
(118)	Amberbir	2019	<i>PLoS One</i>	Cohorte	O	2014-2016	Malawi	933	Moy 2.4 ans	20 (2.1%)
(119)	Anglaret	1999	<i>The Lancet</i>	Essai	N	1998-1999	Côte d'Ivoire	541	Moy 9.6 mois	87 (16%)
(120)	Assemie	2019	<i>Trop Med Health</i>	Transversale	O	2007-2017	Ethiopia	480	Moy 16.5 mois (Extr 13.7-19.3)	57 (22.9%)
(121)	Benzekri	2019	<i>AIDS</i>	Cohorte	O	2017-2018	Senegal	157	Med 224 jours (IQR 118–339.5)	10 (6.4%)
(122)	Badje	2017	<i>Lancet Glob Health</i>	Essai	O/N	2008-2015	Côte d'Ivoire	2056	Med 4.9 ans (IQR 3.3–5.8)	86 (4.2%)
(123)	Badri	2001	<i>AIDS</i>	Programme	N	1992-1996	South Africa	562	Med 14 mois	108 (19%)
(77)	Blanc	2020	<i>NEJM</i>	Essai	O	2014-2018	Multiple ⁽¹⁰⁾	1047	886 PA	90 (8.6%)
(124)	Braitstein	2006	<i>Lancet</i>	Programme	O	avant 2005	Multiple ⁽¹¹⁾	2725	2236 PA	124 (4.6)
(86)	Coetzee	2004	<i>AIDS</i>	Cohorte	O	2001-2003	South Africa	287	Moy 13.9 mois	38 (13.2%)
(46)	Danel	2015	<i>N Engl J Med</i>	Essai	O/N	2008-2012	Côte d'Ivoire	2056	Moy 29.9 mois	47 (2.3%)
(125)	Djomand	2003	<i>AIDS</i>	Programme	O	1998-2000	Côte d'Ivoire	480	Med 177 jours (Extr 2-695)	77 (16%)
(126)	Etard	2006	<i>AIDS</i>	Cohorte	O	1998-2005	Senegal	404	Med 46 mois (IQR 32-57)	47 (11.6)
(127)	Ferradini	2006	<i>Lancet</i>	Programme	O	2001-2004	Malawi	1266	Med 8.3 mois (IQR 5.5-13.1)	243 (19%)
(128)	Fitzgerald	2001	<i>JAIDS</i>	Essai	N	1998-1999	Haiti	237	Moy 2.5 ans	34 (14.3%)
(129)	Gupta	2020	<i>Lancet HIV</i>	Essai	O	2015-2017	Malawi	786	Med 4.7 ans (IQR 2.2–8.1)	156 (20%)
(130)	Gupta	2019	<i>PLoS medicine</i>	Essai	O	2015-2017	Multiple ⁽¹²⁾	315	Moy 2 mois	94 (30%)
(131)	Hakim	2017	<i>N Engl J Med</i>	Essai	O	2013-2015	Multiple ⁽¹³⁾	1805	Moy 48 semaines	188 (10.4%)
(132)	Haider	2019	<i>Am J Trop Med Hyg</i>	Cohorte	O	2004-2012	Tanzania	40657	Moy 21 mois (Extr 3-43)	6261 (15.4%)

Tableau 1 (suite) : Articles rapportant une analyse de facteurs associés à la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Ref	Auteur	Année pub ⁽¹⁾	Journal	Type étude ⁽²⁾	ARV ⁽³⁾	Période de suivi	Pays ⁽⁴⁾	N ⁽⁵⁾	Durée suivi ⁽⁶⁾	Nombre (%) de décès ⁽⁷⁾
(133)	Hawken	1997	AIDS	Essai	N	1992-1994	Kenya	684	1.83 ans (Extr 0–3.4)	119 (17.4%)
(134)	Hoffmann	2010	AIDS	Programme	O	2003-2008	Afrique sud	14097	Moy 9.2 mois	1137 (8.1%)
(135)	Hosseinipour	2016	Lancet	Essai	O	2011-2014	Multiple ⁽¹⁴⁾	850	24 semaines	42 (4.9%)
(136)	Jerene	2006	BMC Infect Dis	Cohorte	O	2003-2005	Ethiopian	152	144 PA	24 (15.8%)
(137)	Johannessen	2008	BMC Infect Dis	Cohorte	O	2003-2006	Tanzania	320	Med 10.9 mois (IQR 2.9-19.5)	56 (16.8%)
(138)	Kouame	2018	Clin Infect Dis	Essai	O/N	2008-2015	Côte d'Ivoire	2052	Med 58.3 mois (IQR 40.3–68.9)	86 (4.2%)
(139)	Laurent	2005	JAIDS	Cohorte	O	1998-2003	Senegal	176	Med 30 mois (IQR 21-36)	31 (17.6%)
(140)	Lawn	2005	AIDS	Cohorte	O	2002-2005	South Africa	578	Med 58 jours (IQR 19-50)	68 (9.5%)
(141)	Lawn	2006	AIDS	Cohorte	O	2002-2005	South Africa	944	Med 311 jours (IQR 160-517)	58 (8%)
(142)	Lawn	2006	Clin Infect Dis	Programme	O	2002-2005	South Africa	927	808 PA	65 (7.0%)
(143)	Ledwaba	2012	PLoS One	Cas-témoins	O	2004-2008	South Africa	546	Moy 24.7 mois	187 (34.2%)
(144)	Liechty	2007	Trop Med Int Health	Cohorte	O	2003-2004	Uganda	377	Moy 12 semaines	24 (6.4%)
(145)	Marcy	2014	Clin Infect Dis	Essai	O	2006-2009	Cambodia	661	1366 PA	149 (22.5%)
(146)	Maynard	2001	JAIDS	Essai	N	1996-1998	Senegal	100	Moy 8 mois	22 (22%)
(147)	Mermin	2004	Lancet	Cohorte	N	2001-2003	Ouganda	509	Med 686 jours	140 (27%)
(148)	Minga	2008	JAIDS	Cohorte	O/N	1997-2006	Côte d'Ivoire	200	Med 30 mois (IQR 15-51)	10 (5%)
(149)	Mwanga	1998	AIDS	Essai	N	1992-1994	Zambia	1 053	Med 1.8 ans	185 (17.6%)
(150)	Moh	2007	AIDS	Essai	O	2002-2006	Côte d'Ivoire	792	Med 8.0 mois (IQR 7.0-13.2)	18 (2.3%)
(151)	Moore	2007	AIDS	Essai	O	2003-2005	Uganda	1044	Moy 1.4 ans	88 (8.4%)

Tableau 1 (suite) : Articles rapportant une analyse de facteurs associés à la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Ref	Auteur	Année pub ⁽¹⁾	Journal	Type étude ⁽²⁾	ARV ⁽³⁾	Période de suivi	Pays ⁽⁴⁾	N ⁽⁵⁾	Durée suivi ⁽⁶⁾	Nombre (%) de décès ⁽⁷⁾
(152)	Mwaungulu	2004	<i>Bull WHO</i>	Cohorte	N	1999-2000	Malawi	271	18 mois	65 (24.0%)
(153)	Nachega	2006	<i>JAIDS</i>	Programme	O	1999-2004	South Africa	6288	Med 1.8 ans (IQR 1.4-2.5)	222 (3.5%)
(154)	N'takpe	2020	<i>EBioMed</i>	Essai	O/N	2008-2015	Côte d'Ivoire	2019	Med 4.9 ans (IQR 3.4 - 5.8)	86 (4.3%)
(155)	Nunn	2011	<i>Trop Med Int Health</i>	Essai	N	2000-2004	Zambie	355	minimum 1 an	36 (10%)
(156)	Nunn	2008	<i>Brit Med J</i>	Essai	N	2000-2004	Zambie	835	1012 PA	310 (37%)
(157)	Pape	1993	<i>Lancet</i>	Essai	N	1986-1992	Haïti	118	Moy 33 mois	17 (14.4%)
(158)	Pasquet	2010	<i>PLoS One</i>	Cohorte	O	2006-2008	Côte d'Ivoire	975	Med 13 mois (7-18)	26 (3%)
(159)	Quigley	2001	<i>AIDS</i>	Essai	N	1992-1999	Zambie	1 053	3138 PA ; Moy 3.0 ans	281 (26.7%)
(160)	Rangaka	2014	<i>Lancet</i>	Essai	O	2008-2011	Afrique sud	1 329	Med 2.5 ans (IQR 2.1–3.1)	37 (2.8%)
(84)	Seyler	2003	<i>Antivir Ther</i>	Cohorte	O	1999-2002	Côte d'Ivoire	101	Moy 17 mois	10 (9.9%)
(161)	Ssebutinde	2018	<i>PLoS One</i>	Programme	O	2006-2012	Uganda	8533	Med 1.5 ans (IQR 0.5, 3.9)	180 (2.1%)
(162)	Stringer	2006	<i>JAMA</i>	Cohorte	O	2004-2005	Zambia	12369	6977 PA	1120 (9.0%)
(163)	Toure	2008	<i>AIDS</i>	Programme	O	2004-2007	Côte d'Ivoire	10211	Med 7.7 mois (IQR 2.6-15.5)	1140 (11%)
(164)	Walker	2010	<i>Lancet</i>	Essai	O	2003-2008	Ouganda	3 179	Med 4.9 ans (4.5-5.3)	368 (11.6%)
(165)	Weidle	2002	<i>Lancet</i>	Programme	O	1998-2000	Uganda	476	Med 94 jours (33–278)	74 (16%)
(166)	Wester	2005	<i>JAIDS</i>	Programme	O	2001-2003	Botswana	153	Moy 96 semaines	24 (15.7%)
(167)	Zachariah	2006	<i>AIDS</i>	Transversale	O	2003-2005	Malawi	1507	1361 PA	190 (12.6%)
(168)	Whalen	1997	<i>N Engl J Med</i>	Essai	N	1993-1995	Ouganda	1 001	1277 PA	122 (12.2%)
(169)	Wiktor	1999	<i>Lancet</i>	Essai	N	1995-1998	Côte d'Ivoire	771	Med 10.5 mois	137 (17.8%)
(170)	Wilkinson	1998	<i>Brit Med J</i>	Méta-analyse	N	1986-1996	Multiple ⁽¹⁵⁾	4 055	Moy 15-33 mois	790

Notes pour le tableau 1

(1) Année de publication

(2) Essai=essai thérapeutique; Cohorte=suivi prospectif encadré par un protocole avec procédures de monitoring des variables clés; Programme=base de donnée issues de programmes de soins

(3) ARV: O=oui ; N=non ; O/N=oui/non

(4) Pays où se sont déroulées les études

(5) N=nombre de participants

(6) Selon ce qui est indiqué dans les articles, la durée de suivi est exprimée en nombre de patient-années (PA), moyenne (Moy), médiane (Med) avec intervalle interquartile (IQR) ou Extrêmes (Extr)

(7) Nombre de décès et pourcentage de décédés

(9) *The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*

(10) Côte d'Ivoire, Uganda, Cambodia, Vietnam

(11) Maroc, Botswana, Malawi, Afrique du Sud, Ouganda, Kenya, Cameroun, Côte d'Ivoire, Nigeria, Senegal, Bresil, Inde, Thaïlande

(12) Malawi, South Africa

(13) Uganda, Zimbabwe, Malawi, and Kenya

(14) Malawi, South Africa, Haiti, Kenya, Zambia, India, Brazil, Zimbabwe, Peru, Uganda

(15) Haiti, Kenya, Etats-Unis, Ouganda

Tableau 2: Variables ayant fait l'objet d'une analyse d'association avec la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Variable	N ⁽¹⁾	Références des articles
Facteurs liés à l'hôte		
Age	19	Gupta (129) ; Amberbir (118); Gupta (130) ; Ssebutinde (161) ; Marcy (145) ; Hoffmann (134); Minga (148) ; Toure (163) ; Liechty (144); Moore (151); Braitstein (124) ; Etard (126); Ferradini (127) ; Lawn (142) ; Nachega (153) ; Stringer (162) ; Coetzee (86); Weidle (165); Attia (117)
Sexe	20	Gupta (129) ; Amberbir (118); Gupta (130) ; Ssebutinde (161) ; Marcy (145) ; Hoffmann (134); Johannessen (137); Minga (148) ; Toure (163) ; Liechty (144); Moore (151); Braitstein (124) ; Etard (126); Ferradini (127); Lawn (142) ; Nachega (153) ; Stringer (162) ; Coetzee (86); Weidle (165); Attia (117)
Index de masse corporelle	15	Gupta (129) ; Amberbir (118) ; Ssebutinde (161) ; Marcy (145); Johannessen (137) ; Minga (148) ; Toure (163) ; Liechty (144) ; Moh (150) ; Moore (151); Etard (126); Ferradini (127); Jerene (136) ; Stringer (162) ; Zachariah (167)
Score de Karnofsky	3	Gupta (129) ; Laurent (139); Wester (166)
Taux de cholestérol	1	Amberbir (118)
Facteurs liés au VIH		
Type de VIH	1	Toure (163)
Résistances aux ARV	1	Gupta (129)
ARN VIH-1 plasmatique	11	Gupta (129) ; Hoffmann (134); Minga (148); Liechty (144) ; Moh (150) ; Moore (151); Etard (126); Lawn (142); Nachega (153) ; Wester (166); Weidle (165)
ADN VIH-1 cellulaire	2	N'takpe (154) ; Minga (148)
Facteurs liés à d'autres pathogènes		
Co-infection par la TB	5	Gupta (129) ; Liechty (144); Lawn (141); Stringer (162) ; Zachariah (167)
Co-infection par le VHB	1	Kouame (138)
Ag cryptocoque plasmatique	1	Liechty (144)

Tableau 2 (Suite) : Variables ayant fait l'objet d'une analyse d'association avec la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Variable	N ⁽¹⁾	Références des articles
Facteurs liés à l'interaction entre l'hôte et le VIH ou autres pathogènes		
Délai depuis séroconversion	1	Minga (148)
Stade clinique OMS ou CDC	18	Gupta (129) ; Amberbir (118) ; Ssebutinde (161) ; Hoffmann (134); Johannessen (137); Toure (163); Moh (150); Braitstein (124); Etard (126); Ferradini (127); Jerene (136); Lawn (142); Stringer (162); Zachariah (167); Lawn (140); Wester (166); Coetzee (86); Djomand (125)
Nombre de lymphocytes CD4	22	Gupta (129) ; Gupta (130) ; Marcy (145); Hoffmann (134); Minga (148) ; Toure (163) ; Liechty (144); Moh (150) ; Moore (151); Braitstein (124) ; Etard (126); Ferradini (127); Lawn (142); Nachega (153) ; Stringer (162); Lawn (140); Wester (166); Coetzee (86); Djomand (125); Seyler (84); Weidle (165); Attia (117)
Nombre de lymphocytes totaux	3	Johannessen (137); Etard (126); Jerene (136)
Taux d'hémoglobine	14	Gupta (129) ; Gupta (130) ; Haider (132) ; Marcy (145) ; Johannessen (137) ; Minga (148) ; Toure (163) ; Liechty (144) ; Moh (150) ; Etard (126) ; Jerene (136) ; Stringer (162) ; Laurent (139) ; Attia (117)
Nombre de plaquettes	1	Johannessen (137)
Vitesse de sédimentation	1	Attia (117)
Autres biomarqueurs d'inflam./activ.	2	Affi (116); Ledwaba (143)
Facteurs liés aux traitements		
Type de régime ARV	7	Amberbir (118) ; Gupta (129) ; Toure (163); Braitstein (124) ; Etard (126); Ferradini (127); Weidle (165)
Stade de début des ARV	3	Badje (122) ; Danel (46) ; Marcy (145)
Observance aux ARV	3	Nachega (153) ; Stringer (162); Toure (163)
Survenue d'un IRIS	1	Marcy (145)
Temps passé sous ARV	2	Gupta (129) ; Amberbir (118)

Tableau 2 (Suite) : Variables ayant fait l'objet d'une analyse d'association avec la mortalité chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne

Variable	N ⁽¹⁾	Références des articles
Facteurs liés aux traitements (suite)		
Prophylaxie par le cotrimoxazole	13	Assemie (120) ; Marcy (145) ; Nunn (155); Hoffmann (134); Walker (164); Nunn (156); Etard (126); Mermin (147); Mwaungulu (152); Badri (123); Maynart (146); Anglaret (119); Wiktor (169)
Prophylaxie anti-TB	11	Badje (122); Danel (46); Rangaka (160); Hoffmann (134); Fitzgerald (128); Quigley (159); Mwinga (149) ; Wilkinson (170); Hawken (133); Whalen (168); Pape (157)
Prophylaxie par le fluconazole	1	Marcy_(145)
Combinaison de prophylaxies	1	Hakim (131)
Traitement empirique anti-TB	2	Blanc (77) ; Hosseinipour (135)
Facteurs liés au contexte		
Année de début des ARV	2	Johannessen (137); Nachega (153)
Type d'établissement de santé	4	Amberbir (118) ; Toure (163); Braitstein (124) ; Ferradini (127)
Paiement des traitements ARV	2	Braitstein (124) ; Etard (126)
Tradithérapie	1	Benzekri (121)
Rupture de stocks en ARV	1	Pasquet (158)

Notes pour le tableau 2

(1) N = nombre d'articles

OMS= Organisation Mondiale de la Santé

CDC= Centers for Diseases Control

IRIS= Syndrome de restauration immune inflammatoire

ARV= Antirétroviraux

Ag= Antigène

inflam./activ.= Inflammation / Activation

TB= Tuberculose

VHB=Virus de l'hépatite B

ARN= Acide ribonucléique

ADN= Acide désoxyribonucléique

5.2 Résultats détaillés pour chaque facteur

Ce chapitre va passer en revue les données existantes dans la littérature concernant les analyses d'association à la mortalité des facteurs listés dans le tableau 2 du chapitre 4.1. Ces données seront livrées de façon brute. Leur interprétation, incluant les éventuelles limites des données publiées et les biais présents dans ces études, seront faits dans le chapitre 5 (Discussion).

Dans le présent chapitre, chaque variable fera l'objet d'un tableau rapportant pour chaque étude les nombre de participants, durée de suivi, nombre de décès, et résultat des analyses univariable et multivariable concernant l'association de la variable avec la mortalité.

Lorsque la variable a été analysée en plus de 2 classes, le résultat présenté dans le tableau concernera les 2 classes jugées les plus intéressantes, et les résultats concernant les autres classes seront présentés en note de bas de tableau.

Dans les tableaux, les études seront présentées systématiquement dans l'ordre suivant :

- d'abord les résultats pour les études menées chez des personnes sans traitement ARV, puis ceux des études menées chez des personnes recevant traitement ARV (que ce traitement concerne l'ensemble de la population ou seulement les personnes remplissant certains critères).
- A l'intérieur de ces deux groupes, les études sont présentées dans l'ordre suivant :
 - celles pour lesquelles le résultat de l'analyse multivariable montrait une association significative de la variable avec la mortalité ;
 - celles pour lesquelles seul le résultat de l'analyse univariable montrait une association significative de la variable avec la mortalité (l'analyse multivariable étant soit non disponible, soit disponible mais non significative);
 - et celles pour lesquelles les analyses réalisées ne montraient aucune association.

Dans chacun de ces sous groupes, les études sont classées par ordre alphabétique du premier auteur.

5.2.1 Facteurs liés à l'hôte

5.2.1.1 Age

La recherche d'une association entre le facteur « âge » et la mortalité a été rapportée dans 19 articles (86,117,118,124,126,127,129,130,134,142,144,145,148,151,153,161–163,165), incluant :

- 6 études de cohorte, 9 analyses de bases de données programmatisées, 4 essais thérapeutiques.
- Une étude dans laquelle les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 17 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et une étude avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3. Association entre âge et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Attia_(117)	270	N	212 PA	47 (17%)	≥31 vs <31	NC	1.22 (0.63–2.38)
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	>25 vs ≤25	2.05 (0.44-9.4)	NC / NS
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	hausse de 1 an	1.02 (1.00–1.03)	1.02 (1.01–1.04)
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	≥40 vs ≤29 ^c	2.13 (1.13–3.99)	2.83 (1.49–5.36)
Ssebutinde_(161)	8533	O	66644 PA	180(2.1%)	≥50 vs <35 ^b	2.03 (1.25-3.30)	1.63 (1.26-2.11)
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	hausse de 1 an	NC	1.01 (1.00-1.02)
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	>45 vs ≤30 ^d	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (0.98–1.4)
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	>45 vs ≤30 ^a	0.92 (0.20- 4.33)	0.54 (0.11- 2.70)
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6)	≥50 vs ≤29 ^e	NC	1.53 (0.74–3.18)
Coetzee_(86)	287	O	13.9 mois	38 (13.2%)	hausse de 1 an	1.0 (0.96–1.04)	NC / NS
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≥45 vs <45	1.25 (0.78–2.00)	NC / NS
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	≤35 vs >35	1.09 (0.80-1.49)	NC / NS
Gupta_(130)	315	O	2 mois	94 (30%)	≥55 vs <55	2.2 (1.0–4.9)	2.0 (0.9–4.9)
Lawn_(142)	927	O	808 PA	49	hausse de 1 an	NC	1.01 (0.97–1.05)
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	hausse de 1 an	1.01 (0.97-1.06)	NC / NS
Moore_(151)	1044	O	1.4 ans	88 (8.4%)	hausse de 1 an	1.03 (0.99–1.08)	1.04 (0.99–1.08)
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	≥55 vs ≤34 ^f	2.03 (0.98-4.18)	2.00 (0.96-4.16)
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)]15-29] vs >41 ^g	1.0 (0.9-1.2)	1.0 (0.7-1.4)
Weidle_(165)	476	O	94 jours	74 (16%)	>35 vs ≤35	1.41 (0.86–2.33)	NC / NS

Notes pour le tableau 3

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes=classes d'âge analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. Sem=semaine.

^a Dans cette étude, l'âge était en 3 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison >45 vs ≤30. Pour l'autre comparaison, 31-45 vs ≤30, le aHR était 0.60 (0.13, 2.82). La p-value globale était à 0.79

^b Dans cette étude, l'âge était en 3 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison ≥50 vs <35. Pour l'autre comparaison, 35-49 vs <35, le aHR était 0.83 (0.69-0.98). La p-value globale était à 0.037

^c Dans cette étude, l'âge était en 3 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison ≥40 vs ≤29. Pour l'autre comparaison, 30-39 vs ≤29, le aHR était 1.71 (0.90–3.24). La p-value globale était à 0.003

^d Dans cette étude, l'âge était en 5 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison >45 vs ≤30. En analyse univariée, la p-value globale était = 0.03. Pour les autres classes en analyse multivariée : 31-35 vs ≤30, aHR 1.1 (0.88–1.3); 36–40 vs ≤30, aHR 1.2 (0.97–1.4), 41–45 vs ≤30, aHR 1.3 (1.0–1.5); p-value globale=0.20

^e Dans cette étude, l'âge était en 4 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison ≥50 vs ≤29. Pour les autres classes: 30-39 vs ≤29, aHR 1.12 (0.70–1.81) ; 40-49 vs ≤29, aHR 1.09 (0.62–1.94)

^f Dans cette étude, l'âge était en 4 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison ≥55 vs ≤34. Pour les autres classes: 35-44 vs ≤34, aHR 1.13 (0.84-1.51) ; 45-54 vs ≤34, aHR 1.02 (0.66-1.59)

^g Dans cette étude, l'âge était en 4 classes. Le résultat présenté dans le tableau est celui de la comparaison]15-29] vs >41. Pour les autres classes:]35-41] vs >41, aHR 1.0 (0.7-1.3) ;]30-35] vs >41, aHR 1.0 (0.8-1.4)

En résumé :

- 5 études retrouvaient une association significative entre le facteur « âge » et la mortalité (129,134,145,161,163) (en gras dans le tableau), toutes sous traitement ARV. Parmi ces 5 études, 4 montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes en âge plus avancé en analyse multivariable, et la dernière ne montrait l'association qu'en analyse univariable alors que le résultat en multivariable était non significatif. (134)
- 14 études ne retrouvaient pas d'association entre âge et mortalité (86,117, 118,124,126,127,130,142,144,148,151,153,162,165) .

A noter qu'un autre article non cité dans le tableau (Johannessen_(137)) a testé l'association entre décès et âge en analyse univariable et rapporte n'avoir pas trouvé d'association. Le texte ne fournit pas plus de précisions sur les classes testées et les résultats obtenus.

5.2.1.2 Sexe

La recherche d'une association entre le facteur « sexe » et la mortalité a été rapportée dans 20 articles (86,117,118,124,126,127,129,130,134,137,142,144,145,148,151,153,161–163, 165), incluant :

- 7 études de cohorte, 9 analyses de bases de données programmatisées, 4 essais thérapeutiques.
- Une étude dans laquelle les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 18 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et une étude avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 4.

Tableau 4. Association entre sexe et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nb Ev	HR univariable	aHR multivariable
Attia_(117)	270	N	212 PA	47 (17%)	NC	0.88 (0.48–1.63) ^a
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	0.48 (0.10-2.22) ^a	NC
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	3.16 (1.31-7.64)^b	3.28 (1.33-8.07)^b
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	1.76 (1.29–2.39)^b	1.63 (1.15–2.31)^b
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	0.39 (0.28–0.53)^a	0.49 (0.35–0.67)^a
Gupta_(130)	315	O	2 mois	94 (30%)	2.0 (1.2–3.2)^b	2.50 (1.50–4.30)^b
Lawn_(142)	927	O	808 PA ^c	49 ^c	NC	2.00 (1.10–3.62)^{b,c}
Ssebutinde_(161)	8533	O	66644 PA	180(2.1%)	2.33 (1.71-3.17)^b	1.45 (1.23-1.72)^b
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	NC	1.52 (1.29-1.80)^b
Coetzee_(86)	287	O	13.9 mois	38 (13.2%)	1.92 (1.02–3.63)^b	NC / NS
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	0.75 (0.66-0.86)^a	0.89 (0.77-1.0) ^a
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	1.73 (1.15–2.61)^b	1.60 (1.00–2.57) ^b
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	1.50 (1.15-1.95)^b	1.22 (0.93-1.59) ^b
Stringer_(162)	12369 ^d	O	6977 PA	1120 (9.0%)	1.4 (1.2-1.6)^b	1.2 (0.9-1.5) ^d
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	1.21 (0.79–1.86) ^a	NC / NS
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	1.01 (0.41-2.52) ^a	NC / NS
Moore_(151)	1044	O	1.4 ans	88 (8.4%)	1.14 (0.53–2.48) ^a	NC / NS
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6%)	NC	0.84 (0.58-1.22) ^a
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	0.85 (0.56–1.28) ^a	NC / NS
Weidle_(165)	476	O	94 jours	74 (16%)	0.71 (0.44–1.13) ^a	NC / NS

Notes pour le tableau 4

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (*O*=oui; *N*=non; *O/N*=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (*PA*=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. *Sem*=semaine

^a Femme vs. Homme

^b Homme vs. Femme

^c Le nombre d'événement et les HR sont ceux de la période des 4 premiers mois sous ARV. Après 4 mois, le nombre de décès était *Nb Eve*=16 et le *aHR* 0.58 (0.16-2.03); la durée de suivi indiquée dans le tableau est celle de l'ensemble de l'étude et n'est pas décomposée entre moins de 4 mois et plus de 4 mois, dont les chiffres ne figurent pas dans l'article

^d Le nombre de personnes incluses dans l'analyse multivariable était *N*=5297

En résumé :

- 12 études retrouvaient une association significative entre le facteur « sexe » et la mortalité (86,118,127,129,130,134,137,142,153,161–163). Dans tous les cas, les hommes avaient davantage de risque de décéder que les femmes. Parmi ces 12 études, 7 montraient un risque plus élevé de décéder pour les hommes en analyse multivariable. Les 5 dernières ne montraient l'association qu'en analyse univariable et le résultat en analyse multivariable était non significatif (86,134,137,153,162). Dans l'étude de Lawn (142), l'association entre sexe masculin et la mortalité était significative dans les 4 premiers mois sous traitement, et non significative après.

Soixante cinq patients sont décédés sous ARV, dont 49 au cours des 4 premiers mois sous ARV. L'incidence de décès dans les 4 premiers mois sous ARV était de 19.1 (IC 95% 14.4-25.2) pour 100 patient-années). Puis elle était de 2.9 pour 100 patient-années (IC 95% 1.8-4.8) entre 5 et 11 mois. Après 1 an sous ARV, l'incidence de décès était de 1.3 pour 100 patient-années (IC 95% 0.4-3.9).

- 8 études ne retrouvaient pas d'association entre sexe et mortalité (117,124,126,144,145,148,151,165).

A noter que l'article Gupta_(130) est une sous-étude de Gupta_(129). Nous avons gardé les 2 articles car pour les autres variables d'ajustement, les classes ainsi que la stratégie de modélisation étaient différentes entre les deux articles. Pour la variable sexe le résultat était quasiment identique.

5.2.1.3 Indice de masse corporelle

La recherche d'une association entre IMC et la mortalité a été rapportée dans 15 articles (118,126,127,129,136,137,144,145,148,150,151,161–163,167), incluant :

- 6 études de cohorte, 4 analyses de bases de données programmatiques, 4 essais thérapeutiques, et une étude transversale.
- 14 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et une étude avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5. Association entre IMC et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	>20.5 vs ≤20.5	0.74 (0.22-2.47)	NC NS
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≥19 vs <19	0.51 (0.33–0.77)	0.54 (0.35–0.82)
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	<18.5 vs >18.5	3.56 (2.42–5.26)	2.92 (2.04–4.17)
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	<16 vs >18.5 ^d	4.17 (2.29–7.60)	2.12 (1.16-4.24)
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	≤16.0 vs >18.5 ^c	2.72 (1.44–5.12)	2.32 (1.21-4.44)
Moh_(150)	792	O	693 PA	18 (2.3%)	≤18.5 vs >20.5 ^f	NC	4.74 (1.33-16.90)
Ssebutinde_(161)	8533	O	66644 PA	180(2.1%)	25-29.9 vs ≥30 ^b	0.28 (0.12-0.66)	0.33 (0.25-0.60)
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	<18.5 vs >25 ^e	NC	1.93 (1.23-3.02)
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	<16 vs ≥16	3.8 (3.1-4.5)	2.4 (1.8-3.2)
Zachariah_(167)	1507	O	1361 PA	190 (12.6%)	<16 vs ≥18.5 ^g	NC	6.0 (4.6–12.7)
Jerene_(136)	152	O	144 PA	24 (15.8%)	≤18.5 vs. >18.5	2.9 (1.04–8.0)	2.7 (0.9–7.4)
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	< 18 vs ≥18	5.02 (1.97–12.81)	2.84 (1.00–8.10)
Moore_(151)	1044	O	1.4 ans	88 (8.4%)	≤18 vs >18	2.63 (1.16–5.94)	2.04 (0.86–4.84)
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	hausse de 1 u	0.88 (0.84–0.92)	NC
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	≥25 vs 18.5-25 ^a	0.27 (0.04-2.05)	NC / NS

Notes pour le tableau 5

1u=1 unité. HR=hazard ratio. Classes=classes d'IMC analysées. N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès".

Classes=classes d'IMC analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. Sem=semaine.

- ^a IMC en 3 classes; résultat pour l'autre comparaison <18.5 vs 18.5-25, HR 1.67 (0.55-5.02); p-value globale 0.16
- ^b IMC en 4 classes; résultat des autres classes : 18.5-24.9 vs ≥30, aHR 0.35 (0.69-1.13) ; <18.5 vs ≥30, aHR 0.62 (0.29-1.23); p-value globale<0.0001
- ^c IMC en 4 classes; résultat des autres classes :]16-17] vs >18.5, aHR 1.34 (.62–2.92) ;]17-18.5] vs >18.5, aHR 1.25 (.57–2.71); p-value globale=0.02
- ^d IMC en 3 classes; résultat pour l'autre comparaison 16-18.4 vs >18.5, aHR 1.27 (0.62–2.61); p-value globale NC
- ^e IMC en 3 classes; résultat pour l'autre comparaison 18.5-25 vs >25, aHR 0.93 (0.59 – 1.46); p-value globale <0.0001
- ^f IMC en 3 classes; résultat pour l'autre comparaison 18.6-20.5 vs >20.5, aHR 4.11 (1.15 ; 14.68) ; p-value globale = 0.04
- ^g IMC en 4 classes; résultat des autres classes : 17.0-18.4 vs ≥18.5, aHR 2.1 (1.2–3.8) ; 16.0–16.9 vs ≥18.5, aHR 2.4 (1.7–6.3) ; p-value globale < 0.0001

En résumé :

- 13 études retrouvaient une association significative entre le facteur « IMC » et la mortalité (126,127,129,136,137,144,145,150,151,161–163,167). Dans tous les cas, les personnes ayant un IMC bas avaient davantage de risque de décéder que les personnes ayant un IMC normal, sauf pour l'étude (161) qui montrait que les personnes ayant un IMC de surpoids avaient moins de risque de décéder que les personnes obèses. Parmi ces 13 études, 9 montraient un risque plus élevé de décéder pour les IMC bas en analyse multivariable. Les 3 dernières ne montraient l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif.(136,144,151)
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats concernant l'IMC seulement en univariable mais pas en multivariable. Dans cette étude, un modèle causal multivariable avait été construit pour évaluer l'association entre la multirésistance du VIH et la mortalité. Les variables sur la voie causale entre la résistance aux ARV et le décès ont été exclues (sur la base des connaissances antérieures et/ou des relations entre la variable et la multirésistance aux ARV, ou entre la variable et la mortalité) car elles risquaient de réduire l'association entre la multirésistance aux ARV et le décès. L'IMC faisait partie de ces variables exclues a priori de l'analyse multivariable.
- 2 études ne retrouvaient pas d'association entre IMC et mortalité (118,148).

5.2.1.4 Score de Karnofsky

La recherche d'une association entre le facteur « score de karnofsky » et la mortalité a été rapportée dans 3 articles (129,139,166), incluant :

- 1 étude de cohorte, 1 analyse de bases de données programmatisées, 1 essai thérapeutique.
- 3 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 6.

Tableau 6. Association entre score de Karnofsky et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	hausse de 1 unité	0.94 (0.93–0.96)	NC
Laurent_(139)	176	O	30 mois	31 (17.6%)	<90% vs ≥90%	NC	2.57 (1.12–5.89)
Wester_(166)	153	O	96 semaines	24 (15.7%)	hausse de 1 unité	p=0.016	p=0.11

Notes pour le tableau 6

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes=classes de score de Karnofsky analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC: non communiqué dans l'article.

En résumé :

- 3 études ont retrouvé une association significative entre le facteur « score de Karnofsky » et la mortalité. (129,139,166) Dans tous les cas, les personnes ayant un mauvais score de Karnofsky avaient davantage de risque de décéder. Parmi ces 3 études :
 - Une étude montrait un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant un mauvais score de Karnofsky en analyse multivariable. (139)
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats de cette variable seulement en univariable pour les raisons déjà expliquées dans les paragraphes "IMC" et "hémoglobine".
 - La dernière étude ne montrait l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif.(166)

5.2.1.5 Rapport cholestérol total/cholestérol HDL

L'association entre décès et le rapport cholestérol Total/HDL a été recherché dans un seul article (118) : il s'agissait d'une étude de cohorte, dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi. Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultat des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7. Association entre rapport cholestérol Total/cholestérol HDL et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Amberbir_(118)	481 ^a	O	2.4 ans	11 (2.3%) ^a	Elevé vs normal	5.97 (1.29- 27.62)^b	5.77 (1.23-27.32)^b

Notes pour le tableau 7

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté.

- ^a Effectif dans l'analyse incluant la variable "cholesterol". Pour l'étude complète qui incluait d'autres analyses, l'effectif total était de 933 participants, avec 20 décès (2.1%)
- ^b Résultat pour rapport cholestérol Total/HDL ; pour le cholestérol HDL seul, *aHR* 3.24 (0.95-11.05) ; pour le cholestérol Total, *HR* seul, *aHR*=2.82 (0.82-9.62)

En résumé :

Cet article a montré une association significative entre le facteur « rapport cholestérol Total/cholestérol HDL » et la mortalité (118). Les personnes ayant un rapport cholestérol Total/HDL élevé avaient d'avantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable. Dans cet article, les auteurs ont également recherché d'autres facteurs de risque qui étaient tous non significatifs : le diagnostic d'hypertension *HR* 1.37 (0.53-3.58), le diagnostic de diabète (NS, pas de chiffre de *HR*), les triglycérides élevées *HR* 0.92 (0.24-3.46), un score de Framingham >5% *HR* 0.94 (0.12-7.35), un ratio taille-tour de hanche élevé *HR* 1.24 (0.47-3.27), une activité physique intense *HR* 0.58 (0.17-1.99), et la qualité de "fumeur" (NS pas de chiffre de *HR*).

5.2.2 Facteurs liés au VIH

5.2.2.1 Type VIH

L'association entre décès et type de VIH a été recherché dans un article (163). Il s'agissait d'une analyse de base de données programmatique, dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 8.

Tableau 8. Association entre type de VIH et la mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nb Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	VIH-1+2 vs VIH-1 ^a	NC	0.91 (0.59 – 1.40)

Notes pour le tableau 8

^a Type de VIH en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison VIH-2 vs VIH-1 *aHR* 0.87 (0.45 – 1.72) ; *p*-value globale 0.50.

En résumé :

Cet article ne montrait pas d'association significative entre le décès et le fait d'être doublement infecté par VIH1 et VIH2, par rapport à l'infection par le VIH-1 seul.

5.2.2.2 Résistances aux ARV

La recherche d'une association entre le facteur « résistances » après 6 mois de traitement ARV et la mortalité a été rapportée dans un seul article (129). Il s'agissait d'un essai thérapeutique, dans lequel les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 9.

Tableau 9. Association entre résistance et la mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nb Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	Multi-R vs. autres ^a	1.69 (1.21–2.34)	1.68 (1.19-2.37)

Notes pour le tableau 9

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, o. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de type de régime ARV analysées.


^a MultiR= résistance à au moins deux médicaments ARV de première ligne; Autres=tout autre profil de résistance, y compris monorésistance ou multisensibilité.

En résumé :

Cet article montrait une association significative entre le facteur « multi-résistances » et la mortalité : Les personnes ayant une multi-résistance avaient davantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable.

Nous avons étudié l'association entre le début plus ou moins précoce du traitement ARV et le risque de survenue d'échec virologique et de résistance aux ARV dans l'article : « Virological failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation », publié dans la revue *The Journal of antimicrobial Chemotherapy* en 2021 et reproduit dans les pages suivantes.

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

Delphine Gabillard ^{1,2,*†}, Jean-Baptiste N'Takpé^{1,2,†}, Marie-Laure Chaix^{3,†}, Gérard M. Kouame^{1,2}, Raoul Moh^{2,4}, Thomas-d'Aquin Toni^{2,5}, Jérôme Le Carrou^{1,2}, Sophie Karcher^{1,2}, Anani Badje², Arlette Emieme², Hervé Menan², Christine Danel^{1,2,‡}, Xavier Anglaret^{1,2,‡} and Serge P. Eholié^{2,4,5,‡} on behalf of the Temprano ANRS 12136 study groups

¹INSERM U1219, University of Bordeaux, IRD, Bordeaux, France; ²Programme PACCI, ANRS Research Center, Abidjan, Côte d'Ivoire; ³INSERM U941, Université de Paris, Laboratoire de Virologie, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁴Département de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵CeDRoS, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

*Corresponding author. E-mail: delphine.gabillard@u-bordeaux.fr

†Delphine Gabillard, Jean-Baptiste N'takpé and Marie Laure Chaix contributed equally.

‡Christine Danel, Xavier Anglaret and Serge Eholié contributed equally.

§Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 25 January 2021; accepted 1 June 2021

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

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

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

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

Introduction

ART controls the viral replication of HIV-1 and enables immune restoration,^{1,2} which itself reduces the risk of morbidity and mortality.^{3–6} Before 2015, starting ART was recommended for people whose CD4 count fell below a certain threshold. Since 2015, WHO has recommended that anyone infected with HIV should receive ART treatment, regardless of their CD4 level. This paradigm shift has increased the number of people on ART worldwide.⁷ It has also increased the number and proportion of HIV-infected people who start ART with high CD4 counts without having experienced any HIV symptoms.

It has been suggested that asymptomatic people who are recommended to start daily treatment with a lifelong perspective may feel less motivated and neglect compliance, which may promote the emergence of resistance.^{8–10} This is a sensitive issue in countries with limited resources where first-line treatments are still largely based on NNRTIs, the genetic barrier of which is weak, where access to a viral load measurement is still limited and where the number of lines of treatment in reserve in case of failure is still low compared with wealthier countries.^{11–14}

Between 2007 and 2015 we carried out the Temprano trial in Côte d'Ivoire, to study the benefits of starting ART immediately in

patients with high CD4 counts, compared with deferring ART until the WHO starting criteria were met. Here we present the rate of virological failure 30 months after the start of ART in patients who started ART immediately and in those who deferred ART initiation.

Methods

Temprano trial

Temprano was a 2 × 2 factorial randomized controlled trial. The design and results of the trial have been previously reported.³ In summary: the main inclusion criteria were HIV-1 infection, age ≥18 years and no criteria for starting ART with reference to the most recent WHO guidelines. Participants were randomized into one of four arms: arm-1 (deferred-ART), where ART was deferred until the WHO criteria for starting ART were met; arm-2 (deferred-ART + isoniazid preventive therapy [IPT]), where ART was deferred and a 6 month IPT was prescribed; arm-3 (immediate-ART), where ART was started immediately; arm-4 (immediate-ART + IPT), where ART was started immediately and a 6 month IPT was prescribed.

After randomization, all participants had a series of semestrial blood tests, including CD4 count and plasma HIV-1 RNA. Plasma and whole blood samples were also frozen at -80°C. All participants were monitored for 30 months. The primary endpoint was severe morbidity, defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies and non-AIDS-invasive bacterial diseases. The main results of the Temprano trial at 30 months were that early ART and IPT both significantly reduced severe morbidity.³

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

Laboratory

Plasma HIV-1 RNA (Generic HIV Viral Load, Biocentric; threshold of detectability 100 copies/mL)¹⁵ and CD4 percentage and absolute count (True Count[®] technique on FACScan[®], Becton Dickinson) were measured every 6 months. Genotypic resistance tests were performed 30 months after ART initiation for all participants with a plasma HIV-1 RNA >100 copies/mL at Month 30. The sequencing procedure and resistance interpretation used the ANRS 2018 algorithm (www.hivfrenchresistance.org). A genotypic susceptibility score (GSS) was calculated by translating the interpretations of 'susceptible', 'intermediate resistance' and 'resistance' into scores of 1, 0.5 and 0, respectively. The GSS was the sum of the individual scores for each of the drugs in the ART regimen that the patient was on at the time the plasma sample was collected. Ritonavir was not included in the score as a single drug.^{16,17}

Trial drugs and adherence

The first-line ART regimen consisted of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (300 mg + 200 mg once daily; Truvada[®], Gilead Sciences Inc.) plus efavirenz (600 mg once daily; Stocrin[®], Merck Sharp & Dohme Corp.) Patients with a contraindication to efavirenz (HIV-1 and -2 dually infected patients, women who did not use effective contraception or had a history of nevirapine monotherapy for prevention of mother-to-child transmission) received tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus lopinavir/ritonavir (100 mg/400 mg twice daily) or tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus zidovudine (300 mg twice daily). The latter regimen was abandoned in December 2008 due to increased upper digestive side effects.¹⁸ The medication possession ratio was defined as the number of daily doses of antiretroviral drugs dispensed by the pharmacy to each patient between ART

initiation and Month 30, divided by the patient's total follow-up time in days between inclusion and Month 30.^{19,20} Patients were asked to self-report if they missed at least one pill intake in the previous 4 days at each visit.

Statistics

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

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

χ^2 , Fisher's Exact and Kruskal-Wallis tests were used to compare baseline characteristics and Month 30 outcomes between the groups.

The analyses were conducted using SAS[®] version 9.4.

Funding, registration and ethics

The Temprano protocol, including the extended follow-up time for patients in the deferred group, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT00495651). Written informed consent was obtained from all participants in the study. The sponsor (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) had no role in the conduct of the study or interpretation of the data.

Results

Between March 2008 and July 2012, 2056 participants were enrolled in the Temprano Trial, of whom 1033 were randomized to the immediate ART strategy and 1023 to the deferred ART strategy. Of the latter, 488 started ART before 19 July 2012, of whom 46 (immediate ART, $n=31$; deferred ART, $n=15$) were excluded from the analysis because they had an undetectable viral load at baseline. The remaining 1475 participants (immediate ART, $n=1002$; deferred ART, $n=473$) were included in the analysis (Figure 1).

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

The percentage of participants self-reporting having missed at least one dose in the 4 days preceding each semestrial visit is shown in Figure 2(a). The proportion of patients with detectable viral load at each semestrial timepoint was consistently lower in the immediate ART than the deferred ART group (Figure 2b). At Month 30, 29.9% of patients were considered as treatment failures

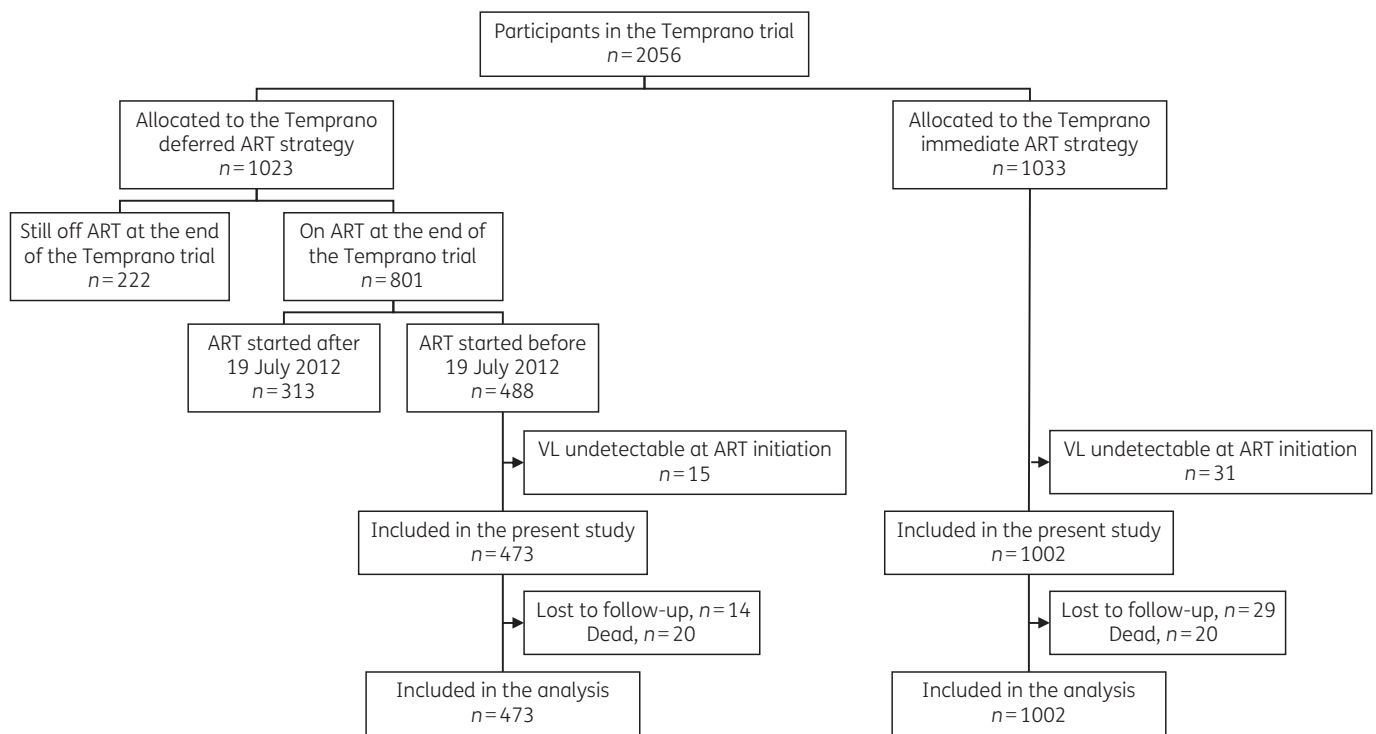


Figure 1. Flow chart of patients included in the analysis. VL, viral load.

in the immediate ART group compared with 35.3% in the deferred ART group ($P=0.04$), with the following figures for each failure component in the immediate ART group versus the deferred ART group: death, 2.0% versus 4.2%; loss to follow-up, 2.9% versus 3.0%; missing viral load, 11.1% versus 13.5%; detectable viral load, 14.0% versus 14.6% (Table 1).

Of the patients with a detectable viral load and successful amplification at Month 30, 46 (46.5%) had at least one resistance in the immediate ART group compared with 29 (59.2%) in the deferred ART group. The most frequent resistances were to nevirapine or efavirenz, emtricitabine, abacavir and saquinavir. A total of 64 patients (69.6%) in the immediate ART group had a GSS=3 compared with 29 (59.2%) in the deferred ART group ($P=0.04$) (Table 2). The rate and spectrum of drug resistance were similar when using the ANRS algorithm or the Stanford HIVDB algorithm (<https://hivdb.stanford.edu/>) (data not shown).

The median gain in CD4 count between baseline and Month 30 was +246 cells/mm³ (95% CI +87 to +413) in the immediate ART group and +303 cells/mm³ (95% CI +165 to +448) in the deferred ART group (Table 1). The mean (95% CI) CD4 count in each group at each semestrial points is shown in Figure 3(a). During follow-up, 61 patients in the immediate ART group experienced 66 severe morbidity episodes (rate of first event: 2.53 per 100 person-years, 95% CI 1.89–3.16), and 39 patients in the deferred ART group experienced 51 severe morbidity episodes (rate of first event: 3.47 per 100 person-years, 95% CI 2.38–4.56). The cumulative probability of severe morbidity by Month 30 was 6.09% (95% CI 4.77%–7.76%) in the immediate ART group and 8.25% (95% CI 6.09%–11.11%) in the deferred ART group (Figure 3b).

Discussion

In this population, patients who started ART immediately had a lower rate of virological failure and a higher GSS at 30 months than those who deferred ART until they reached the starting criteria recommended by WHO at that time. Mutations associated with resistance to lamivudine or emtricitabine, efavirenz and nevirapine were the most common, those associated with resistance to tenofovir disoproxil fumarate were rare, and we found no resistance to ritonavir-boosted lopinavir. These findings are consistent with previous reports from settings where first-line regimens were NNRTI-based.²¹

Our findings are also consistent with previous reports showing higher rates of treatment success with earlier ART initiation.^{11,22} Higher viral replication load and advanced immunosuppression at the start of ART are known risk factors for the emergence of resistance to antiretroviral drugs.^{11,23–26} In our study, plasma HIV RNA levels prior to ART initiation were higher in patients who deferred ART. When pre-ART viral loads are high, ART takes longer to control replication, thus increasing the time at risk for the selection of viruses with resistance mutations. It is therefore not surprising that people in the deferred ART group had a higher resistance rate than those in the immediate ART group. Why this difference in frequency of resistance between the groups was significant for lamivudine/emtricitabine while it was not for efavirenz remains to be explained. One hypothesis could be that the genetic barrier to resistance is lower for NNRTIs than for lamivudine/emtricitabine. For the former, resistance can appear very quickly in the event of poor compliance, regardless of level of pre-ART viral load. For the latter, it takes a little longer replication time for resistance to appear,

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

	Immediate ART (N = 1002)	Deferred ART (N = 473)	<i>P</i>
Baseline characteristics			
age, years, median (IQR)	35 (30–42)	35 (30–41)	0.62
sex, female	796 (79.4)	373 (78.9)	0.80
schooling			0.34
primary school level or less	554 (55.3)	249 (52.6)	
secondary school level or more	448 (44.7)	224 (47.4)	
BMI, kg/m ²			0.58
median (IQR)	22.4 (20.2–25.4)	22.6 (20.2–25.8)	
by category			0.20
<25 kg/m ²	719 (71.8)	324 (68.5)	
≥25 kg/m ²	283 (28.2)	149 (31.5)	
CD4 count, cells/mm ³			<0.0001
median (IQR)	465 (379–573)	280 (208–340)	
by category			
<350 cells/mm ³	194 (19.4)	375 (79.3)	
350–499 cells/mm ³	393 (39.2)	78 (16.5)	
≥500 cells/mm ³	415 (41.4)	20 (4.2)	
plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/mL			<0.0001
median, (IQR)	4.7 (4.1–5.3)	5.1 (4.3–5.5)	<0.0001
by category			<0.0001
<100 000 copies/mL	636 (63.7)	201 (45.6)	
100 000 to 499 999 copies/mL	255 (25.5)	146 (33.1)	
≥500 000 copies/mL	108 (10.8)	94 (21.3)	
first-line ART regimen			0.37
TDF/FTC plus EFV	701 (70.0)	323 (68.3)	
TDF/FTC plus LPV/r	227 (22.7)	105 (22.2)	
other regimen ^a	74 (7.3)	45 (9.5)	
Follow-up characteristics			
ART regimen modification during follow-up			0.40
no	810 (80.8)	391 (82.7)	
yes	192 (19.2)	82 (17.3)	
reason			0.06
drug-related adverse event	81 (42.9)	25 (30.5)	
non drug-related adverse event	4 (2.1)	6 (7.3)	
pregnancy	39 (20.6)	20 (24.4)	
immunological and/or virological failure	6 (3.2)	6 (7.3)	
other	59 (31.2)	25 (30.5)	
medication possession ratio			0.62
median (IQR)	98 (89–101)	97 (89–101)	
by category			0.42
<80	138 (13.8)	58 (12.3)	
80–94	244 (24.4)	129 (27.3)	
≥95	620 (61.9)	286 (60.5)	
severe morbidity			0.12
patients with at least one episode, <i>N</i> (%)	61 (6.1%)	39 (8.2%)	
cumulative probability at M30 (95% CI)	6.1% (4.8%–7.8%)	8.3% (6.1%–11.1%)	
status at M30			
lost to follow-up	29 (2.9)	14 (3.0)	
dead	20 (2.0)	20 (4.2)	
alive in active follow-up	953 (95.1)	439 (92.8)	
delta CD4 count M0 to M30, cells/mm ³ , median (IQR)	+246 (+87; +413)	+303 (+165; +448)	0.0002
M30 plasma HIV-1 RNA			
missing	111 (11.1)	64 (13.5)	

Continued

Table 1. Continued

	Immediate ART (N = 1002)	Deferred ART (N = 473)	P
available	842 (84.0)	375 (79.3)	
detectable	140 (14.0)	69 (14.6)	
undetectable	702 (70.1)	306 (64.7)	
treatment failure at M30 ^b	300 (29.9)	167 (35.3)	0.04

Values are n (%) of patients unless specified otherwise. All percentages are out of 1002 patients in the immediate ART group and 473 patients in the deferred ART group.

M0, baseline; M30, Month 30; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; FTC, emtricitabine; LPV/r, lopinavir/ritonavir.

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

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

explaining why the level of pre-ART viral load could play a more important role in the development of resistance.^{27,28}

Adherence is another key parameter associated with the risk of resistance.^{10,23} In our study, adherence was measured by the medication possession ratio, which measures the amount of drugs available to the person and not the amount actually taken.^{20,29,30} We found similar medication possession ratios in participants who started ART immediately and in those who deferred ART, but this does not infer the conclusion that adherence was identical. In addition, adherence can vary over time depending on the individual, and on external factors such as transportation problems, repeated drug stock outages and the influence of traditional healers or religious leaders.³¹ Our data were recorded in a clinical trial, a context in which virological monitoring and support for adherence are carried out under privileged conditions compared with routine conditions. Regular virological monitoring and support for adherence can quickly detect failure and limit the build-up of resistance.³² Other studies of viral resistance carried out in routine conditions in people who started ART in resource-limited settings reported resistance rates higher than ours.^{21,33,34}

Our study has also the limitation that no resistance genotypes were identified before the start of ART. At the time of the Temprano trial, the estimated rate of primary resistance to antiretroviral drugs in Côte d'Ivoire was as high as 5%.²⁴ The Temprano trial was randomized, but in the present analysis the participants analysed in the immediate group represented all the people randomized to start ART immediately, while the participants analysed in the deferred group represented only a fraction of the people randomized to defer ART. An imbalance in the rate of primary resistance could have favoured an imbalance in the rate of failure and accumulated resistance at Month 30.^{35,36}

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

Acknowledgements

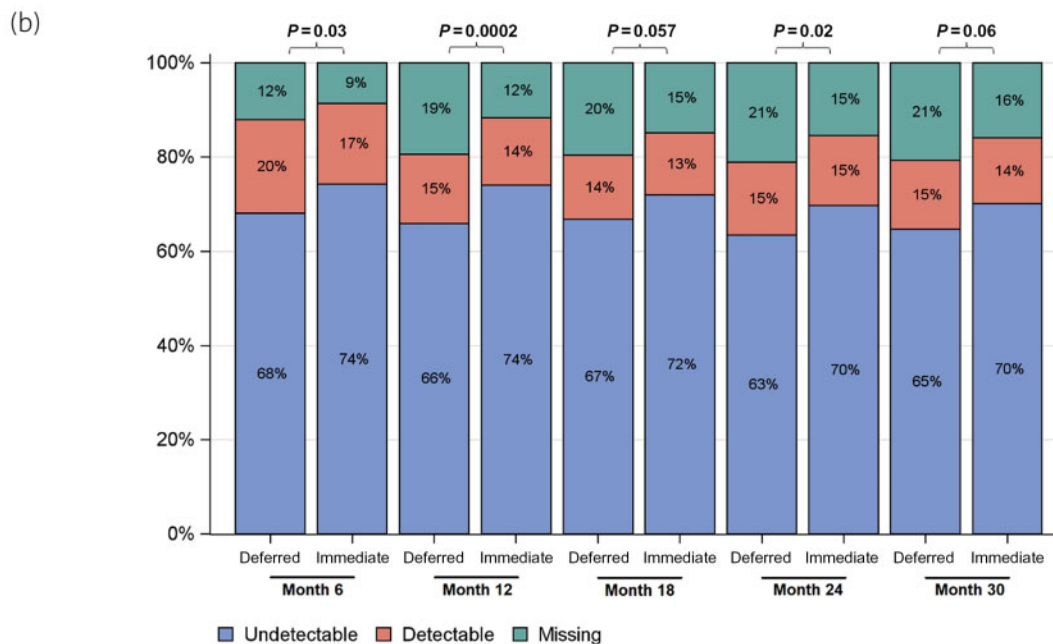
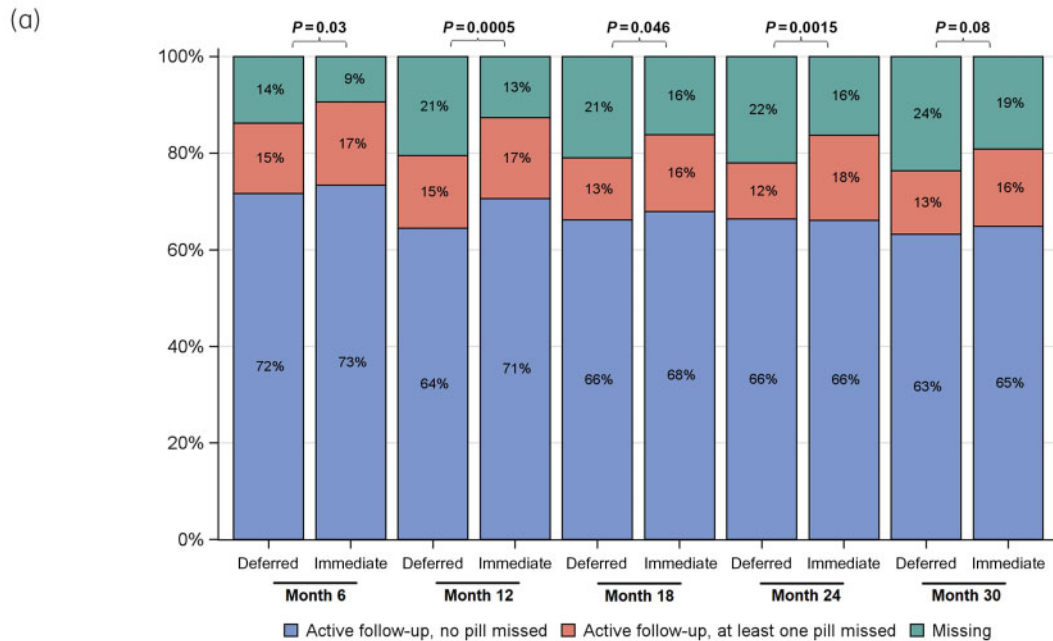
The Temprano trial was supported by grants from the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253): Brigitte Bazin, Géraldine Colin, Jean François Delfraissy, François Dabis, Thierry Menvielle, Claire Rekaewicz

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

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

Members of the Temprano Study group

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), CHU de Treichville: Kakou Aka, Eba Aoussi, Emmanuel Bissagnene, Serge Eholié, Auguste Kadio, Gustave Nzunetu, Cyprien Rabe, Baba Sidibé. **Centre de Prise en Charge et de Formation (CePreF):** Amani Anzian, Joachim Gnokoro, Patrice Gouesse, Eugène Messou. **Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS) au National de Transfusion Sanguine (CNTS):** Lambert Dohoun, Synali Kamagate, Seidou Konate, Albert Minga, Yao Abo. **Hôpital Général d'Abobo Nord:** Solange Amon, Kouame Barenson Amadou, Aboli Koua, Emmanuel Kouamé, Ben-Ahoussi Ndja, Yao Ndri. **Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA):** Simplicie Ackoundzé, Olivier Ba-Gomis, Henri Chenal, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander. **Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC):** Alex Ani, Fassery Dembélé, Calixte Guéhi, Constance Kanga, Fatoumata Kone, Serge Koule, Jonas Séri. **Formation Sanitaire Urbaine Communautaire (FSU Com) d'Anonkoua Koute:** Blandine Adou, Oyebi Mykayila, Nathalie Mbakop, Olewole Makaila, Yves-Alain Zike. **Hôpital El Rapha:** Claude Akakpo, Carole Babatunde, Nathanael Babatunde, Gisèle Bleoue, Mireille Tchoutedjem. **La pierre Angulaire:** Madeleine Sassan-Morokro, Alain-Claude Kouadio, Ghislaine Sena, Sahinou Yediga Yededji. **CHU de Treichville:** Rodrigue Assi, Alima Bakayoko, Serge K. Domoua, Max Mobio, Bamba Doféré, Koman Mesmin. **CHU de Yopougon:** Alain Attia, Alassane Mahassadi, Thérèse Ndri-Yoman, Apollinaire Horo. **CHU de Bouaké:** Armel Oussou. **Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS), CHU de Treichville:** Hugues Ahiboh, Arlette Emieme, André Inwole, Mathieu Kabran, Hervé Menan, Timothée Ouassa, Thomas-d'Aquin Toni. **Service de Virologie, CHU Necker:** Christine Rouzioux. **Service de Virologie, CHU Saint Louis:** Marie-Laure Chaix. **Service de Pharmacologie Clinique, CHU Bichat Claude-Bernard:** Gilles Peytavin. **Institut d'Ethno-Sociologie, Université**



Viral load	Month 6		Month 12		Month 18		Month 24		Month 30	
Number of patients	Deferred	Immediate	Deferred	Immediate	Deferred	Immediate	Deferred	Immediate	Deferred	Immediate
<100 copies/ml	322	744	312	742	316	721	300	698	306	702
100-999 copies/ml	26	38	16	40	11	25	18	35	21	31
1000-99999 copies/ml	50	100	31	82	41	85	42	86	34	76
≥100000 copies/ml	18	34	22	21	12	22	13	28	14	33
Missing	57	86	92	117	93	149	100	155	98	160

Figure 2. Self-reported adherence and plasma HIV-1 RNA evolution during the first 30 months on ART. (a) Self-reported recall of missed medication doses at each semestrial measurement. The figure represents the percentage of patients reporting having missed at least one dose (pink) or no dose (blue) in the last four days preceding the visit. Missing values (green) are from patients either dead or who did not attend the visit. All percentages are among 1002 participants in the immediate ART group and 473 participants in the deferred ART group. (b) Plasma HIV-1 RNA value at each semestrial measurement. The figure represents the percentage of patients with a viral load detectable (pink) or undetectable (blue) at the semestrial timepoint. Missing values (green) are from dead patients, patients lost to follow-up and patients still in active care but with no available viral load value within a window of ±3 months around the timepoint. All percentages are among 1002 participants in the immediate ART group and 473 participants in the deferred ART group.

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

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

Values are *n* (%) of patients unless specified otherwise.

^aNelfinavir, *n* = 1; indinavir, *n* = 1.

Félix-Houphouët-Boigny: Mariatou Koné, Kouamé N'Guessan. **Ecole Nationale Statistiques et d'Economie Appliquée (ENSEA):** Raimi Fassassi, Serge Niangoran. **Ecole Nationale Supérieure de Lyon:** Frédéric Lemarcis, Charlotte Brives. **Institut de Recherche et Développement (IRD), Centre Population et Développement (CEPED):** Annabel Desgrées-du-Loû. **Inserm 1018:** France Lert, Rosemary Dray Spira, Kevin Jean. **Programme PACCI:** Christine Danel, Raoul Moh, Romuald Konan, Anani Badjé, Jean-Baptiste Ntakpé, Gérard Menan Kouamé; Franck Bohoussou, Cyril Yao-Yapi, Larissa N'guessan Koffi, Bertine Siloué, Adoulaye Cissé, Adrienne Aboua, Sylvie Konan, Antoine Kouamé, Celestin N'Chot, Elvis Amani, Thérèse Ndri-Yoman. **Inserm 897, Université de Bordeaux:** Xavier Anglaret, Delphine Gabillard, Valérie Journot, Jérôme Le Carrou, Eric Ouattara, Sophie Karcher, Gwenaëlle Clouet, Bruno Debono. **Scientific Advisory Board:** Emmanuel Bissagnene, Geneviève Chêne, Serge K. Domoua, Mireille Dosso, Pierre-Marie Girard, Vincent Jarlier, Jean-Marie Massumbuko, Christian Perronne, Papa-Salif Sow.

Funding

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

Transparency declarations

None to declare.

Author contributions

Serge P. Eholié (S.P.E.) and Xavier Anglaret (X.A.) were co-chairs of the Temprano trial. Jean-Baptiste Ntakpé (J.-B.N.), Delphine Gabillard (D.G.), Marie-Laure Chaix (M.-L.C.), Christine Danel (C.D.), S.P.E. and X.A. formulated the hypotheses and research questions. Anani Badje (A.B.), Raoul Moh (R.M.), Gérard M. Kouame (G.M.K.), Jérôme Le Carrou (J.L.C.), Sophie

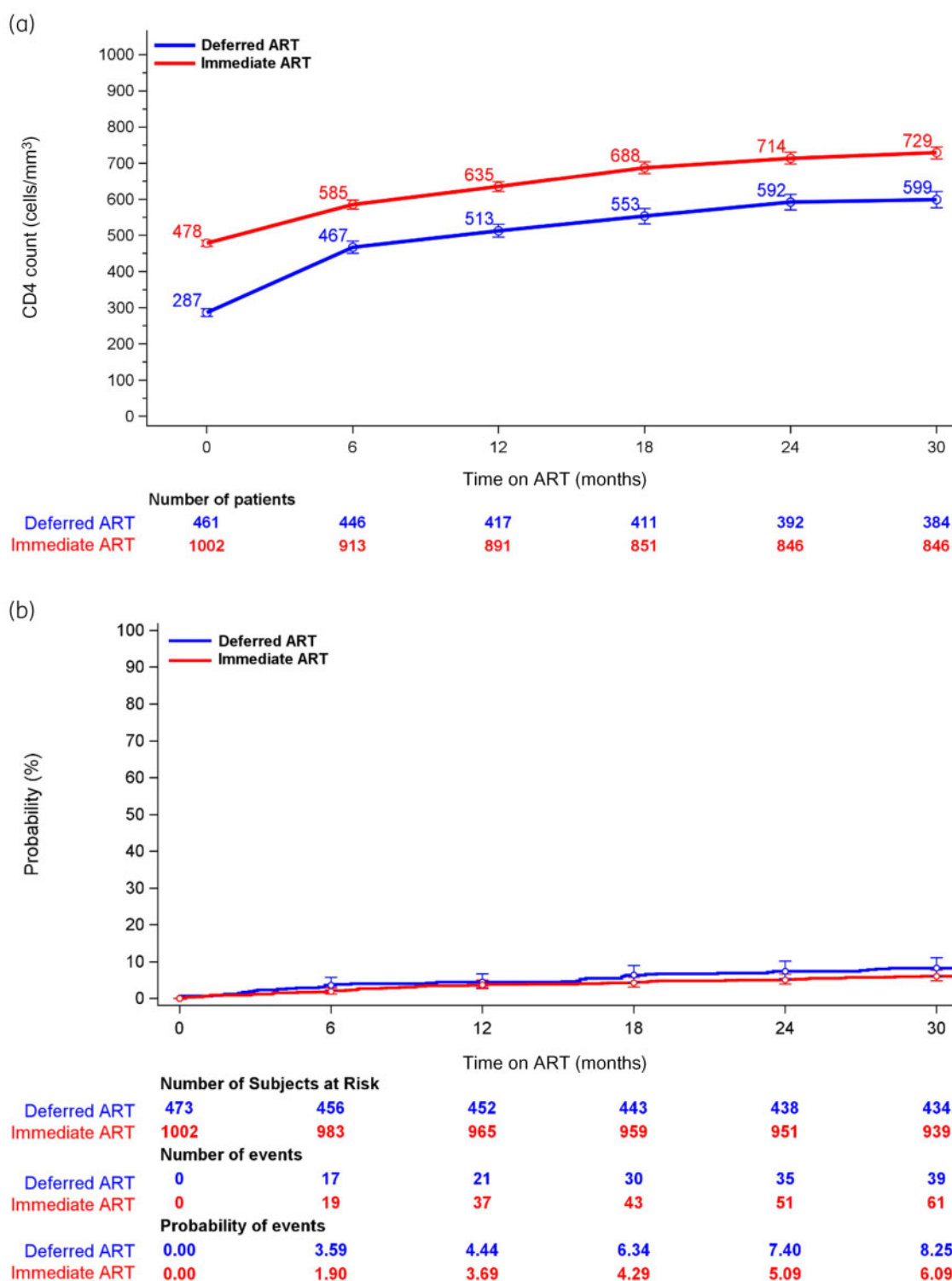


Figure 3. CD4 count evolution and severe morbidity during the first 30 months on ART. (a) CD4 count at each semestrial measurement. Data at each timepoint are means with 95% CI. (b) Kaplan–Meier probability of severe morbidity. Severe morbidity was defined as a combination of all-cause deaths, AIDS diseases, non-AIDS malignancies and non-AIDS-invasive bacterial diseases.

Karcher (S.K.), C.D., S.P.E. and X.A. recruited and followed the patients and collected clinical data. Arlette Emieme (A.E.), Thomas-d’Aquin Toni (T.-A.T.), Hervé Menan (H.M.) and M.-L.C. performed the biological tests.

D.G. and J.-B.N. wrote the analysis plan and performed the statistical analysis. D.G., J.-B.N., C.D., S.P.E. and X.A. drafted the manuscript. All authors provided critical input into the draft manuscript.

References

- 1 Strain MC, Little SJ, Daar ES et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis* 2005; **191**: 1410–8.
- 2 Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001; **193**: 169–80.
- 3 Danel C, Moh R, Gabillard D et al.; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; **373**: 808–22.
- 4 WHO, Department of HIV/AIDS. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/>.
- 5 Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**: 281–90.
- 6 Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al.; INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; **373**: 795–807.
- 7 UNAIDS_Global HIV & AIDS Statistics-2019 Fact Sheet: Latest Statistics on the Status of the AIDS Epidemic, World Aids Day 2020. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
- 8 Izugbara CO, Wekesa E. Beliefs and practices about antiretroviral medication: a study of poor urban Kenyans living with HIV/AIDS. *Social Health Illn* 2011; **33**: 869–83.
- 9 Carrieri MP, Raffi F, Lewden C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther (Lond)* 2003; **8**: 585–94.
- 10 Iwuji C, McGrath N, Calmy A et al. Universal test and treat is not associated with sub-optimal antiretroviral therapy adherence in rural South Africa: the ANRS 12249 TasP trial. *J Int AIDS Soc* 2018; **21**: e25112.
- 11 Fogel JM, Hudelson SE, Ou S-S et al. Brief Report: HIV drug resistance in adults failing early antiretroviral treatment: results from the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **72**: 304–9.
- 12 WHO. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. WHO, 2013.
- 13 Haas AD, Keiser O, Balestre E et al. Monitoring and switching of first-line antiretroviral therapy in adult treatment cohorts in sub-Saharan Africa: collaborative analysis. *Lancet HIV* 2015; **2**: e271–8.
- 14 Madec Y, Leroy S, Rey-Cuille M-A et al. Persistent difficulties in switching to second-line ART in sub-saharan Africa—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; **8**: e82724.
- 15 Rouet F, Ekouevi DK, Chaix M-L et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 2709–17.
- 16 Frentz D, Boucher CAB, Assel M et al. Comparison of HIV-1 genotypic resistance test interpretation systems in predicting virological outcomes over time. *PLoS One* 2010; **5**: e11505.
- 17 Rhee S-Y, Fessel WJ, Liu TF et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis* 2009; **200**: 453–63.
- 18 Ouattara E, Danel C, Moh R et al. Early upper digestive tract side effects of zidovudine with tenofovir plus emtricitabine in West African adults with high CD4 counts. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**: 18059.
- 19 Messou E, Chaix M-L, Gabillard D et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **56**: 356–64.
- 20 Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 217047.
- 21 Hamers RL, Sigaloff KCE, Wensing AM et al. Patterns of HIV-1 drug resistance after first-line antiretroviral therapy (ART) failure in 6 sub-Saharan African countries: implications for second-line ART strategies. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1660–9.
- 22 Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE et al. HIV drug resistance in adults receiving early vs. delayed antiretroviral therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 484–91.
- 23 Lima VD, Reuter A, Harrigan PR et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS* 2015; **29**: 1871–82.
- 24 Hanson DL, Adjé-Touré C, Talla-Nzussou N et al. HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; **25**: 489–95.
- 25 Lodi S, Phillips A, Fidler S et al. Role of HIV infection duration and CD4 cell level at initiation of combination anti-retroviral therapy on risk of failure. *PLoS One* 2013; **8**: e75608.
- 26 Uy J, Armon C, Buchacz K et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**: 450–3.
- 27 Zaccarelli M, Perno CF, Forbici F et al. Using a database of HIV patients undergoing genotypic resistance test after HAART failure to understand the dynamics of M184V mutation. *Antivir Ther* 2003; **8**: 51–6.
- 28 Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 1056–62.
- 29 Moosa A, Gengiah TN, Lewis L et al. Long-term adherence to antiretroviral therapy in a South African adult patient cohort: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2019; **19**: 775.
- 30 Messou E, Kouakou M, Gabillard D et al. Medication possession ratio: predicting and decreasing loss to follow-up in antiretroviral treatment programs in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**: S34–9.
- 31 Heestermaans T, Browne JL, Aitken SC et al. Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMJ Glob Health* 2016; **1**: e000125.
- 32 Eholie SP, Moh R, Benalycherif A et al. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV* 2019; **6**: e750–9.
- 33 Hosseinipour MC, Gupta RK, Van Zyl G et al. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Infect Dis* 2013; **207** Suppl 2: S49–56.
- 34 El-Khatib Z, Ekstrom AM, Ledwaba J et al. Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. *AIDS* 2010; **24**: 1679–87.
- 35 Sigaloff KCE, Ramatsebe T, Viana R et al. Accumulation of HIV drug resistance mutations in patients failing first-line antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**: 171–5.
- 36 Boender TS, Kityo CM, Boerma RS et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 2918–27.

5.2.2.3 ARN VIH-1 plasmatique

La recherche d'une association entre le facteur « charge virale » (CV) ARN VIH-1 plasmatique et la mortalité a été rapportée dans 11 articles (126,129,134,142,144,148,150,151,153,165,166), incluant :

- 3 études de cohorte, 5 analyses de bases de données programmatisées, 3 essais thérapeutiques.
- 10 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et une étude avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10. Association entre ARN VIH-1 plasmatique et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	>5 vs ≤5 ^a	3.54 (1.11-11.26)	2.87 (0.79-10.43)
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	≥10 ³ vs <10 ³ ^b	1.44 (1.04-1.98)	NC
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	hausse de 1 unité ^a	2.1 (1.9-2.4)	NC
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	≥5 vs <4 ^{a,d}	2.93 (1.44-5.95)	2.01 (0.98-4.11)
Weidle_(165)	476	O	94 jours	74 (16%)	≥10 ⁵ vs <10 ⁴ ^{b,f}	2.55 (1.08-6.02)	1.50 (0.52-4.32)
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≥5 vs <5 ^a	1.50 (0.89-2.51)	NC / NS
Lawn_(142)	927	O	808 PA ^c	49 (5.2%)	>10 ⁵ vs ≤10 ⁵ ^{b,c}	NC	1.37 (0.77-4.44)
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	≥10 ⁵ vs <10 ⁵ ^b	1.15 (0.66-2.0)	1.24 (0.33-4.76)
Moh_(150)	792	O	693 PA	18 (2.3%)	>5 vs ≤5 ^a	NC	1.04 (0.38-2.87)
Moore_(151)	1044	O	1.4 ans	88 (8.4%)	>10 ⁵ vs ≤10 ⁵ ^b	1.15 (0.47-2.80)	NC / NS
Wester_(166)	153	O	96 sem.	24 (15.7%)	hausse de 1 unité ^a	NC / NS ^e	NC

Notes pour le tableau 10

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de charge virale analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. Sem.=semaines

^a *log₁₀ copies/mL*

^b *copies/mL*

^c *Le nombre d'événement et les HR sont ceux de la période des 4 premiers mois sous ARV. Après 4 mois, le nombre de décès était Nbre Ev=16 et le aHR 1.24 (0.36-4.28). La durée de suivi indiquée dans l'article (et reportée dans le tableau) n'est pas décomposée entre les période de suivi avant et après 4 mois*

^d *Charge virale en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: ≥4 vs <4, aHR 1.37 (0.65-2.90); p-value globale NC*

^e *HR NC, mais p-value=0.093*

^f *Charge virale en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: 10⁴-10⁵ vs <10⁴, aHR 1.42 (0.40-5.07); p-value globale NC*

En résumé :

- Cinq études montraient une association significative entre le facteur « charge virale » et la mortalité (129,134,148,153,165). Dans tous les cas, les personnes ayant une CV élevée avaient davantage de risque de décéder. Parmi ces 5 études:
 - Une montrait un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant une CV élevée en analyse multivariable.
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats de cette variable seulement en univariable pour les raisons déjà expliquées dans les paragraphes "IMC" et "hémoglobine".
 - Les 3 autres ne montraient l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif. (148,153,165).
- Six études ne retrouvaient pas d'association entre CV et mortalité (126,142,144,150,151,166). Dans une des ces études, l'étude de Lawn, l'association entre la CV élevée et la mortalité était significative dans les 4 premiers mois sous traitement, et non significative après.

5.2.2.4 ADN VIH-1 cellulaire

La recherche d'une association entre le facteur « ADN VIH-1 cellulaire» et la mortalité a été rapportée dans 2 articles (148,154), incluant :

- Une étude de cohorte et un essai thérapeutique.
- 2 études avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 11.

Tableau 11. Association entre ADN VIH-1 cellulaire et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
N'takpe_(154)	2019	O/N	9253 PA	86 (4.3%)	≥ 3 vs. < 3 ^a	2.67 (1.68-4.22)	2.09 (1.24-3.52)
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	>3 vs ≤3 ^a	7.90 (1.69-36.83)	6.97 (1.26-38.73)

Notes pour le tableau 11

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes d'ADN VIH-1 cellulaire analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

^a *log₁₀ copies par million de PBMC*

En résumé :

Une association significative entre le facteur « charge virale ADN VIH-1 cellulaire» et la mortalité a été montrée dans 2 articles. (148,154) Les personnes ayant une charge virale ADN VIH-1 cellulaire élevée avaient davantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable.

Nous avons étudié l'association entre le décès et l'ADN VIH-1 cellulaire dans l'article :
« **Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts** », publié dans la revue *eBioMed* en 2020 et reproduit dans les pages suivantes.



Research paper

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



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

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

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

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

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

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

ARTICLE INFO

Article History:

Received 31 March 2020

Revised 12 May 2020

Accepted 13 May 2020

Available online 5 June 2020

Keywords:

HIV-1 DNA
Adults African
ART
Prognostic
Mortality

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

1. Introduction

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

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

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

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

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

¹ These authors contributed equally to this manuscript.

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

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

Added value of this study

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

Implications of all the available evidence

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

2. Methods

2.1. *Temprano trial*

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

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

2.2. *Post-trial phase*

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

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

2.3. *HIV-1 DNA measurement*

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

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

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

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

2.4. Statistical analysis

We used the Kaplan-Meier method to estimate the cumulative probability of death. Mortality rates were estimated by dividing the number of deaths by the cumulative person time at risk. The time at risk started at randomization and ended on January 5, 2015. Follow-up data were censored when participants died or were lost to follow-up. Patients were defined as lost-to-follow-up if they did not attend their last scheduled appointment and no further information on their vital status was available within the 6 months preceding the closing date of the database.

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

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

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

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

2.5. Funder, registration and ethics

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

3. Results

3.1. Baseline and follow-up characteristics

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

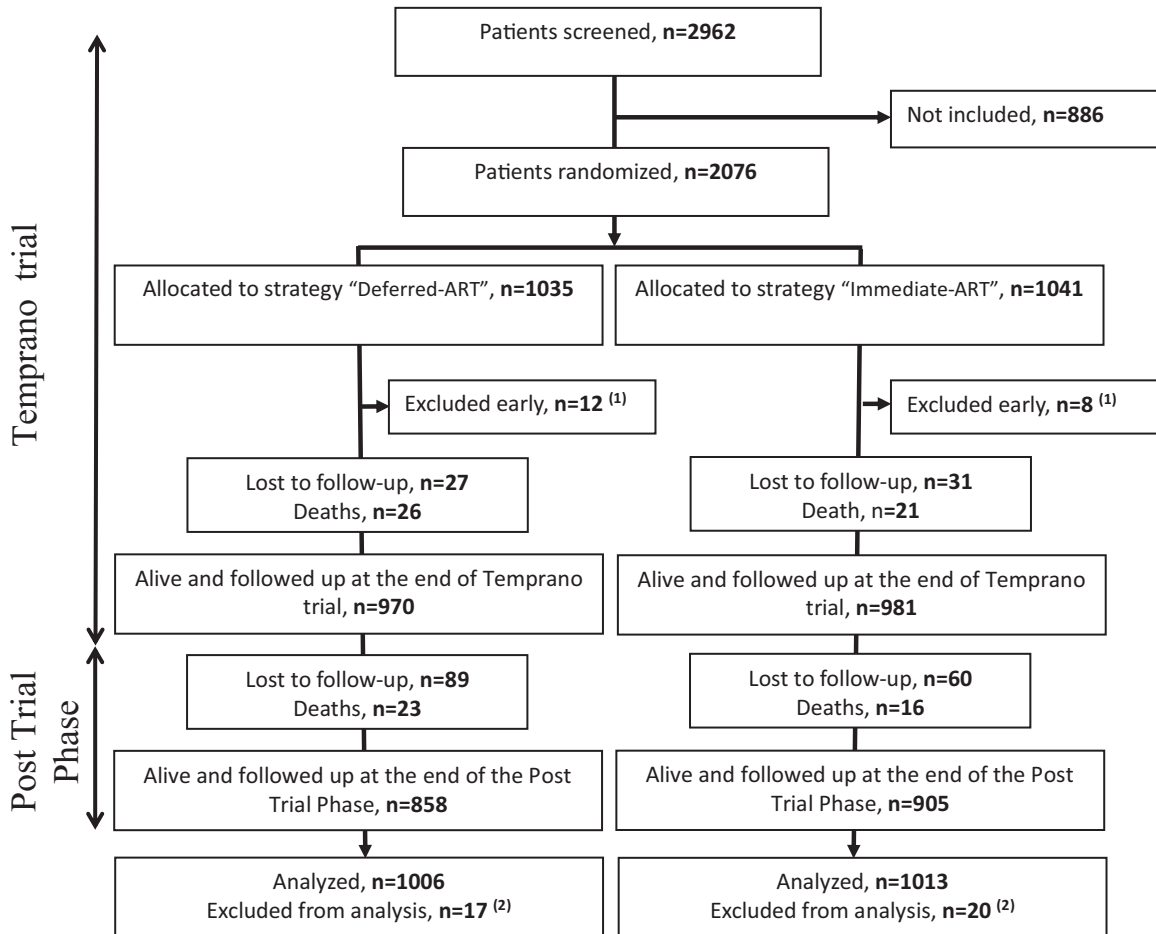


Fig. 1. Temprano trial and post-trial Flow Chart.

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

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

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

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

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

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

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

3.2. HIV-1 DNA and risk of death

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

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

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

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

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

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

3.3. Sensitivity analysis

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

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

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

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

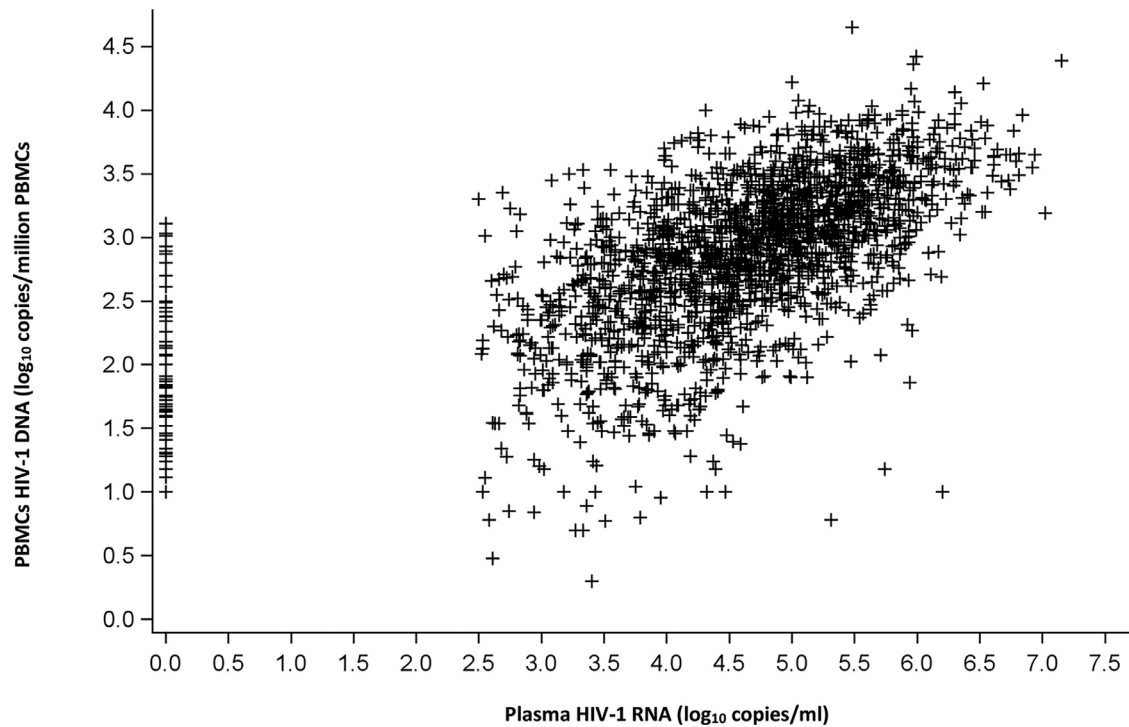


Fig. 2. Spearman's correlation between plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA levels ($N = 2014$).

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

4. Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

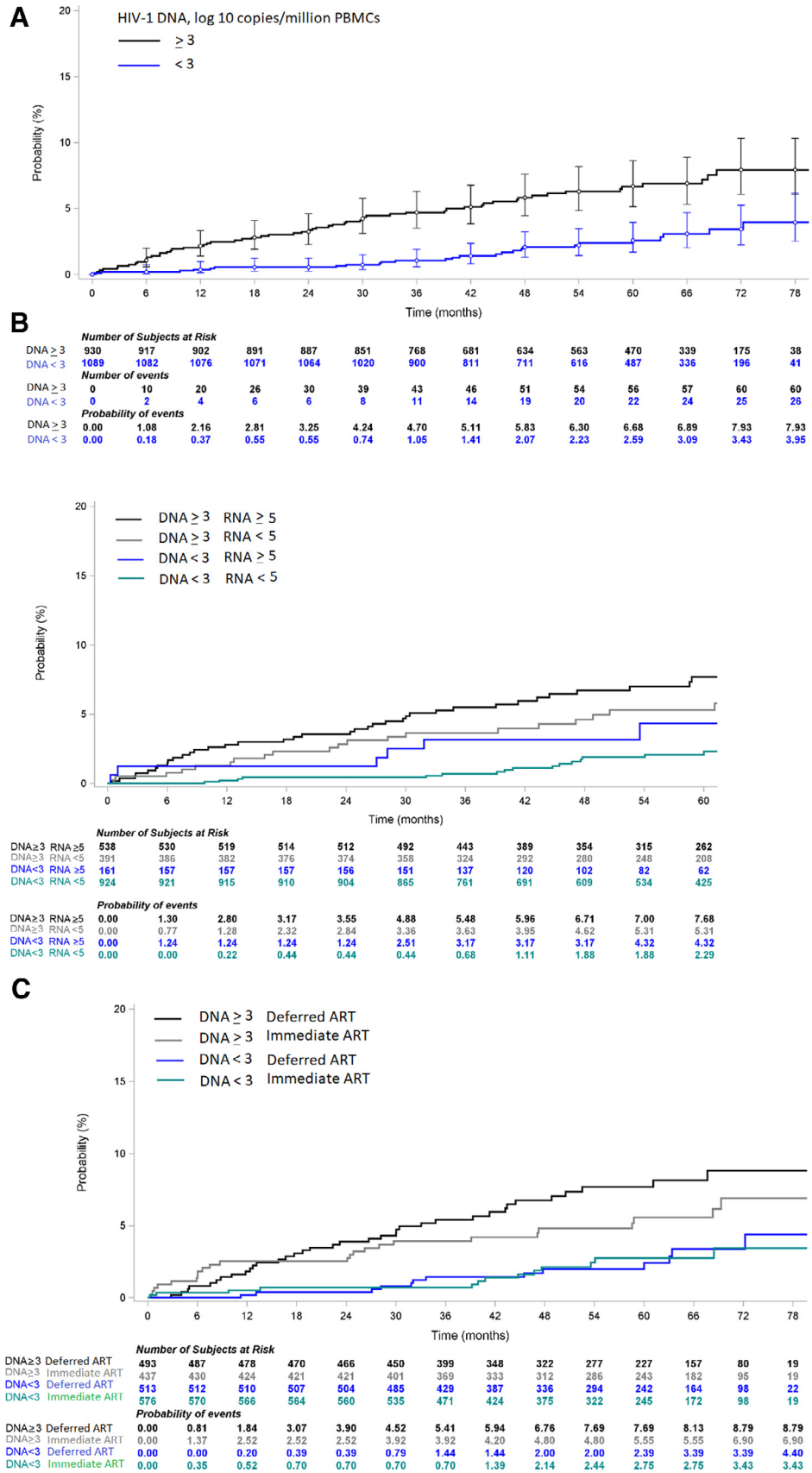


Fig. 3. (a) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level ($N = 2019$). PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; Log-rank: $p < 0.0001$.
 (b) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level and baseline plasma HIV-1 RNA level ($N = 1014$). PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; RNA: ribonucleic acid; Log-rank: $p < 0.0001$.
 (c) Kaplan Meier curve of probability of death, by baseline PBMC HIV-1 DNA level and Temprano ART strategy ($N = 2019$). PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; DNA: deoxyribonucleic acid; ART: Antiretroviral Therapy; Log-rank: $p < 0.0001$.

Table 2
Baseline characteristics associated with the risk of death.

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

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

Characteristics associated with the risk of death, sensitivity analysis N°2: patients randomized to deferred ART strategy with follow-up censored at ART initiation

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

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

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

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

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

Declaration of Competing Interest

All authors report no conflict of interest.

Acknowledgments

We are indebted to all patients who participated in this trial. We also gratefully acknowledge the valuable contributions of the SMIT, CeDReS, CePreF, CMSDS, HGAN, CIRBA, USAC, FSU Com Anonkoua-Kouté, Hôpital El Rapha, centre La Pierre Angulaire, PACCI, PNLS, PNLT, NPSP, CEPAC international, RIP plus and INSERM 1219 teams.

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

Supplementary materials

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

References

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

- [10] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808–22.
- [11] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
- [12] World Health Organization, World Health Organization, Department of HIV/AIDS. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/>.
- [13] Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpe J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health* 2017;5(11):e1080–9.
- [14] Rouet F, Chaix M-L, Nerrienet E, Ngo-Giang-Huong N, Plantier J-C, Burgard M, et al. Impact of HIV-1 genetic diversity on plasma HIV-1 RNA quantification: usefulness of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA second-generation long terminal repeat-based real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction test. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(4):380–8.
- [15] Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix M-L, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(3):350–4.
- [16] Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005;192(1):46–55.
- [17] Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M-L, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):709–15.
- [18] Hatzakis AE, Touloumi G, Pantazis N, Anastassopoulou CG, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Cellular HIV-1 DNA load predicts HIV-RNA rebound and the outcome of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(17):2261–7.
- [19] McDermott JL, Giri AA, Martini I, Bono M, Giacomini M, Campelli A, et al. Level of human immunodeficiency virus DNA in peripheral blood mononuclear cells correlates with efficacy of antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 1999;37(7):2361–5.
- [20] Hoen B, Cooper DA, Lampe FC, Perrin L, Clumeck N, Phillips AN, et al. Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy: QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):381–90.
- [21] Tierney C, Lathey JL, Christopherson C, Bettendorf DM, D'Aquila RT, Hammer SM, et al. Prognostic value of baseline human immunodeficiency virus type 1 DNA measurement for disease progression in patients receiving nucleoside therapy. *J Infect Dis* 2003;187(1):144–8.
- [22] Trémeaux P, Rouzioux C, Avettand-Fènoël V. Cell and tissue reservoirs of HIV-1: dynamics during infection. *Virologie (Montrouge)* 2019;23(4):211–28.
- [23] Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis* 2015;60(11):1715–21.
- [24] Vitoria M, Rangaraj A, Ford N, Doherty M. Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14(2):143–6.

5.2.3 Facteurs liés à d'autres pathogènes

5.2.3.1 Co-infection Tuberculeuse

La recherche d'une association entre le facteur « co-infection tuberculose » et la mortalité a été rapportée dans 5 articles (129,141,144,162,167), incluant :

- 2 études de cohorte, une analyse de base de données programmatique, une étude transversale, et un essai thérapeutique.
- 5 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 12.

Tableau 12. Association entre co-infection tuberculeuse et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nb Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	Trt TB oui vs non ^a	2.36 (1.65–3.39)	2.12 (1.47–3.06)
Lawn_(141)	944	O	782 PA	58 (8%)	TB active oui vs non	2.00 ^c	NC
Liechty_(144)	377	O	12 semaines	24 (6.4%)	TB active oui vs non	5.40 (2.10–14.30)	4.40 (1.20–15.40)
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	Sympt. TB oui vs non ^b	1.28 (0.73–2.26)	NC
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	TB active oui vs non	1.10 (0.90-1.40)	1.20 (0.80-1.7)
Zachariah_(167)	1507	O	1361 PA	190 (12.6%)	TB active non vs oui	NC	1.4 (0.80-2.6)

Notes pour le tableau 12

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. TB active=tuberculose active.

^a Trt TB = traitement antituberculeux curatif démarré

^b Sympt. TB = Avoir au moins un des 4 symptômes recommandés par l'OMS pour le dépistage de la tuberculose : toux, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes

^c "TB associée à un risque de mortalité plus de deux fois plus élevé", mais aucune précision détaillée du HR et de l'IC

En résumé :

- 3 études ont retrouvé une association significative entre le facteur « co-infection tuberculose » et la mortalité (129,141,144). Ces études montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant une co-infection tuberculose en analyse multivariable.
- Dans l'article de Gupta_(129), l'association avec la mortalité a été recherchée pour 2 variables en lien avec la co-infection TB. Il s'agit d'abord du fait d'avoir eu un traitement TB, qui n'est pas étudié pour voir l'effet d'un traitement, mais davantage pour signaler la présence d'une tuberculose active. Cette variable était associée au décès. L'autre variable étudiée était le fait d'avoir en cours au moins un des 4 symptômes de dépistage de la TB. Ce facteur n'était pas associé au DC.

- 2 études ne retrouvaient pas d'association entre co-infection tuberculose et mortalité (162,167).

Johannessen_(137) a testé l'association entre DC et tuberculose active en univarié, et selon le texte, n'a pas trouvé d'association, mais ne fournit pas de précisions sur les résultats obtenus.

5.2.3.2 Co-infection par HBV

La recherche d'une association entre le facteur « co-infection par le virus de l'hépatite B » et la mortalité a été rapportée dans 1 article (138). Il s'agissait d'un essai thérapeutique, dans lequel les participants avaient un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univarié et multivarié sont indiqués dans le tableau 13.

Tableau 13. Association entre co-infection par HBV et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univarié	aHR multivarié
Kouame_(138)	2052	O/N	9394 PA	86 (4.2%)	HBsAg POS avec HBV DNA \geq 2000 IU/mL vs HBsAg NEG ^a	3.28 (1.51–7.11)	2.74 (1.26–5.97)

Notes pour le tableau 13

POS=positif; NEG=négatif; HBs Ag=Antigène HBs sérique; HBV DNA=charge virale DNA plasmatique de l'HBV. IU/ml=unités internationales par millilitre

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté.

^a Multivarié en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: HBsAg POS avec HBV DNA <2000 IU/mL vs HBsAg NEG, aHR 0.90 (.36–2.24); p-value globale=0.04

En résumé :

Cette étude retrouvait une association entre co-infection hépatite et la mortalité. Les patients co-infectés VIH-VHB avec des niveaux élevés d'ADN du VHB étaient à risque plus élevé de décéder par rapport aux personnes séropositives sans co-infection par le VHB. Ce risque se retrouvait en analyse multivarié.

Dans un autre article sur la même population, Kouame (171) montrait que les individus HBsAg-positifs avec un ADN-VHB \geq 2000 UI/ml par rapport aux individus HBsAg-négatifs présentaient des taux de mortalité plus importants, pour des CD4<350/mm³ (IRR ajusté = 3.82 (1.11-9.70) et pour des CD4 350-500/mm³ (IRR ajusté=4.37 (0.98-13.02), mais pas pour des CD4>500/mm³ (IRR ajusté=1.07 (0.01-4.91).

Johannessen_(137) a testé l'association entre DC et hépatite B en univarié, et selon le texte, n'a pas trouvé d'association, mais ne fournit pas de précisions sur les résultats obtenus.

5.2.3.3 Antigène cryptocoque circulant

La recherche d'une association entre le facteur « antigène cryptocoque plasmatique » et la mortalité a été rapportée dans un article (144). Il s'agissait d'une étude de cohorte, dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 14.

Tableau 14. Association entre antigène cryptocoque plasmatique et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	NBRE Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	Ag crypto POS vs NEG	5.20 (1.73–15.61)	6.62 (1.86–23.61)

Notes pour le tableau 14

Ag crypto=Antigène cryptocoque sérique; POS=positif; NEG=négatif

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté.

En résumé :

Cette étude retrouvait une association entre antigène cryptocoque sérique et la mortalité. Les personnes ayant un test positif d'antigène cryptocoque sérique avaient davantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable.

5.2.4 Facteurs liés à l'interaction entre l'hôte et le VIH ou autres pathogènes

5.2.4.1 Délai depuis séroconversion

L'association entre décès et délai depuis la séroconversion a été recherchée dans un seul article (148). Il s'agissait d'une étude de cohorte, avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV. Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultat des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 15.

Tableau 15. Association entre délai depuis la séroconversion et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	>9 vs <9 mois	2.31 (0.69-7.67)	2.63 (0.74-9.38)

Notes pour le tableau 15

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes=classes de délai analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté.

En résumé :

Cette étude ne retrouvait pas d'association entre délai depuis la séroconversion et mortalité.

5.2.4.2 Stade clinique

La recherche d'une association entre le facteur « stade clinique » (OMS ou CDC) et la mortalité a été rapportée dans 18 articles (86,118,124–127,129,134,136,137,140,142,150,161–163,166,167), incluant :

- 6 études de cohorte, 9 analyses de bases de données programmatiques, 2 essais thérapeutiques, et une étude transversale.
- 18 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 16.

Tableau 16. Association entre stade clinique et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Ssebutinde_(161)	8533	O	66644 PA	180(2.1%)	OMS 4 vs 1	96.6 (51.8-162.1)	18.1 (13.6-24.2) ^a
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	OMS 4 vs 1-2	3.1 (2.7–3.5)	2.2 (1.9–2.6) ^b
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6%)	CDC C ou OMS 3.4 vs autres	NC	2.02 (1.02–4.02)
Djomand_(125)	480	O	177 jours	77 (16%)	CDC C vs autres	NC	3.2 (1.5–7.0)
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	"no CD4 OMS 4" vs CD4≥50	3.04 (1.95–4.75)	2.47 (1.45–4.20) ^d
Jerene_(136)	152	O	144 PA	24 (15.8%)	OMS 4 vs 2-3 ^e	3.7 (1.6–8.5)	2.7 (1.01–7.3)
Lawn_(142)	927	O	808 PA	49 (5.2%)	OMS 4 vs autres	NC	2.78 (1.52–5.09) ^f
Lawn_(140)	578	O	563 PA	68 (9.5%)	OMS 4 vs 1-2	NC	5.93 (1.36–25.89) ⁱ
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	OMS 4 vs 1-2	4.5 (3.7-5.5)	2.9 (2.0-4.3) ^g
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	OMS 3-4 vs 1-2	NC	1.61 (1.32-1.96)
Zachariah_(167)	1507	O	1361 PA	190 (12.6%)	OMS 4 vs 3	NC	2.1 (1.4–3.3) ^h
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	CDC C vs autres	1.72 (1.11–2.68)	NC / NS
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	OMS 3-4 ou CD4<200 vs autres	2.61 (1.58–4.32)	NC
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	OMS 4 vs autres	2.71 (1.64–4.49)	1.46 (0.81–2.65)
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	OMS 3.4 vs autres	0.63 (0.23-1.74)	NC / NS
Moh_(150)	792	O	693 PA	18 (2.3%)	OMS 3-4 avec ATCD TB vs OMS 1-2	NC	2.67 (0.65 ; 11.00) ^c
Coetzee_(86)	287	O	13.9 mois	38 (13.2%)	AIDS vs no AIDS ^j	1.26 (0.67–2.38)	NC / NS
Wester_(166)	153	O	96 sem.	24 (15.7%)	Sympto vs asympto ^k	NS	NC / NS

Notes pour le tableau 16

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. Sem.=semaines

^a *Stade en 4 classes. Résultat des autres classes: OMS 2 vs 1, aHR 2.89 (2.17-3.85); OMS 3 vs 1, aHR 9.17 (7.22-11.65); p-value globale <0.0001*

^b *Stade OMS en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: OMS 3 vs 1-2, aHR 1.4 (1.2–1.6); p-value globale <0.0001*

^c *Stade OMS en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: stade 3-4 sans ATCD TB vs stade 1-2, aHR 2.05 (0.68 - 6.13); p-value globale= 0.30*

- ^d Stade OMS en 5 classes. Résultat des autres classes: CD4<50 vs ≥50, aHR 1.64 (1.07–2.53) ; "no CD4 OMS 1-2" vs CD4≥50, aHR 0.72 (0.18–2.94); p-value globale NC; "no CD4 OMS 3" vs CD4≥50, aHR 0.96 (0.55–1.68); p-value globale NC.
- ^e Il n'y a pas de classe OMS 1 car seuls les patients symptomatiques (OMS 2-4) sont éligibles au traitement
- ^f La durée de suivi indiquée dans le tableau n'est pas décomposée entre les période de suivi ; le nombre d'événement et les HR sont ceux de la période des 4 premiers mois sous ARV. Après 4 mois, le nombre de décès était Nb Eve=16 et le aHR 1.71 (0.50–5.82).
- ^g stade en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: OMS 3 vs 1-2, aHR 1.8 (1.3-2.4); p-value globale NC
- ^h Stade en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: OMS de 2 vs 3, aHR 2.9 (0.6–13.4); p-value globale NC
- ⁱ Stade en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: OMS 3 vs 1-2, aHR 3.44 (95% CI, 0.80–14.85); p-value globale NC
- ^j Une autre analyse pourtant sur Kaposi vs. non Kaposi retrouvait HR 4.48 (1.97–10.17) ; aHR 4.82 (2.12–10.97)
- ^k p=0.14, sans autre chiffre

En résumé :

- 14 études retrouvaient une association significative entre le facteur « stade clinique » et la mortalité a été montrée dans 14 articles (124–127,129,134,136,137,140,142,161–163,167). Dans tous les cas, les personnes en stade clinique plus avancé avaient davantage de risque de décéder. Dans l'étude de Lawn, l'association entre le stade clinique et la mortalité était significative dans les 4 premiers mois sous traitement, et non significative après. Parmi ces 14 études:
 - 11 montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes en stade clinique plus avancé en analyse multivariable.
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats de cette variable seulement en univariable, mais n'ajuste pas en multivariable
 - Les 2 dernières ne montraient l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif. (126,137)
- 4 études ne retrouvaient pas d'association entre stade clinique et mortalité (86,118,150,166).

5.2.4.3 Immuno-dépression CD4

La recherche d'une association entre le facteur « nombre de lymphocytes CD4 » et mortalité a été rapportée dans 22 articles (84,86,117,124–127,129,130,134,140,142,144,145,148,150,151, 153,162,163,165,166), incluant :

- 7 études de cohorte, 10 analyses de bases de données programmatiques, 5 essais thérapeutiques.
- Une étude dans laquelle les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 20 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et une étude avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 17.

Tableau 17. Association entre nombre de lymphocytes CD4 et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Attia_(117)	270	N	212 PA	47 (17%)	<200 vs ≥200	NC	6.64 (3.19–13.82)
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	baisse de 100 u	1.23 (0.93-1.64)	1.01 (0.74-1.38)
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	200-350 vs <50	0.32 (0.27–0.39)	0.38 (0.32–0.47) ^b
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	≤50 vs >150	NC	2.72 (2.23 – 3.32) ^c
Liechty_(144)	377	O	12 semaines	24 (6.4%)	hausse de 1u	0.98 (0.96-0.99)	0.97 (0.96-0.99)
Moh_(150)	792	O	693 PA	18 (2.3%)	<200 vs >200	NC	2.77 (1.00 - 7.63)
Moore_(151)	1044	O	1.4 ans	88 (8.4%)	hausse de 1u	0.99 (0.99–1.00)	0.99 (0.99–1.00)
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6)	200-350 vs <25	NC	0.14 (0.06–0.35) ^d
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≥200 vs <200	NC	0.43 (0.24–0.77)
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	<50 vs >50	NC	1.64 (1.07–2.53)
Lawn_(142)	927	O	808 PA	49 (5.2%)	hausse de 50u	NC	0.62 (0.47–0.83) ^e
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	<50 vs >200	NC	5.13 (3.42-7.72) ^f
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	<50 vs >200	NC	2.2 (1.5-3.1) ^g
Lawn_(140)	578	O	563 PA	68 (9.5%)	≤50 vs >50	NC	3.34 (1.31–8.50)
Wester_(166)	153	O	96 semaines	24 (15.7%)	<50 vs ≥50	3.2 (1.4-7.5)	NC S ^h
Coetzee_(86)	287	O	13.9 mois	38 (13.2%)	<50 vs >50	2.28 (1.13–4.58)	2.41 (1.20–4.87)
Djomand_(125)	480	O	177 jours	77 (16%)	<50 vs >50	NC	5.9 (2.0–17.5)
Seyler_(84)	101	O	17 mois	10 (9.9%)	<50 vs ≥50	4.92 (1.39–17.45)	NC
Weidle_(165)	476	O	94 jours	74 (16%)	<50 vs >50	3.24 (1.81–5.80)	2.93 (1.51–5.68)
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	hausse de 50u	0.89 (0.86–0.93)	NC
Gupta_(130)	315	O	2 mois	94 (30%)	<100 vs ≥100	1.7 (1.0–2.8)	NC / NS
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	≤25 vs 101-200	3.67 (1.33–10.12) ^a	NC / NS

Notes pour le tableau 17

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (*O*=oui; *N*=non; *O/N*=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (*PA*=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. *Sem.*=semaines. *U*=unité (1 CD4). *Classes*=classes de CD4 analysées (en nombre/mm³).

^a Univariable CD4 en 4 classes. Résultat des autres classes: 26-50 vs 101-200, HR 2.16 (.72–6.51) ; 51-100 vs 101-200, HR 1.88 (0.59–6.01); *p*-value globale=0.005

^b Multivariable CD4 en 3 classes. Résultat de l'autre comparaison: >350 vs <50, aHR 0.35 (0.25–0.49) ; *p*-value globale <0.0001

^c CD4 en 4 classes. Résultat des autres classes: 101-150 vs >150, aHR (1.32 1.01 – 1.72) ; 51-100 vs >150, aHR 1.63 (1.29 – 2.07) ; *p*-value globale <0.0001

^d CD4 en 6 classes. Résultat des autres classes: 25-49 vs <25, aHR 0.77 (0.46–1.28) ; 50-99 vs <25, aHR 0.54 (0.32–0.90) ; 100-199 vs <25, aHR 0.37 (0.22–0.64) ; >=350 vs <25, aHR 0.34 (0.12–1.01) ; *p*-value globale NC

^e La durée de suivi indiquée dans le tableau n'est pas décomposée entre les période de suivi ; le nombre d'événement et les HR sont ceux de la période des 4 premiers mois sous ARV. Après 4 mois, le nombre de décès était Nb Eve=16 et le aHR 0.98 (0.58–1.65)

^f CD4 en 3 classes. Résultat de l'autre comparaison: 50-200 vs >200, aHR 1.86 (1.23-2.80) ; *p*-value globale NC

^g CD4 en 3 classes. Résultat de l'autre comparaison: 50-100 vs >200, aHR 1.4 (1.0-2.0) ; *p*-value globale NC

^h aHR non communiqué mais *p*=0.039

En résumé :

- 21 études ont retrouvé une association significative entre le facteur « CD4 » et la mortalité a été montrée dans 21 articles (84,86,117,124–127,129,130,134,140, 142,144,145,150,151,153,162,163,165,166) . Dans tous les cas, les personnes ayant des CD4 bas avaient davantage de risque de décéder. Parmi ces 21 études,
 - 18 montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant des CD4 bas en analyse multivariable. Dans l'étude de Lawn, l'association entre le faible nombre de CD4 et la mortalité était significative dans les 4 premiers mois sous traitement, et non significative après
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats de cette variable seulement en univariable, pour les raisons exposées au paragraphe IMC.
 - Les 2 dernières ne montraient l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif. (130,145)
- 1 étude ne retrouvait pas d'association entre CD4 et mortalité (148).

L'étude de Johannessen_(137) ,n'a pas testé l'association entre DC et CD4, car les données recueillies de CD4 étaient inexactes.

5.2.4.4 Nombre de lymphocytes totaux

La recherche d'une association entre le facteur « nombre de lymphocytes totaux » et la mortalité a été rapportée dans 3 articles (126,136,137), incluant :

- 3 études de cohorte.
- 3 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 18.

Tableau 18. Association entre nombre lymphocytes totaux et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Jerene_(136)	152	O	144 PA	24 (15.8%)	≤ 750 vs. >750 ^a	3.6 (1.5–8.1)	3.6 (1.4–9.6)
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	<600 vs ≥1200 ^{a,b}	3.58 (2.05–6.24)	1.72 (0.87–3.39)
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≤1200 vs <1200 ^a	0.65 (0.43–1.00)	NC / NS

Notes pour le tableau 18

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes= classes de lymphocytes totaux analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

^a /mm³

^b Multivariable lymphocytes totaux en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: 6-1199 vs ≥ 1200 , HR 0.79 (0.48–1.32) ; p-value globale NC

En résumé :

- Deux articles ont montré une association significative entre le facteur « nombre total de lymphocytes » et la mortalité (136,137) . Les personnes ayant un faible nombre de lymphocytes totaux avaient davantage de risque de décéder. Parmi ces deux études, une montrait un risque plus élevé de décéder en analyse multivariable. L'autre ne montrait l'association qu'en analyse univariable, et le résultat en multivariable était non significatif. (137)
- Une étude ne retrouvait pas d'association entre le nombre total de lymphocytes et mortalité. (126)

5.2.4.5 Hémoglobine

La recherche d'une association entre le facteur « hémoglobine » et la mortalité a été rapportée dans 14 articles (117,126,129,130,132,136,137,139,144,145,148,150,162,163), incluant :

- 7 études de cohorte, 3 analyses de bases de données programmatisées, 4 essais thérapeutiques.
- Une étude dans laquelle les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 12 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et 1 avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 19.

Tableau 19. Association entre hémoglobine et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Attia_(117)	270	N	212 PA	47 (17%)	≥ 105 vs. < 105 g/L	NC / NS	1.58 (0.87–2.90)
Minga_(148)	200	O/N	604 PA	10 (5%)	< 110 vs. > 110 g/L	3.55 (1.11–11.28)	6.00 (1.57–22.94)
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	≥ 10 vs. < 10 g/dL	NC	0.56 (0.37–0.85)
Gupta_(130)	315	O	2 mois	94 (30%)	< 80 vs. > 80 g/L	NC	2.0 (1.2–3.4)
Haider_(132)	40657	O	21 mois	6261 (15.4%)	10-12 vs. ≥ 12 g/dL ^a	1.53 (1.33–1.76)	1.26 (1.09–1.45)
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	< 8 vs. ≥ 12 g/dL ^{c,d}	22.7 (5.40–95.7)	9.20 (2.05–41.3)
Laurent_(139)	176	O	30 mois	31 (17.6%)	< 10 vs. ≥ 10 g/dL	NC	2.35 (1.14–4.86)
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	≤ 7 vs. > 10 g/dL ^b	3.45 (1.86–6.38)	2.48 (1.31–4.72)
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	< 8 vs. ≥ 8 g/dL	3.3 (2.7–4.1)	3.1 (2.3–4.0)
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	Baisse de 10 g/L	NC	1.22 (1.14–1.29)
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	Hausse de 10 g/L	0.84 (0.80–0.88)	NC
Liechty_(144)	377	O	12 sem.	24 (6.4%)	≤ 8 vs > 8 g/dL	0.64 (0.08–4.95)	0.34 (0.04–3.20)
Moh_(150)	792	O	693 PA	18 (2.3%)	< 90 vs. ≥ 90 g/L	NC	2.66 (0.92– 7.72)
Jerene_(136)	152	O	144 PA	24 (15.8%)	≤ 10 vs. > 10 g/dL	2.5 (0.8–7.4)	NC / NS

Notes pour le tableau 19

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes=classes d'hémoglobine analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes d'hémoglobines analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

- ^a Hémoglobine en 4 classes. Résultat des autres classes: 7-10 vs ≥ 12 , aHR 1.90 (1.65, 2.18) ; <7 vs ≥ 12 , aHR 3.32 (2.86, 3.86). Interaction par sexe : NS pour femme 7-10, autres classes significatives; p-value globale <0.001
- ^b Hémoglobine en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: 7.1-10.0 vs >10, aHR 1.47 (.79–2.75); p-value globale=0.01
- ^c 12g/dL pour les femmes et 13g/dL pour les hommes
- ^d Hémoglobine en 4 classes. Résultat des autres classes: 8-9.9 vs. ≥ 12 g/dL, aHR 7.50 (1.77–31.9) ; 10-11.9 vs. ≥ 12 g/dL, aHR 4.03 (0.93–17.5)

En résumé :

- 10 études retrouvaient une association significative entre le facteur « hémoglobine » et la mortalité (126,130,132,137,139,145,148,162,163). Parmi elles :
 - 9 études montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes anémiées en analyse multivariable ;
 - L'étude de Gupta_(129) présente les résultats concernant l'hémoglobine seulement en univariable mais pas en multivariable. Dans cette étude, un modèle causal multivariable avait été construit pour évaluer l'association entre la multirésistance du VIH et la mortalité. Les variables sur la voie causale entre la résistance aux ARV et le décès ont été exclues (sur la base des connaissances antérieures et/ou des relations entre la variable et la multirésistance aux ARV, ou entre la variable et la mortalité) car elles risquaient de réduire l'association entre la multirésistance aux ARV et le décès. L'hémoglobine faisait partie de ces variables exclues a priori de l'analyse multivariable.
- 4 études ne retrouvaient pas d'association entre hémoglobine et mortalité (117,136,144,150).

5.2.4.6 Plaquettes

L'association entre décès et nombre de plaquettes a été recherché dans un seul article (137). Il s'agissait d'une étude de cohorte, dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 20.

Tableau 20. Association entre nombre de plaquettes et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	<150 vs ≥ 150 ^a	2.23 (1.40–3.57)	2.30 (1.33–3.99)

Notes pour le tableau 20

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de plaquettes analysées.

^a x10⁹/L

En résumé :

Cet article a retrouvé une association significative entre le facteur « plaquettes » et la mortalité (118) . Les personnes ayant une thrombopénie avaient davantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable.

5.2.4.7 Vitesse de sédimentation

L'association entre décès et vitesse de sédimentation a été recherchée dans un article (117). Il s'agissait d'une étude de cohorte, dans laquelle les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 21.

Tableau 21. Association entre vitesse de sédimentation et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Attia_(117)	270	N	212 PA	47 (17%)	≥90 vs <90 mm	p=0.26	NC / NS

Notes pour le tableau 21

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de vitesse de sédimentation analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

En résumé :

Cette étude ne retrouvait pas d'association entre vitesse de sédimentation et mortalité.

5.2.4.8 Biomarqueurs d'inflammation ou d'activation

La recherche d'une association entre le facteur « biomarqueurs » d'inflammation ou d'activation et la mortalité a été rapportée dans 2 articles (116,143), incluant :

- 1 étude cas-témoins et 1 essai thérapeutique.
- 1 étude dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et 1 avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 22.

Tableau 22. Association entre biomarqueurs d'inflammation/activation et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Affi_(116)	477	O/N	2646 PA	30 (6%)	sCD14 ≥ 2187 vs. < 2187 ng/mL	NC	2.79 (1.29- 6.02)
Affi_(116)	477	O/N	2646 PA	30 (6%)	sVCAM ≥ 1458 vs. < 1458 ng/mL	NC	2.57 (1.13- 5.82)
Ledwaba_(143)	546	O	24.7 mois	187 (34.2%)	augmentation d'1 IQR IL-6	3.7 (2.3–5.8)	2.8 (1.7–4.6) ^a
Ledwaba_(143)	546	O	24.7 mois	187 (34.2%)	augmentation d'1 IQR hsCRP	3.0 (2.2–4.2)	2.5 (1.7–3.6) ^a
Ledwaba_(143)	546	O	24.7 mois	187 (34.2%)	augmentation d'1 IQR d-dimères	5.8 (3.1–10.8)	4.0 (2.0–7.9) ^a

Notes pour le tableau 22

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de biomarqueurs analysées. NC=non communiqué dans l'article. IQR: espace interquartile. sVCAM=Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1. IL-6=Interleukin 6. hsCRP=High Sensitivity C-Reactive Protein

a Le nombre d'événements et les HR sont ceux du suivi total. Si analyse multivariable que pour DC tardifs (survenant après temps médian de 167 jours) alors aHR NS

En résumé :

Une association significative entre les « biomarqueurs » sCD14, sVCAM, IL-6, hsCRP, d-dimères et la mortalité a été montrée dans 2 articles. (116,143) Les personnes ayant un de ces biomarqueurs élevé avaient davantage de risque de décéder. Ce risque se retrouvait en analyse multivariable.

Nous avons étudié l'association entre le DC et le biomarqueur sCD14 dans l'article : « Association of Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and sCD14 With Mortality in HIV-1-Infected West African Adults With High CD4 Counts », publié dans la revue *The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* en 2021 et reproduit dans les pages suivantes.

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

Roseline Affi, PharmD,^{a,b,c} Delphine Gabillard, MSc,^{b,d} Catherine Dunyach-Remy, PhD,^e
 Jean-Baptiste Ntakpe, MD,^{b,d} Raoul Moh, MD, PhD,^{b,c,d} Anani Badje, MD, PhD,^{b,d}
 Gérard M. Kouame, MD,^{b,d} Sophie Karcher, MSc,^{b,d} Jérôme Le Carrou, PhD,^{b,d}
 Christine Danel, MD, PhD,^{b,d} Mathieu F. Chevalier, PhD,^{f,g} Christine Rouzioux, PharmD, PhD,^h
 Serge P. Eholie, MD, PhD,^{b,c,d} Jean-Philippe Lavigne, MD, PhD,^e Andre Inwoley, PharmD, PhD,^{a,b,c}
 Xavier Anglaret, MD, PhD,^{b,d} and Laurence Weiss, MD, PhD^{g,i,j}

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

Received for publication June 14, 2020; accepted September 28, 2020.

From the ^aCeDReS, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire; ^bPACCI-ANRS Research Site, Côte d'Ivoire; ^cUniversité Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire; ^dINSERM U1219, University of Bordeaux, IRD, France; ^eVBMI, INSERM U1047, Université de Montpellier, Service de Microbiologie et Hygiène Hospitalière, CHU de Carémeau, Nîmes, France; ^fINSERM U976, Laboratory of Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ^gUniversité de Paris, Institut de Recherche Saint Louis, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ^hAP-HP, CHU Necker Enfants Malades, EA 7327 Université Paris Descartes, Paris, France; ⁱService d'Immunologie Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France; and ^jFaculté de Médecine Paris Descartes, Université de Paris, France.

Supported by the French National Agency for AIDS and viral hepatitis research (ANRS, Paris, France; Grants ANRS 12136, ANRS 12224, ANRS 12253).

Presented in part at the 9th IAS Conference on HIV Science; July 23–26, 2017; Paris, France.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

S.P.E. and X.A. were co-chairs of the Temprano trial; D.G., R.A., X.A., and L.W. formulated the hypotheses and research questions; J.B.-N., J.L.C., G.M.K., S.K., C.D., R.M., J.B.-N., A.B., S.P.E., and X.A. recruited and followed the patients and collected clinical data; R.A., L.W., C.D.-R., M.F.C., C.R., J.-P.L., and A.I. performed biological tests and collected biological data. M.F.C. provided input into data interpretation; D.G. performed the statistical analysis under the supervision of L.W. and X.A.; and R.A., D.G., X.A., and L.W. drafted the manuscript. All authors provided critical input into the draft manuscript and approved the final manuscript.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.jaids.com).

R.A. and D.G. contributed equally to this manuscript.

L.W. and X.A. contributed equally to this manuscript.

Correspondence to: Laurence Weiss, MD, PhD, Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université de Paris, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France (e-mail: laurence.weiss@aphp.fr).

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

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

Results: Four hundred seventy-seven patients (median age 35 years, 78% women, and median CD4 count: 379 cells/mm³) were randomly assigned to defer starting ART until the World Health Organization criteria were met. The participants were followed for 2646 person-years (median 5.8 years). In the follow-up, 89% of participants started ART and 30 died. In the multivariate analysis adjusted for the study center, sex, baseline CD4 count, isoniazid preventive therapy, plasma HIV-1 RNA, peripheral blood mononuclear cell HIV-1 DNA, and ART, the risk of death was significantly associated with baseline sVCAM-1 (≥ 1458 vs. < 1458 : adjusted hazard ratio 2.57, 95% confidence interval: 1.13 to 5.82) and sCD14 (≥ 2187 vs. < 2187 : adjusted hazard ratio 2.79, interquartile range 1.29–6.02) levels.

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

Key Words: HIV, mortality, inflammatory biomarkers, sVCAM-1, sCD14, Africa

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2021;86:138–145)

INTRODUCTION

HIV-infected patients on antiretroviral therapy (ART) still have a higher risk of contracting serious conditions than the general population.¹ Generalized immune activation is a major contributor to HIV-1 pathogenesis.² Although

dramatically reduced by ART, residual immune activation/inflammation in virally suppressed ART-treated patients is associated with increased morbidity and mortality.³

Levels of biomarkers of inflammation/coagulation/endothelial dysfunction vary widely with the geographical context. Pre-ART plasma high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), IL-6, D-dimer, and sCD14 levels were shown to be independently associated with morbidity and mortality in HIV-infected patients in North America and Europe before the recommendation for all HIV-infected individuals to be treated regardless of their clinical, immunological, and virological status.^{4–6}

Temprano was a randomized controlled trial to evaluate the benefits and risks of early ART and isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-infected adults with high CD4 counts in West Africa. Between 2008 and 2015, 2052 participants were followed for 30 months and the primary end point was severe morbidity.⁷ At the end of the 30-month follow-up, each patient was invited to participate in a prolonged posttrial follow-up until the final participants had completed the 30 months of follow-up. The end point of the posttrial phase (PTP) was mortality.⁸ For this study, we analyze the association of 11 inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in the first 477 HIV-infected Temprano participants randomly assigned to defer ART.

METHODS

Temprano Trial

Temprano was a 2 × 2 factorial randomized controlled trial conducted in Côte d'Ivoire. The trial design and results have been previously reported.⁷ In summary, the inclusion criteria were HIV infection, age ≥18 years, CD4 count < 800/mm³, and no criteria for starting ART according to the most recent World Health Organization (WHO) guidelines.⁹ Participants were randomized into 4 arms: arm-1, in which ART was deferred until the WHO criteria for starting ART were met; arm-2, in which ART was deferred and a 6-month IPT was prescribed; arm-3, in which ART was started immediately; and arm-4, in which ART was started immediately and a 6-month IPT was prescribed.

After randomization, all participants were followed for 30 months. The primary end point was severe morbidity, defined as a combination of all-cause death, AIDS diseases, non-AIDS malignancies, and non-AIDS-invasive bacterial diseases. The main results of the Temprano trial at month 30 were that early ART and IPT both reduced severe morbidity.⁷

Posttrial Phase

All patients who reached their 30-month visit were invited to continue the follow-up in a PTP until the last patient had completed the 30-month trial follow-up period. Similar procedures were used for Temprano and the PTP: patients made quarterly visits to their care center; CD4 count and plasma HIV-1 RNA were measured every 6 months; consultations, CD4 count, viral load, and antiretroviral drugs were supplied free of charge; and patients assigned to the

deferred-ART strategy started ART when they reached the most recent WHO criteria for starting ART.⁸

Death assessment procedures were exactly the same during the trial and PTPs, including verification of evidence of death by an event documentation committee. However, access to care and treatment other than ART differed between the trial and PTPs. In the event of a morbidity event in the trial phase, transportation for unscheduled visits, investigations, hospital admission, and non-antiretroviral drugs were free of charge. In the PTP, patients had to pay for tests and treatment like any other patient followed up under routine conditions at the same care center. Because of these differences, the validation of diagnoses by the Event Documentation Committee was limited to the trial phase.

Biomarker Measurement

After the trial, 11 inflammatory and coagulation biomarkers were measured in the first 477 Temprano participants randomized to the deferred ART strategy (arms 1 and 2). The plasma and serum samples used for the measurements were those collected and stored at –80°C at baseline. The biomarkers reflected systemic inflammation (IL-6, hsCRP, and fibrinogen), monocyte/macrophage activation (sCD14 and sCD163), innate immune response (interferon γ -induced protein [IP]-10 produced by multiple cell types), vascular inflammation (soluble vascular cell adhesion molecule-1 [sVCAM-1]), coagulation activation (D-dimer), and microbial translocation (bacterial 16S ribosomal [16S rDNA]). Commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) were used in accordance with manufacturers' protocols for IL-6, IL-1ra, sVCAM-1, sCD14, IP-10 (R&D Systems, Minneapolis, MN), sCD163 (IQ Products, The Netherlands), D-dimer (Asserachrom DDi; Diagnostica Stago, Parsippany, NJ), and fibrinogen (Zymutest; hyphen biomed, Vincennes, France). Each test was performed in duplicate, and the average of the 2 measurements was calculated and used for statistical analyses. We used a single lot of ELISA kits to eliminate variability between lots. hsCRP and albumin levels were determined using the cobas C311 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). 16S rDNA was quantified by quantitative polymerase chain reaction, as previously described.¹⁰ The primers and probe used were described for the first time by Kramski et al.¹¹ The assays were performed using a LightCycler 480 II (Roche) system.

Statistics

Spearman's rank correlation coefficients were computed between baseline levels of biomarkers and between baseline CD4 cell count, plasma HIV RNA level, and HIV DNA level. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 software. We used the Kaplan–Meier method to estimate the cumulative probability of event occurrence. Rates were estimated by dividing the number of events by the cumulative person-time at risk. The time at risk started at randomization and ended on January 5, 2015. Follow-up data were censored when participants died or were lost to follow-up. Patients

were defined as lost to follow-up if they did not attend their last scheduled appointment and no further information on their vital status was available within the 6 months preceding the closing date of the database. Multivariate Cox proportional hazards models were used to look for an association between each marker and the clinical outcomes.

For the primary analysis, the outcome was mortality by the end of the PTP, and biomarker concentrations were analyzed as 2-category variables (\geq third quartile [Q3] vs. $<$ Q3). We conducted 2 sensitivity analyses. The first sensitivity analysis used a combined outcome of mortality and loss to follow-up to examine the extent to which the primary results could be affected by attrition. The second sensitivity analysis used mortality as the outcome, included biomarker concentrations as a \log_{10} -transformed continuous variable, and standardized each hazard ratio to the interquartile range (IQR).⁵

For the secondary analysis, the outcome was severe morbidity by the end of the trial phase. We first analyzed each marker separately, adjusting for the following covariables: IPT vs. no-IPT, baseline CD4 cell count, baseline plasma HIV-1 RNA level, baseline HIV-1 DNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), sex, trial center (as a fixed effect), and whether or not patients started ART during follow-up (as a time-dependent variable). We adjusted for multiple tests by controlling the false discovery rate at 5% using the Benjamini–Hochberg linear step-up method. All markers significantly associated with mortality when analyzed separately were therefore included in the same multivariate model. The interaction between variables was tested. The assumption of proportional hazards was examined.

Ethics

The Temprano protocol, which included the PTP, was approved by the Côte d'Ivoire National Ethics Committee for Health Research. All patients gave written informed consent. The sponsor (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales) was not involved in the conduct of the study or interpretation of the data.

RESULTS

Description of the Study Population and Follow-Up Characteristics

Between March 2008 and August 2009, 477 trial participants were randomly assigned to defer ART initiation until the WHO criteria were met (Fig. 1). The baseline and follow-up characteristics of the 477 patients are shown in Table 1. The 477 participants were followed for a total 2646 person-years, including 1177 during the trial and 1469 during the PTP. The median follow-up time was 5.8 years overall (IQR 5.3–6.3). Of the 477 patients, 426 (89%) started ART during follow-up.

Interrelationship Between Inflammatory Biomarkers and Immunovirologic Status

The distribution of biomarker values at baseline is shown in Table 1. The correlation of biomarkers with each other and with HIV-1 RNA, HIV-1 DNA, and CD4 cell counts is shown in Table 2. HIV-1 RNA correlated with all biomarkers, except 16S

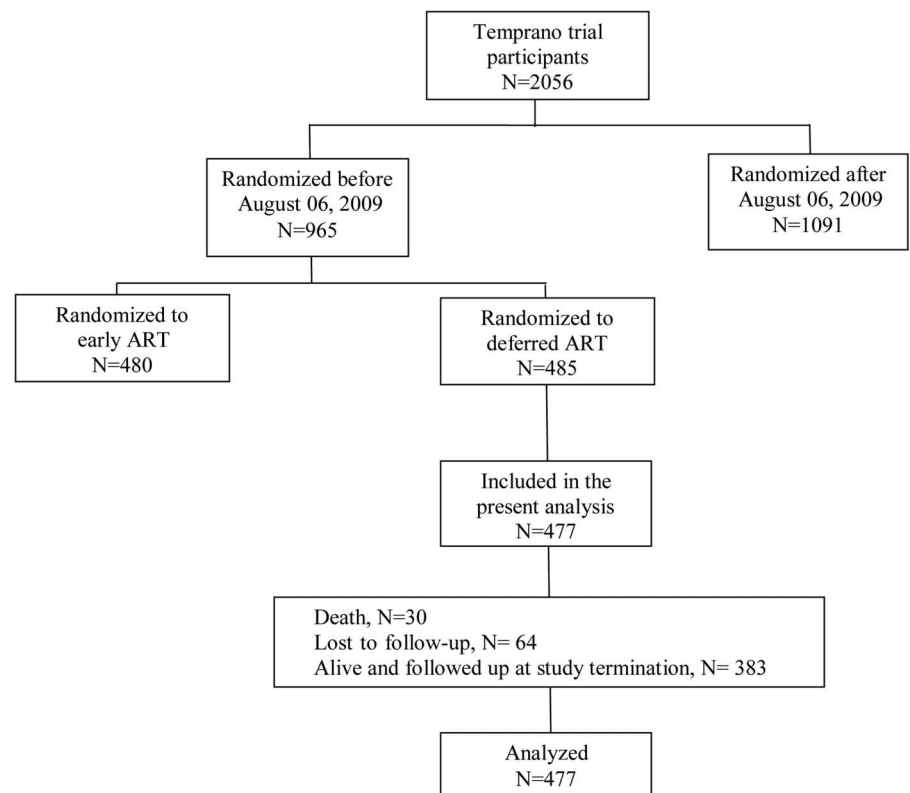


FIGURE 1. Flowchart.

TABLE 1. Baseline and Follow Up Characteristics (n = 477)

Baseline	
Age, yr, median (IQR)	35 (30–42)
Sex, female, n (%)	370 (78)
Randomized to, n (%)	
IPT	238 (49.9)
No IPT	239 (50.1)
WHO Clinical stage 1 or 2, n (%)	421 (88.3)
CD4 cell count/mm ³ , median (IQR)	379 (314–466)
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/mL, median (IQR)	4.6 (4.0–5.2)
PBMC HIV-1 DNA, log ₁₀ copies/10 ⁶ , median (IQR)*	3.0 (2.6–3.3)
IL-1ra, pg/mL, median (IQR)*	245 (187–321)
IL-6, pg/mL, median (IQR)*	1.6 (1.1–3.2)
sVCAM-1, ng/mL, median (IQR)*	1086 (837–1458)
sCD14, ng/mL, median (IQR)*	1800 (1451–2187)
D-dimer, ng/mL, median (IQR)*	573 (357–877)
Fibrinogen, g/L, median (IQR)*	6.8 (4.6–9.5)
IP-10, pg/mL, median (IQR)*	417 (287–578)
sCD163, ng/mL, median (IQR)*	1591 (1162–2170)
Albumin, g/L, median (IQR)*	37 (32–41)
hsCRP, μg/mL, median (IQR)*	1.6 (0.7–3.9)
16S rDNA, copies/mL, median (IQR)*	29 (22–39)
Follow-up	
Ever started ART†, n (%)	426 (89)
Time to ART initiation, median (IQR), yr	1.6 (0.9–2.8)
Duration of follow-up	
Cumulative, patient-yr	2646
Median (IQR), yr	5.8 (5.3–6.3)
Lost to follow-up, n (%)	64 (13)
Death, n (%)	30 (6)

*Missing values: 1 missing value for IL-6, 63 missing values for IP-10, 16 missing values for sCD163, 22 missing values for Albumin, and 21 missing values for hsCRP.

†Fist-line regimens were: TDF-FTC-EFV (n = 299); TDF-FTC-LPV/r (n = 83); TDF-FTC-ZDV (n = 1); ZDV-3TC-LPV/r (n = 23); ZDV-3TC-EFV (n = 5); ZDV-3TC-nevirapine (n = 9); TDF-3TC-nevirapine (n = 1); didanosine-3TC-EFV (n = 2); stavudine-3TC-EFV (n = 1); stavudine-3TC-LPV/r (n = 1); 3TC-abacavir-LPV/r (n = 1).

3TC, lamivudine; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir; TDF, tenofovir; ZDV, zidovudine.

rDNA. HIV-1 DNA correlated with sVCAM-1 ($r = 0.36$), IP-10 ($r = 0.37$), sCD163 ($r = 0.28$), and sCD14 ($r = 0.19$). The CD4 cell count only correlated with sVCAM-1 ($r = -0.11$). The only marker not statistically correlated with any other was 16S rDNA. The strongest correlations ($r > 0.40$) were IL-6 with sCD14 ($r = 0.46$), IL-6 with IP10 ($r = 0.42$), IL-6 with D-dimer ($r = 0.45$), IL-6 with hsCRP ($r = 0.56$), sVCAM-1 with IP10 (0.48), and sVCAM-1 with sCD163 ($r = 0.44$).

Association Between Inflammatory Biomarkers and All-Cause Mortality

Between enrolment and the end of the PTP, 30 deaths were recorded. The incidence of death was 1.1 per 100 person-years [95% confidence interval (CI): 0.8 to 1.6]. The 6-year probability of death was 6.4% (95% CI: 4.5 to 9.1). Of the 30 deaths, 8 occurred before ART initiation and 22 after ART initiation. The median time between inclusion and death was 24 months (IQR 14–39) among the patients who died before ART initiation and 44 months (IQR 28–60) among those who

died after ART initiation. Among the latter, the median time between inclusion and ART initiation was 17 months (IQR 12–34); and the median time between ART initiation and death was 18 months (IQR 10–28). The documented causes of death were cancers (N = 3), tuberculosis (N = 3, including one case with concomitant meningeal cryptococcosis), severe bacterial diseases (N = 2), renal failure (N = 2), and traffic accident (N = 1). The remaining 19 causes of deaths were undocumented.

In a multivariate analysis considering each marker separately and adjusted for IPT, trial center, baseline CD4 count, sex, plasma HIV-1 RNA, PBMC HIV-1 DNA, and ART, the risk of death was significantly associated with sVCAM-1 and sCD14, and not associated with IL-1ra, IL-6, D-dimer, fibrinogen, IP-10, sCD163, albumin, hsCRP, or 16S rDNA. With sVCAM-1 and sCD14 included in the same model, and adjusting for the same covariables, both markers remained significantly associated with mortality (Table 3).

The 6-year probability of death was 14.4% (95% CI: 9.1 to 22.6) in patients with baseline sVCAM-1 ≥ 1458 ng/mL, 3.8% (95% CI: 2.2 to 6.4) in patients with baseline sVCAM-1 < 1458 ng/mL (Fig. 2A), 14.5% (95% CI: 9.0 to 22.9) in patients with baseline sCD14 ≥ 2187 ng/mL, and 3.8% (95% CI: 2.2 to 6.5) in patients with baseline sCD14 < 2187 ng/mL (Fig. 2B). Similar results were obtained in the first sensitivity analysis taking into account both death and lost to follow-up rather than death alone (Figs. 2C, D), as well as in the second sensitivity analysis including biomarkers as a log₁₀-transformed continuous variable and standardizing each hazard ratio to the IQR (see Table 1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAI/B552>).

Association Between Inflammatory Biomarker and Severe Morbidity

Between enrolment and the end of the trial phase, 52 patients had 64 episodes of severe morbidity, including 29 tuberculosis, 29 serious bacterial diseases, 3 cancers, 2 esophageal candidiasis, and 1 meningococcal cryptococcosis.

In secondary analyses considering each marker separately and adjusted for IPT, trial center, baseline CD4 count, sex, plasma HIV-1 RNA, PBMC HIV-1 DNA, and ART, the 30-month risk of severe morbidity was significantly associated with IL-6 (≥ 3 vs. < 3 , adjusted hazard ratio [aHR] 1.98, 95% CI: 1.12 to 3.50), sVCAM-1 (≥ 1458 vs. < 1458 , aHR 2.64, 95% CI: 1.46 to 4.78), sCD14 (≥ 2187 vs. < 2187 , aHR 2.00, 95% CI: 1.13 to 3.53), D-dimer (≥ 877 vs. < 877 , aHR 1.96, 95% CI: 1.11 to 3.47), IP-10 (≥ 578 vs. < 578 , aHR 2.79, 95% CI: 1.50 to 5.19), sCD163 (≥ 2170 vs. < 2170 , aHR 2.12, 95% CI: 1.18 to 3.78), and albumin (≥ 41 vs. < 41 , aHR 0.32, 95% CI: 0.12 to 0.82). The 30-month risk of severe morbidity was not significantly associated with IL-1ra (≥ 321 vs. < 321 , aHR 1.50, 95% CI: 0.84 to 2.67), fibrinogen (≥ 10 vs. < 10 , aHR 1.77, 95% CI: 1.00 to 3.14), hsCRP (≥ 4 vs. < 4 , aHR 1.48, 95% CI: 0.81 to 2.72), or 16S rDNA (≥ 39 vs. < 39 , aHR 0.75, 95% CI: 0.36 to 1.57).

DISCUSSION

We analyzed the association between inflammatory markers and medium-term mortality in African adults at early

TABLE 2. Correlation Between Viral, Inflammatory, and Coagulation Biomarkers (n = 477)

Rho P	CD4 Count	HIV1 RNA	HIV1 DNA	sVCAM-1	sCD14	IP-10	IL-1ra	IL-6	sCD163	16S rDNA	Fibrinogen	Albumin	D-dimer
sVCAM-1, ng/mL	-0.11 0.015	0.40 <0.0001	0.36 <0.0001	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
sCD14, ng/mL	0.01 0.80	0.22 <0.0001	0.19 <0.0001	0.35 <0.0001	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IP-10, pg/mL	-0.06 0.20	0.43 <0.0001	0.37 <0.0001	0.48 <0.0001	0.35 <0.0001	—	—	—	—	—	—	—	—
IL-1ra, pg/mL	-0.08 0.08	0.11 0.01	0.04 0.42	0.14 0.003	0.16 0.0004	0.25 <0.0001	—	—	—	—	—	—	—
IL-6, pg/mL	-0.04 0.43	0.20 <0.0001	0.12 0.008	0.31 <0.0001	0.46 <0.0001	0.42 <0.0001	0.35 <0.0001	—	—	—	—	—	—
sCD163, ng/mL	-0.004 0.92	0.28 <0.0001	0.28 <0.0001	0.44 <0.0001	0.16 0.0004	0.32 <0.0001	0.07 0.15	0.11 0.02	—	—	—	—	—
16S rDNA	-0.001 0.98	-0.07 0.13	-0.05 0.32	-0.01 0.77	-0.05 0.28	-0.03 0.48	-0.04 0.39	-0.09 0.06	-0.02 0.72	—	—	—	—
Fibrinogen, g/L	-0.009 0.84	0.13 0.004	0.10 0.03	0.06 0.20	0.11 0.01	0.18 0.0003	0.11 0.01	0.24 <0.0001	0.08 0.11	0.04 0.41	—	—	—
Albumin, g/L	-0.02 0.60	-0.17 0.0002	-0.12 0.01	-0.32 <0.0001	-0.29 <0.0001	-0.37 <0.0001	-0.16 0.0004	-0.37 <0.0001	-0.24 <0.0001	0.03 0.49	-0.23 <0.0001	—	—
D-dimer, ng/mL	-0.07 0.12	0.17 0.0003	0.13 0.004	0.26 <0.0001	0.38 <0.0001	0.33 <0.0001	0.23 <0.0001	0.45 <0.0001	0.22 <0.0001	-0.07 0.13	0.12 0.009	-0.28 <0.0007	—
hsCRP, mg/L	0.01 0.81	0.12 0.008	-0.003 0.95	0.13 0.005	0.28 <0.0001	0.26 <0.0001	0.30 <0.0001	0.56 <0.0001	0.17 0.0003	-0.09 0.07	0.18 0.0001	-0.16 0.0008	0.40 <0.0001

Each box contains: the Rho (Spearman correlation coefficients) (top line); the P (Prob > |r| under H0: Rho = 0) (bottom line).

stages of HIV disease, in a country where patients are mainly infected with HIV-1 non-B subtypes. We found that patients with high sVCAM-1 and sCD14 levels at baseline had a higher 6-year mortality risk than other patients, irrespective of HIV viral load, CD4 cell count, and ART.

As expected, all biomarkers significantly correlated with each other to varying degrees, with only 3 exceptions: 16S rDNA was not significantly correlated with any other; fibrinogen was not significantly correlated with sVCAM-1 or sCD163; and sCD163 was not significantly correlated with IL-1ra. The 2 biomarkers with the highest correlation coefficients with baseline plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA were IP-10, in line with previous reports,¹² and sVCAM-1.

Consistent with our results, sCD14 was previously shown to be associated with mortality in 2 cohorts conducted in Northern countries, including the Veterans Aging Cohort Study Biomarker Cohort and the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy trial,^{6,13} and in Uganda.¹⁴ In the Veterans Aging Cohort Study Biomarker Cohort, in which 2350 participants (mainly men > 50 years old) including 1521 HIV-infected patients were followed for a median of 7 years, sCD14, IL-6, and D-dimer were associated with mortality irrespective of HIV status and HIV viremia. In addition, pre-ART sCD14 values were associated with early (≤ 6 months) and late (> 6 months) mortality in Ugandans initiating ART with a median CD4 count of 139 cells/mm³.¹⁴ sCD14 was also independently associated with mortality in various clinical situations other

than HIV infection, such as maintenance hemodialysis.¹⁵ An sCD14 subtype (presepsin) was found to be associated with mortality in severe sepsis.¹⁶

In the PHIDISA II case-control study conducted in South Africa, CRP, IL-6, and D-dimer were associated with early mortality, and sCD14 was not assessed.¹⁷ PHIDISA II included patients with advanced disease that may explain the discrepancy with our results.¹⁶ In the START trial which showed, like Temprano, that early ART reduces the risk of severe morbidity, sCD14 was not measured, but IL-6 and D-dimer were associated with the risk of reaching the primary outcome, a composite of AIDS, non-AIDS defining events, and death.¹⁸ In START, more than half the participants were from Northern countries, and deaths were primarily related to non-AIDS and non-infectious diseases, including cancer and cardiovascular diseases. In Temprano, the most frequently documented causes of death were tuberculosis and bacterial diseases.⁷ IL-6 levels (and to a lesser extent CRP and D-dimer) were previously reported to be associated with the risk of cancer in treated HIV-infected patients¹⁹ and with mortality in various non-HIV-infected populations, including elderly patients.²⁰ In the majority of these studies, deaths were from cardiovascular diseases.¹⁹

A nested case-control study within the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy trial assessed the association between microbial translocation and clinical outcome.⁶ The authors measured different markers including sCD14 and bacterial 16S rDNA, considered to be a direct indicator of the microbial translocation. The only

TABLE 3. Association Between Biomarkers Values Measured at Baseline and Mortality

	Multivariate Analysis considering Each Biomarker separately*			Multivariate Analysis including Biomarkers in the Same Model (N = 476)		
	aHR†	95% CI	P	aHR‡	95% CI	P
IL-1ra: ≥321 vs. <321 pg/mL	1.33	0.60 to 2.94	0.58	—	—	—
IL-6: ≥3 vs. <3 pg/mL	1.54	0.71 to 3.34	0.48	—	—	—
sVCAM-1: ≥1458 vs. <1458 ng/mL	3.43	1.57 to 7.51	0.011	2.57	1.13 to 5.82	0.024
sCD14: ≥2187 vs. <2187 ng/mL	3.57	1.70 to 7.48	0.008	2.79	1.29 to 6.02	0.009
D-dimer: ≥877 vs. <877 ng/mL	1.59	0.73 to 3.47	0.48	—	—	—
Fibrinogen: ≥10 vs. <10 g/L	1.15	0.52 to 2.54	0.73	—	—	—
IP-10: ≥578 vs. <578 pg/mL	2.29	1.01 to 5.19	0.17	—	—	—
sCD163: ≥2170 vs. <2170 ng/mL	1.50	0.70 to 3.24	0.48	—	—	—
Albumin: ≥41 vs. <41 g/L	0.62	0.23 to 1.69	0.48	—	—	—
hsCRP: ≥4 vs. <4 g/L	1.51	0.67 to 3.41	0.48	—	—	—
16S rDNA: ≥39 vs. <39 copies/mL	0.80	0.32 to 1.96	0.68	—	—	—

*The number of patients included in the multivariate analyses considering each marker separately was: for IL-1ra, N = 476; for IL-6, N = 475; for sVCAM-1, N = 476; for D-dimer, N = 476; for fibrinogen, N = 476; for IP-10, N = 413; for sCD163, N = 460; for albumin, N = 454; for hsCRP, N = 455; and for 16S rDNA, N = 465.

†aHR: [adjusted for study center (fixed effect), IPT, sex, plasma HIV-1 RNA, PBMC HIV-1 DNA, CD4 cell count, and ART (time-dependent variable)].

‡aHR: [adjusted for study center (fixed effect), IPT, sex, plasma HIV-1 RNA, PBMC HIV-1 DNA, CD4 cell count, and ART (time-dependent variable) and the other biomarkers]. HR, hazard ratio; N, number of patient.

marker that independently predicted all-cause mortality was sCD14. Although sCD14 is considered a marker of lipopolysaccharide-induced monocyte activation, and therefore an indirect marker of microbial translocation, they did not observe any association between 16S rDNA and clinical outcome. Levels of 16S rDNA were low in both cases and controls. The authors suggest that this could be due to 16S rDNA degradation after freeze–thaw cycles. In our study, the median 16S rDNA level was 29 copies/mL, and 79% of participants had 16S rDNA levels ≥20 copies/mL. These levels were higher than those previously reported in cohorts of treated patients.^{21,22} In the ACTIVIH trial, the median 16S

rDNA level, measured using the same technique as ours, was 17 copies/mL.²¹ As in our study, 16S rDNA was not significantly correlated with sCD14 or sCD163. In the UCSF SCOPE cohort, including 19 HIV-infected viremic participants, 16S rDNA was detectable in 18 of the 19 patients, with a median level of 132 copies/μL.²² However, the authors did not use the same primers and probes as those used in our study. Using the same quantitative polymerase chain reaction as in our work, Kramski et al¹¹ found that 16S rRNA gene levels were higher in treatment-naive patients than that in patients receiving effective ART, although not significantly so. These results are consistent with those

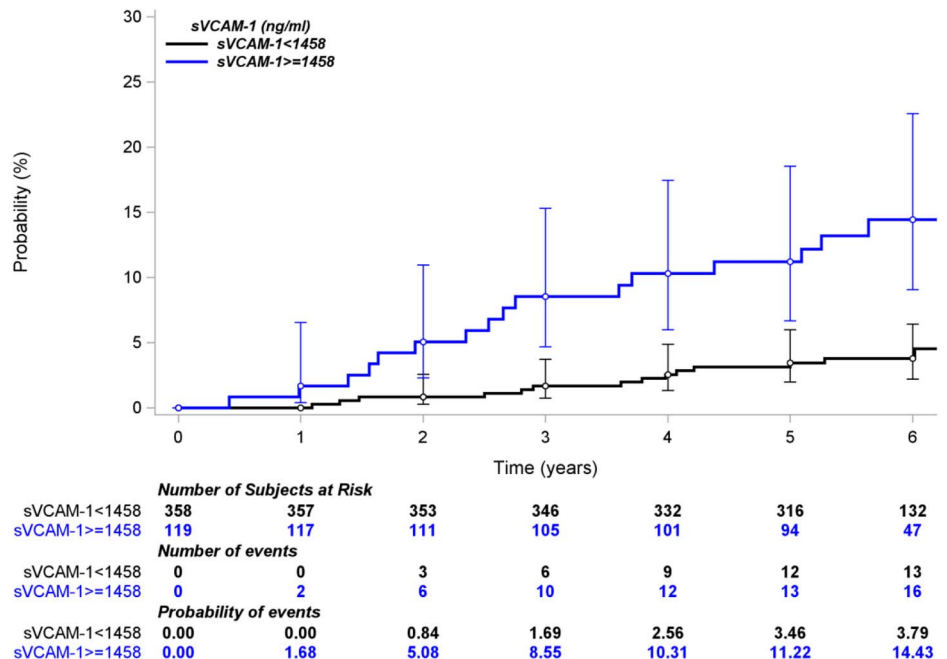


FIGURE 2. A, Kaplan–Meier curve of probability of death, by baseline sVCAM-1 levels. Log-rank: $P < 0.0001$. B, Kaplan–Meier curve of probability of death, by baseline sCD14 levels. Log-rank: $P < 0.0001$. C, Kaplan–Meier curve of probability of death or lost to follow-up, by baseline sVCAM-1 levels. Log-rank: $P = 0.002$. D, Kaplan–Meier curve of probability of death or lost to follow-up, by baseline sCD14 levels. Log-rank: $P = 0.001$.

found in our study. Of note, cotrimoxazole administration could reduce microbial translocation,²³ but more than 80% of our patients only started it after baseline sampling.

To the best of our knowledge, our study is the first to report the association of sVCAM-1 and mortality in HIV-infected patients at early stages of HIV-infection in a large cohort, allowing adjustment for multiple covariates. VCAM-1 together with intercellular adhesion molecules belongs to the immunoglobulin gene superfamily of cellular adhesion molecules (CAMs). VCAM is expressed on the surface of vascular endothelial cells and is a ligand for integrins expressed on leukocytes and platelets. It is strongly upregulated after cytokine activation and released from the cell surface. VCAM promotes the adhesion of inflammatory cells to the vascular endothelial wall and facilitates cell migration through the endothelium.²⁴ Although the pathogenic role of circulating CAMs in diseases remains unclear, they may serve as markers of endothelial activation/dysfunction and local/systemic inflammation. sVCAM was reported to predict mortality in various physiologic or pathologic contexts (eg, elderly, sepsis cardiovascular diseases, and end-stage renal disease) outside the scope of HIV infection.^{25–27} In these pathological conditions, even if sVCAM levels predicted both all-cause and cardiovascular death, the mechanisms associated with these observations were mainly linked to endothelial dysfunction, and increased levels of soluble adhesion molecules were suggested to be involved in the process of atherosclerosis. However, the most frequent causes of death in our study were tuberculosis and sepsis. High sVCAM levels have also been associated with malnutrition.²⁶ Regarding HIV infection, few data are available. In HIV–hepatitis C virus coinfecting patients, high serum levels of sVCAM-1 at baseline were associated with an increased risk of liver-related events and death.²⁸ VCAM-1 was suggested to prevent apoptosis of liver-infiltrating T lymphocytes and thus to promote their persistence in the setting of liver inflammation. sVCAM and soluble intercellular adhesion molecule levels at viral set point after primary infection were found to be predictive of disease progression and death.²⁹ Notably, it was shown that IL-17 downregulates VCAM expression in both mouse and human models.^{30,31} It can be speculated that high levels of sVCAM may result from Th17 depletion. Th17 cells contribute to maintaining the intestinal mucosal barrier integrity and controlling microbial translocation. These cells were found to be depleted in HIV and simian immunodeficiency virus disease.³² We did not observe any significant relationship between 16S rDNA and circulating sVCAM levels. However, alterations in the intestinal barrier and Th17 depletion may occur before evident systemic microbial translocation.³³ Thus, our data do not preclude that higher sVCAM levels may be associated with Th17 depletion, and this point has to be further investigated.

Our study has some strengths. This is the first cohort study in Western Africa evaluating a large panel of inflammatory and coagulation biomarkers with sufficient follow-up and power to analyze factors associated with mortality, adjusting for multiple covariates. It also has some limitations. There were fewer facilities available to document morbidity than there are in hospitals in high-resource countries. It is

therefore possible that some significant causes of morbidity, especially noninfectious morbidity, could have been underestimated. In addition, we properly documented morbidity during the Temprano trial phase, but we were not able to record standardized morbidity data during the PTP. Therefore, we were not able to analyze factors associated with morbidity over the entire follow-up period. Finally, we had to limit the number of tested inflammatory/coagulation biomarkers according to the availability of blood samples and also specific requirements for measurements (eg, known diet and fasting conditions). We might have extended to markers of gut damage other than 16S rDNA, such as intestinal fatty acid-binding protein³⁴ or the recently described regenerating islet-derived protein 3- α .³⁵

CONCLUSIONS

This study confirms that sCD14 is independently associated with mortality in HIV-infected adults. It is the first study to demonstrate the association of sVCAM-1 with mortality in HIV-infected West African adults. The mechanisms behind this association in the context of HIV infection remain to be elucidated. Two markers were associated with mortality after adjustment for several variables, including CD4 count and ART, which suggest that they remain of interest in the era of universal ART prescribed to anyone regardless of their level of immunosuppression.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to all patients who participated in this trial.

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

The authors thank Jean-Louis Paul (AP/HP) for logistical assistance.

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

REFERENCES

1. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60:627–638.
2. Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS*. 2008;22:439–446.
3. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, et al. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol*. 2013; 119:51–83.
4. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:316–322.

5. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5:e203.
6. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011;203:780–790.
7. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:808–822.
8. Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e1080–e1089.
9. World Health Organization. *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
10. Tudesq JJ, Dunyach-Remy C, Combescure C, et al. Microbial translocation is correlated with HIV evolution in HIV-HCV co-infected patients. *PLoS One.* 2017;12:e0183372.
11. Kramski M, Gaeguta AJ, Lichtfuss GF, et al. Novel sensitive real-time PCR for quantification of bacterial 16S rRNA genes in plasma of HIV-infected patients as a marker for microbial translocation. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3691–3693.
12. Simmons RP, Scully EP, Groden EE, et al. HIV-1 infection induces strong production of IP-10 through TLR7/9-dependent pathways. *AIDS.* 2013;27:2505–2517.
13. So-Armah KA, Tate JP, Chang CH, et al. Do biomarkers of inflammation, monocyte activation, and altered coagulation explain excess mortality between HIV infected and uninfected people? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:206–213.
14. Lee S, Byakwaga H, Boum Y, et al. Immunologic pathways that predict mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2017;215:1270–1274.
15. Raj DS, Carrero JJ, Shah VO, et al. Soluble CD14 levels, interleukin-6, and mortality among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1072–1080.
16. Yang HS, Hur M, Yi A, et al. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0191486.
17. Ledwaba L, Tavel JA, Khabele P, et al. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a South African cohort with advanced HIV disease. *PLoS One.* 2012;7:e24243.
18. Baker JV, Sharma S, Grund B, et al. Systemic inflammation, coagulation, and clinical risk in the START trial. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:ofx262.
19. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS.* 2013;27:1433–1441.
20. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106:506–512.
21. Younas M, Psomas C, Reyes C, et al. Microbial translocation is linked to a specific immune activation profile in HIV-1-infected adults with suppressed viremia. *Front Immunol.* 2019;10:2185.
22. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009;199:1177–1185.
23. Bourke CD, Gough EK, Pimundu G, et al. Cotrimoxazole reduces systemic inflammation in HIV infection by altering the gut microbiome and immune activation. *Sci Transl Med.* 2019;11:eaav0537.
24. Krieglstein C. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens.* 2001;14:S44–S54.
25. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:1336–1342.
26. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1603–1610.
27. Tchalla A, Wellenius GA, Boyer S, et al. High levels of an endothelial dysfunction marker (sVCAM-1) are associated with injurious and recurrent falls and mortality over a 5-year interval in an older population. *Exp Gerontol.* 2018;106:1–7.
28. Aldámiz-Echevarría T, Berenguer J, Miralles P, et al. Soluble adhesion molecules in patients coinfecting with HIV and HCV: a predictor of outcome. *PLoS One.* 2016;11:e0148537.
29. Graham SM, Rajwans N, Jaoko W, et al. Endothelial activation biomarkers increase after HIV-1 acquisition: plasma vascular cell adhesion molecule-1 predicts disease progression. *AIDS.* 2013;27:1803–1813.
30. Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2009;206:2067–2077.
31. Simon T, Taleb S, Danchin N, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;34:570–577.
32. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:149–173.
33. Chevalier MF, Petitjean G, Dunyach-Rémy C, et al. The Th17/Treg ratio, IL-1RA and sCD14 levels in primary HIV infection predict the T-cell activation set point in the absence of systemic microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003453.
34. El Kamari V, Sattar A, Mccormey GA. Brief report: gut structural damage: an ongoing process in chronically untreated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;80:242–245.
35. Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, et al. Plasma levels of C-type lectin REG3 α and gut damage in people with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2020;221:110–121.

5.2.5 Facteurs liés au traitement

5.2.5.1 Type de régime ARV

La recherche d'une association entre le facteur « type de régime ARV » et la mortalité a été rapportée dans 7 articles (118,124,126,127,129,163,165), incluant :

- 2 études de cohorte, 4 analyses de bases de données programmatisées, et 1 essai thérapeutique.
- 7 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 23.

Tableau 23. Association entre type de régime ARV et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	AZT-3TC-NVP vs TDF-3TC-EFV ^a	0.92 (0.21-4.00)	NC / NS
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	2 ^{ème} ligne vs 1 ^{ère} ligne	1.32 (0.49-3.56)	NC / NS
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6%)	2 NRTIs 1 PI vs 2 NRTIs 1 NNRTI ^c	NC	1.35 (0.76-2.40)
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	PI vs no PI	1.33 (0.87-2.02)	NC / NS
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	d4T-based vs AZT-based	1.03 (0.70-1.52)	NC / NS
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	d4T 3TC EFV vs ZDV 3TC EFV ^b	NC	1.03 (0.82 - 1.30)
Weidle_(165)	476	O	94 jours	74 (16%)	HAART vs 2NRTI	0.65 (0.39-1.08)	0.78 (0.42-1.42)

Notes pour le tableau 23

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. Classes=classes de type de régime ARV analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

^a Type de régime ARV en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison : "autres régimes" vs TDF-3TC-EFV HR 1.80 (0.24-13.55); p-value globale 0.86

^b Type de régime ARV en 4 classes. Résultat des autres classes : d4T 3TC NVP vs ZDV 3TC EFV, aHR 1.15 (0.92 - 1.43) ; "autres régimes" vs ZDV 3TC EFV, aHR 1.11 (0.65 - 1.86) ; p-value globale 0.88

^c Type de régime ARV en 3 classes.; "régime Inconnu ou autre" vs 2 NRTIs 1 NNRTI, aHR 1.13 (0.54-2.35) ; p-value globale NC

En résumé :

Ces 7 études ne retrouvaient pas d'association entre le type de régime ARV et la mortalité. (118,124,126,127,129,163,165)

5.2.5.2 Stade de début des ARV

L'association entre décès et début tardif de traitement ARV a été recherché dans 3 articles (46,122,145), incluant :

- 3 essais thérapeutiques.
- 2 études avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV, et une étude dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Le nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 24.

Tableau 24. Association entre début tardif de traitement ARV et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Badje_(122)	2056	O/N	9404 PA	86 (4.2%)	Précoce vs tardifs ^a	NC	0.74 (0.48–1.13)
Danel_(46)	2056	O/N	4757 PA	47 (2.3%)	Précoce vs tardifs ^b	NC	0.80 (0.45–1.40)
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	Tardifs vs précoce ^c	2.31 (1.19–4.48)	2.28 (1.15-4.50)

Notes pour le tableau 24

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NC=non communiqué dans l'article.

^a DC ou PDV aHR 0.76 (0.60–0.95)

^b DC ou morbidité sévère aHR 0.56 (0.41–0.76)

^c Mortality after 12 months ; Pour mortalité avant 6 mois : HR 1.38 (0.91–2.11), aHR NC / NS

En résumé :

- Une étude retrouvait association significative entre le facteur «début tardif de traitement ARV» et la mortalité survenant après 12 mois de traitement (145). .
- 2 études ne retrouvaient pas d'association entre début tardif de traitement ARV et mortalité seule (46,122), mais dans les deux cas l'association était significative avec un critère combiné, "décès ou perdu de vue", et "décès ou morbidité sévère".

5.2.5.3 Observance

La recherche d'une association entre le facteur « observance » et la mortalité a été rapportée dans 3 articles (153,162,163), incluant :

- 3 analyses de bases de données programmatiques.
- 3 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 25.

Tableau 25. Association entre observance et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	MPR <80% vs ≥80% ^a	3.01 (2.24-4.06)	3.23 (2.37-4.39)
Stringer_(162)	12369	O	6977 PA	1120 (9.0%)	NA ≥90th vs <90th PL ^b	1.8 (1.5-2.2)	2.9 (2.2-3.9)
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	MPR <80% vs ≥80% ^a	NC	0.87 (0.73-1.04)

Notes pour le tableau 25

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. Classes=classes d'observance analysées.

^a MPR : « medication possession ratio » définit comme le rapport entre le nombre de jours de traitement délivrés à la personne et le nombre de jours pendant lesquels le patient devait être en possession de ce médicament.

^b NA=non adhérence, PL=percentile

En résumé :

- 2 études retrouvaient une association significative entre le facteur «observance» et la mortalité (153,162). Ces études montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant une mauvaise observance en analyse multivariable.
- Une étude ne retrouvait pas d'association entre observance et mortalité. (163)

5.2.5.4 IRIS tuberculeux

La recherche d'une association entre le facteur « TB-IRIS » et la mortalité a été rapportée dans 1 article (145). Il s'agissait d'un 1 essai thérapeutique, dans lequel les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 26.

Tableau 26: Articles rapportant une analyse de l'association entre IRIS et la mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	TB-IRIS oui vs non ^a	0.84 (0.41-1.71)	NC /NS

Notes pour le tableau 26

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années),. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

^a variable dépendante du temps

En résumé :

Cette étude ne retrouvait pas d'association entre la survenue d'un IRIS-TB et la mortalité à 6 mois.

5.2.5.5 Temps passé sous traitement ARV

L'association entre décès et temps passé sous ARV a été recherché dans deux articles (129)(118), incluant

- Une étude de cohorte et un essai thérapeutique.
- 2 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 27.

Tableau 27. Association entre temps passé sous ARV et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Gupta_(129)	786	O	2 mois	156 (20%)	hausse de 1 an	0.95 (0.91–0.99)	0.94 (0.90–0.99)
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	≥24 vs <24 mois	1.23 (0.41-3.71)	NC/NS

Notes pour le tableau 27

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années),. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

En résumé :

- Une étude retrouvait une association significative entre le facteur «temps sous ARV» et la mortalité.(129) Cette étude montrait que plus on s'éloigne de la mise sous ARV moins on décède, en analyse multivariable.
- Une étude ne retrouvait pas d'association entre temps passé sous ARV et mortalité.(118)

5.2.5.6 Prophylaxie par le cotrimoxazole

La recherche d'une association entre le facteur «traitement prophylactique par le cotrimoxazole» (CTX) et la mortalité a été rapportée dans 13 articles (119,120, 123,126,134,145–147,152,155,156,164,169), incluant :

- 3 études de cohorte, 2 analyses de bases de données programmatiques, 7 essais thérapeutiques, et une étude transversale.
- 8 études dans lesquelles les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 5 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 28.

Tableau 28. Association entre prophylaxie par le CTX et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	HR univariable	aHR multivariable
Badri_(123)	562	N	14 mois	108 (19%)	0.40 (0.22-0.95)^b	0.56 (0.33-0.85)^b
Mermin_(147)	509	N	2 ans	140 (27%)	NC	0.54 (0.35-0.84)^b
Nunn_(156)	835	N	1012 PA	310 (37%)	0.79 (0.63-0.99)^b	NC
Wiktor_(169)	771	N	10.5 mois	137 (17.8%)	0.54 (0.38-0.77)^b	NC
Anglaret_(119)	541	N	9.6 mois	87 (16%)	NC	0.87 (0.57-1.32) ^{b,f}
Maynard_(146)	100	N	8 mois	22 (22%)	NC	0.84 (0.36-1.94) ^b
Mwaungulu_(152)	271	N	18 mois	65 (24.0%)	0.72 (0.50-1.02) ^{b,e}	NC
Nunn_(155)	355	N	1 an	47 (10%)	0.82 (0.46-1.45) ^{b,d}	NC / NS
Assemie_(120)	480	O	16.5 mois	57 (22.9%)	2.98 (1.46-6.12)^a	2.59 (1.22-5.39)^a
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	0.60 (0.53-0.68)^b	0.64 (0.57-0.72)^b
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	3.03 (1.61-5.70)^{a,c}	2.62 (1.19-5.77)^{a,c}
Walker_(164)	3 179	O	14214 PA	368 (11.6%)	NC	0.65 (0.50-0.85)^b
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	1.35 (0.78-2.32) ^a	NC / NS

Notes pour le tableau 28

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (*O*=oui; *N*=non; *O/N*=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (*PA*=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. *Classes*=classes de CTX analysées. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

^a Pas de CTX reçu vs. CTX reçu

^b CTX reçu vs. pas de CTX reçu

^c DC tardifs, CTX à semaine 50

^d Dans cet article, le critère de jugement principal est un critère combiné "décès ou Hospitalisation". Les analyses séparées de mortalité seule ne sont pas disponibles. Parmi les 47 événements, 36 étaient des décès et 11 des hospitalisations.

^e Les chiffres indiqués dans le tableaux sont pour la période de 0-18 mois ; pour la période 3-18 mois: *HR*=0.67 (0.45-1.00)

^f Dans cet article, le critère de jugement principal est un critère combiné "décès ou Hospitalisation". Les analyses séparées de mortalité seule sont cependant disponibles et c'est ceux que nous montrons dans le tableau. Pour le critère de jugement principal composite "décès ou Hospitalisation": *aHR* 0.57 (0.43-0.75). Les 318 événements incluaient 87 décès et 231 Hospitalisation.

En résumé :

- 8 études retrouvaient une association significative entre le facteur « prise de CTX » et la mortalité (120,123,134,145,147,156,164,169). Toutes ces études montraient un risque plus élevé de décéder pour les personnes ne recevant pas une prophylaxie par CTX en analyse multivariable.
- 5 études ne retrouvaient pas d'association entre CTX et mortalité (119,126, 146,152,155).

Dans une méta-analyse publiée en 2012 dans Bull World Health Organ à partir de 9 études sous ARV, Suthar montrait que l'estimation de l'effet du cotrimoxazole sur le taux d'incidence de décès était de 0.42 (intervalle de confiance à 95 % : 0.29-0.61). Le CTX a significativement augmenté la survie chez les adultes infectés par le VIH sous traitement ARV. (172)

5.2.5.7 Prophylaxie antituberculeuse

La recherche d'une association entre le facteur « prophylaxie antituberculeuse » (par INH ou RZ) et la mortalité a été rapportée dans 11 articles (46,122,128,133,134,149,157, 159,160,168,170), incluant :

- Une analyse de bases de données programmatisées, 9 essais thérapeutiques, et une méta-analyse.
- 7 études dans lesquelles les participants étaient tous sans traitement ARV pendant toute la durée du suivi, 2 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi, et 2 avec un mélange des deux périodes avec et sans ARV

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 29.

Tableau 29. Association entre prophylaxie antituberculeuse et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Fitzgerald_(128)	237	N	2.5 ans	34 (14.3%)	INH vs no INH	1.05 (0.55-2.03)	NC / NS
Hawken_(133)	684	N	1178 PA	119 (17.4%)	INH vs placebo	1.11 (0.77–1.58)	1.18 (0.79–1.75)
Mwinga_(149)	1053	N	1631 PA	185 (17.6%)	INH/RZ vs. Placebo ^a	1.03 (0.64–1.67)	NC / NS
Pape_(157)	118	N	33 mois	17 (14.4%)	Placebo vs INH ^c	3.75 (0.95-14.8)	NC / NS
Quigley_(159)	1053	N	3138 PA	281 (26.7%)	INH vs placebo ^a	0.95 (0.71-1.28)	NC / NS
Whalen_(168)	1001 ^b	N	1277 PA	122 (12.2%)	INH vs placebo	0.90 (0.60-1.20)	NC / NS
Wilkinson_(170)	4055	N	15-33 mois	790 (19.5%)	INH vs no INH	0.93 (0.83-1.05)	NC / NS
Badje_(122)	2056	O/N	9404 PA	86 (4.2%)	INH vs no INH	NC	0.63 (0.41-0.97)
Danel_(46)	2056	O/N	4757 PA	47 (2.3%)	INH vs no INH	NC	0.60 (0.34–1.09)
Rangaka_(160)	1329	O/N	3227 PA	37 (2.8%)	INH vs placebo	0.72 (0.34–1.34)	NC / NS
Hoffmann_(134)	14097	O	10751 PA	1137 (8.1%)	INH vs no INH	0.56 (0.44-0.70)	NC

Notes pour le tableau 29

INH=isoniazide. RZ=rifampicine+pyrazinamide. N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". Classes= classes de prophylaxie antituberculeuse analysées. HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres. Classes=classes d'INH analysées. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

^a L'étude de Quigley est le suivi prolongé des personnes ayant participé à l'essai de Mwinga. L'essai comprenait trois bras, INH, RZ, et placebo. Dans l'article princeps Mwinga_(149), les résultats des deux bras INH et RZ sont poolés pour l'analyse. Dans l'article Quigley_(159), les résultats des comparaisons INH vs placebo (présentés dans le tableau) et RZ vs placebo sont présentés séparément. Pour RZ vs placebo, HR=1.24 (0.94-1.65)

^b patients avec un test à la tuberculine positif

^c pour test à la tuberculine positif : HR 0.28 (0.08 to 0.99) ; pour test à la tuberculine négatif HR 0.70 (0.15 to 3.28)

En résumé :

- 2 études retrouvaient une association significative entre le facteur « prophylaxie antituberculeuse » et la mortalité (122,134). Ces études montraient un risque plus élevé

de décéder pour les personnes ne recevant pas une prophylaxie antituberculeuse en analyse multivariable.

- 9 études ne retrouvaient pas d'association entre prophylaxie antituberculeuse et mortalité (46,128,133,149,157,159,160,168,170).

Nous avons étudié l'association entre le décès et la prophylaxie par INH dans l'article : « Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial », publié dans la revue *The Lancet Global Health* et reproduit dans les pages suivantes.



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

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



Summary

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

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

Findings Between March 18, 2008, and Jan 5, 2015, 2056 patients (mean baseline CD4 count 477 cells per μL) were followed up for 9404 patient-years (Temprano 4757; post-trial phase 4647). The median follow-up time was 4·9 years (IQR 3·3–5·8). 86 deaths were recorded (Temprano 47 deaths; post-trial phase 39 deaths), of which 34 were in patients randomly assigned IPT (6-year probability 4·1%, 95% CI 2·9–5·7) and 52 were in those randomly assigned no IPT (6·9%, 5·1–9·2). The hazard ratio of death in patients who had IPT compared with those who did not have IPT was 0·63 (95% CI, 0·41 to 0·97) after adjusting for the ART strategy (early vs deferred), and 0·61 (0·39–0·94) after adjustment for the ART strategy, baseline CD4 cell count, and other key characteristics. There was no evidence for statistical interaction between IPT and ART ($p_{\text{interaction}}=0·77$) or between IPT and time ($p_{\text{interaction}}=0·94$) on mortality.

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

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

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

Introduction

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

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

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

Lancet Glob Health 2017; 5: e1080–89

See [Comment](#) page e1048

*These authors contributed equally

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

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

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

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

See Online for appendix

Research in context

Evidence before this study

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

Added value of this study

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

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

Implications of all the available evidence

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

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

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

Methods

Study design and participants

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

Randomisation and masking

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

Procedures

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

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

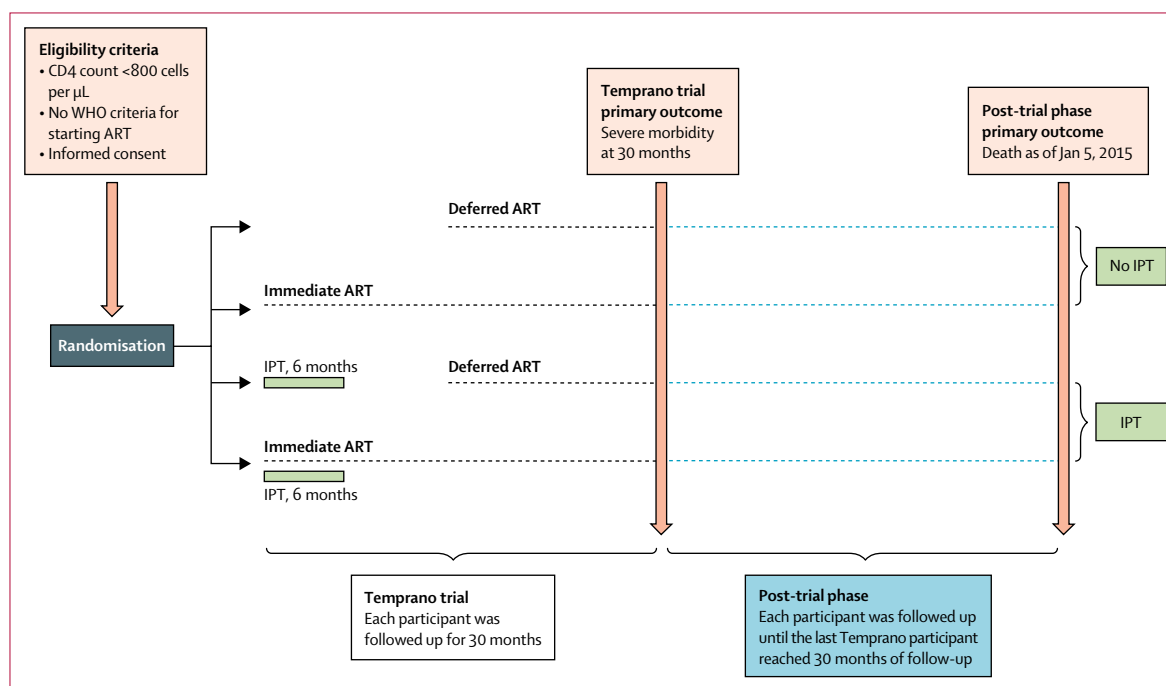


Figure 1: Study design of the Temprano trial and post-trial phase
 ART=antiretroviral therapy. IPT=isoniazid preventive therapy.

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

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

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

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

Outcomes

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

Statistical analysis

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

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

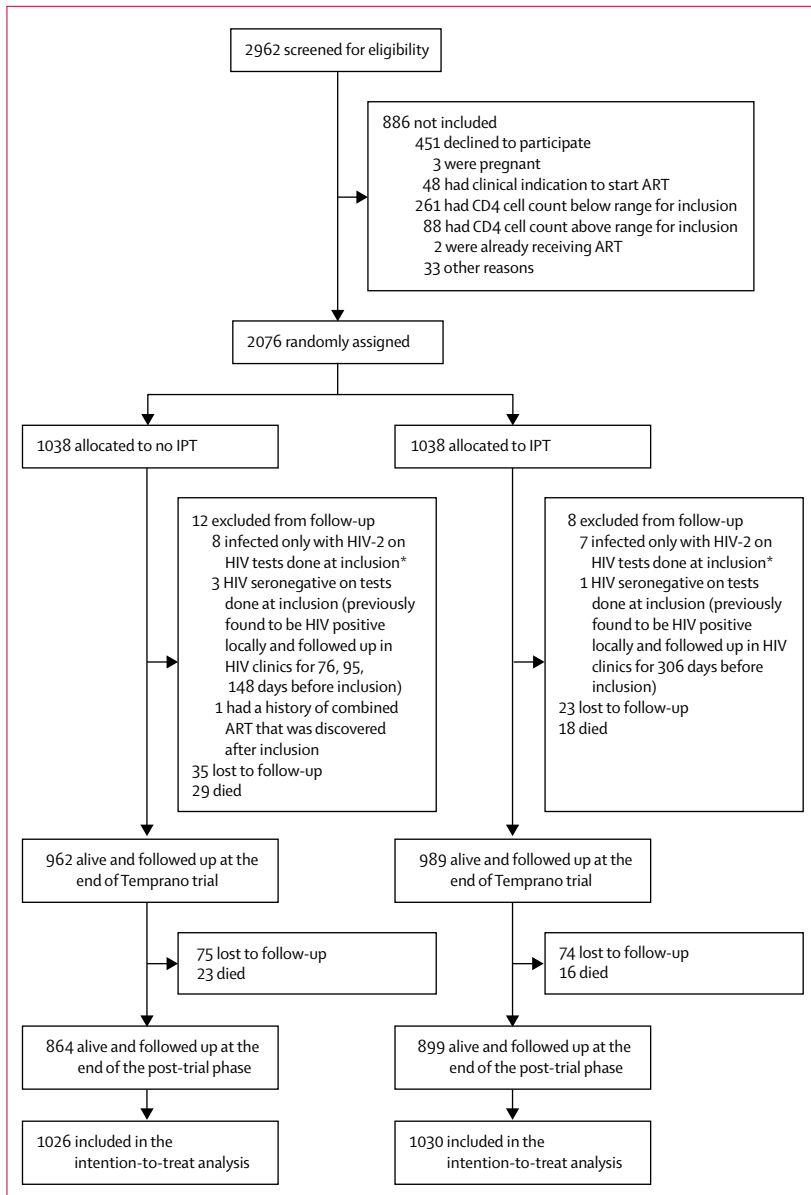


Figure 2: Trial profile

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

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

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

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

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

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

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

Role of the funding source

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

Results

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

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

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

(Table 1 continues in next column)

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

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

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

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

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

Table 1: Baseline and follow-up characteristics

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

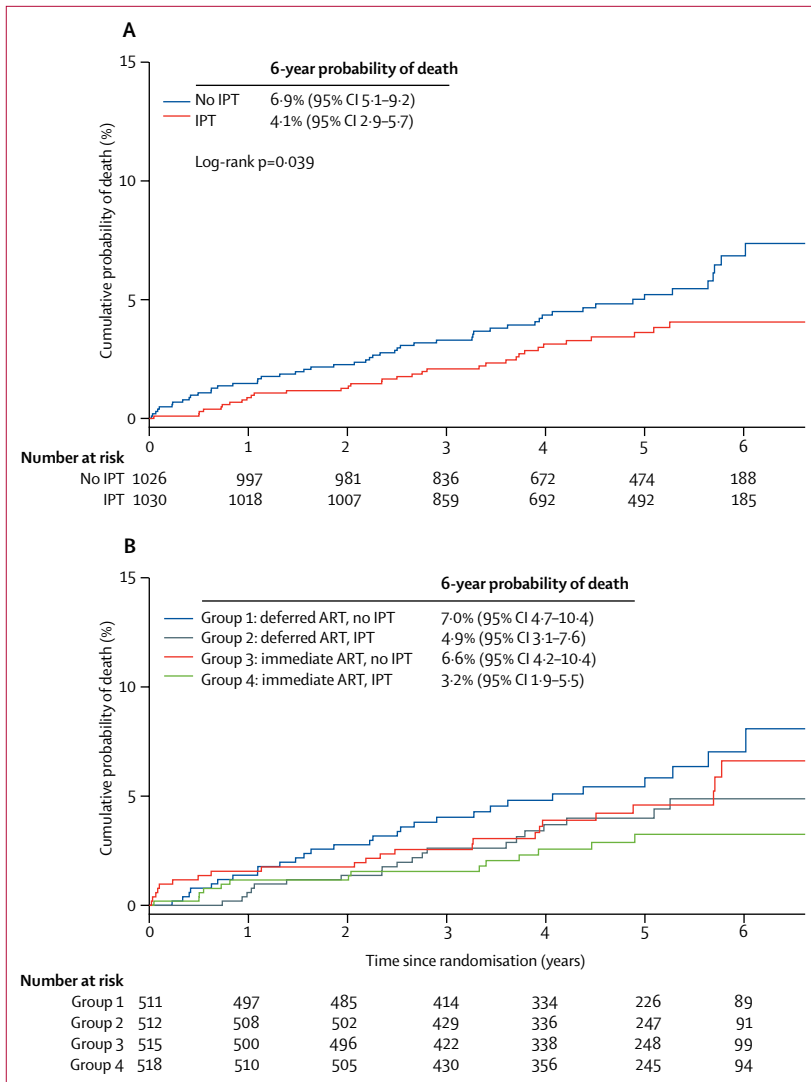


Figure 3: Kaplan-Meier curves of probability of death in all patients (A) By IPT strategy (n=2056). (B) By randomisation group (n=2056). IPT=isoniazid preventive therapy. ART=antiretroviral therapy.

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

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

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

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

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

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

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

Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

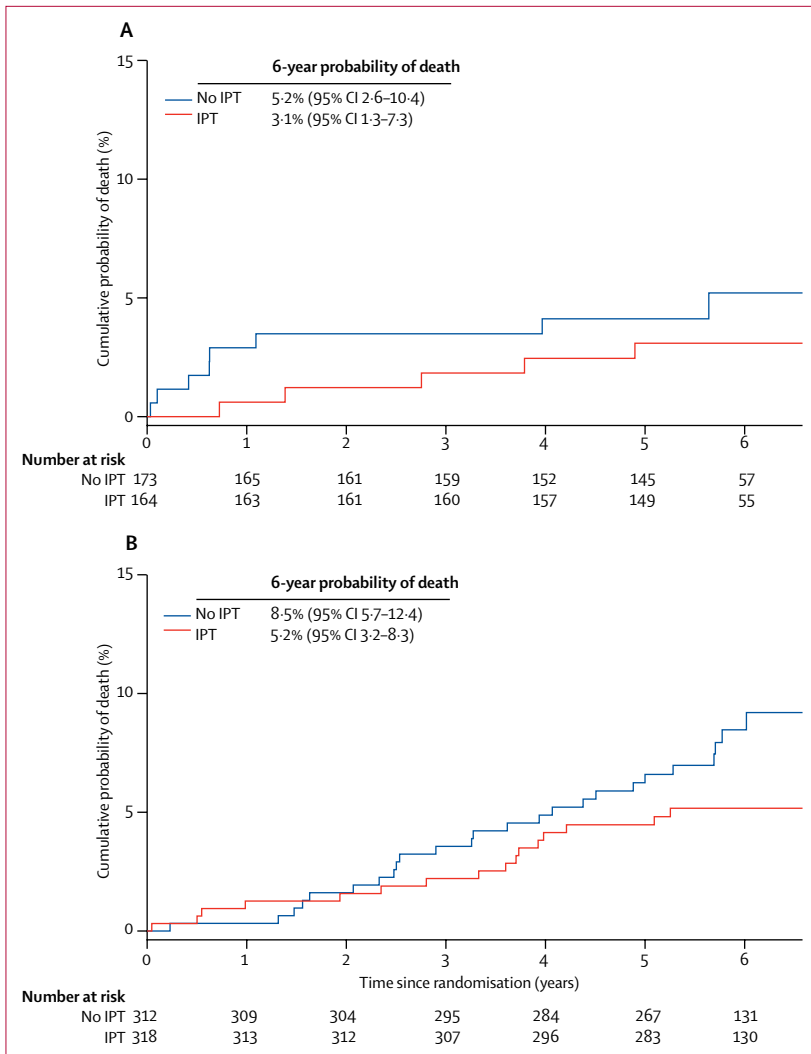


Figure 4: Kaplan-Meier curves of probability of death in patients with a QuantiFERON-TB Gold In-Tube test result (A) Positive test (n=337). (B) Negative test (n=630). IPT=isoniazid preventive therapy.

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

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

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

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

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

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

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

Contributors

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

Declaration of interests

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

Acknowledgments

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

References

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

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

5.2.5.8 Prophylaxie par le fluconazole

La recherche d'une association entre le facteur « fluconazole » et la mortalité a été rapportée dans 1 article (145). Il s'agissait d'un essai randomisé dans lequel les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 30.

Tableau 30: Association entre prophylaxie par le fluconazole et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Marcy_(145)	661	O	1366 PA	149 (22.5%)	Non vs "Oui, jamais arrêté" ^a	1.78 (0.88–3.59)	NC / NS

Notes pour le tableau 30

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en suivi cumulé (PA=personne-années). Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres.

^a *Fluconazole à la semaine 50, en 3 classes. Résultat pour l'autre comparaison: "Oui, précédemment arrêté" vs "Oui, jamais arrêté", HR 1.25 (0.28–5.62); p-value globale 0.24. Les décès considérés sont donc des décès tardifs.*

En résumé :

Cette étude ne retrouvait pas d'association entre prophylaxie par fluconazole et mortalité. Le fait d'avoir eu durant le suivi une prophylaxie par fluconazole ne diminuait pas le risque de décès.

5.2.5.9 Combinaison de prophylaxies

La recherche d'une association entre le facteur « combinaison de prophylaxies » (fluconazole + CTX + INH + azithromycine + albendazole) et la mortalité a été rapportée dans un article (131). Il s'agissait d'un essai randomisé, dans lequel les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 31.

Tableau 31. Association entre combinaison de prophylaxies et mortalité

Ref	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Hakim_(131)	1805	O	1.0 an	188 (10.4%)	Renforcée vs standard ^a	NC	0.76 (0.58–0.99)

Notes pour le tableau 31

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article

^a *Prophylaxie renforcée : fluconazole + CTX + INH + azithromycine + albendazol vs prophylaxie standard : CTX*

En résumé :

Cet article a démontré une association entre le facteur « combinaison de prophylaxies » et la mortalité. Les personnes recevant la prophylaxie standard (CTX seul) avaient un risque plus élevé de décéder que ceux recevant une combinaison de prophylaxies (fluconazole + CTX + INH + azithromycine + albendazole) en analyse multivariable.

5.2.5.10 Traitement curatif antituberculeux empirique

La recherche d'une association entre le facteur « traitement curatif antituberculeux empirique » et la mortalité a été rapportée dans 2 articles (77,135). Il s'agissait de :

- 2 essais randomisés.
- 2 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 32.

Tableau 32. Association entre traitement curatif antituberculeux empirique et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Blanc_(77)	1047	O	886 PA	90 (8.6%)	Syst. vs guidé ^a	NC	0.92 (0.57–1.47)
Hosseinipour_(135)	850	O	24 sem.	44 (4.9%) ^b	Syst. vs IPT ^b	-0.06% (-3.05-2.94) ^b	NC

Notes pour le tableau 32

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. Sem.=semaine. Syst=traitement antituberculeux systématique chez tous les participants, qu'ils aient une tuberculose prouvée ou non. Guidé=traitement antituberculeux chez les personnes ayant une tuberculose prouvée, dans un bras où le dépistage était intensif au moindre symptôme. IPT: isoniazid prophylaxis against tuberculosis

^a Les résultats présentés dans le tableau sont pour le critère de jugement décès seul. Pour le critère de jugement "décès ou maladie bactérienne", aHR 0.95 (0.63–1.44)

^b Les résultats présentés dans le tableau sont pour le critère de jugement "décès ou perdus de vue" (décès=42, perdus de vue=2 soit 44 événements).

^c Le résultat indiqué ici n'est pas un hazard ratio, mais une différence de risque absolu A S24, 22 (5 %) de chaque groupe sont décédés ou étaient de statut inconnu (IC à 95 % 3.5–7.8) pour traitement empirique et (IC à 95 % 3.4–7.8) pour l'INH; différence de risque absolu de -0.06 % (-3.05 à 2.94)

En résumé :

Les 2 études ne retrouvaient pas d'association entre «traitement curatif antituberculeux systématique » et mortalité. (77,135)

5.2.6 Facteurs liés au contexte

5.2.6.1 Année de début de traitement

L'association entre décès et année de début de traitement a été recherché dans 2 articles (137,153), incluant :

- Une étude de cohorte et une analyse de bases de données programmatique,
- 2 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 33.

Tableau 33. Association entre année de début de traitement et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Johannessen_(137)	320	O	10.9 mois	56 (16.8%)	2006 vs 2003-2004 ^a	0.30 (0.17–0.56)	0.40 (0.19–0.83)
Nachega_(153)	6288	O	1.8 ans	222 (3.5%)	2003 vs 2002 ^b	0.93 (0.42-2.06)	1.39 (0.62-3.13)

Notes pour le tableau 33

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi,. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

^a *Multivariable en 3 classes. p-value globale NC (S d'après texte) ; Résultat 2005 vs 2003-2004 aHR 0.64 (0.38–1.08)*

^b *Le tableau donne les chiffres de janvier-mars 2003 à janvier-juin 2002. L'analyse était en 6 classes. Résultat pour les autres classes : avant 2001 vs janvier-juin 2002, aHR 1.44 (0.88-2.35) ; janvier-juin 2001 vs janvier-juin 2002, aHR 0.85 (0.56-1.28) ; juillet-décembre 2001 vs janvier-juin 2002, aHR 0.95 (0.63-1.42) ; juillet-décembre 2002 vs janvier-juin 2002, aHR 1.19 (0.77-1.83) ; p-value globale NC ; Tout NS*

En résumé :

- Une étude retrouvait une association significative entre le facteur « année de début de traitement » et la mortalité (137). Cette étude montrait un risque plus élevé de décéder pour les personnes ayant débutés les ARV pendant la période 2003-2004 que pour ceux ayant débutés en 2006. Ce résultat restait significatif en analyse multivariable.
- Une étude ne retrouvait pas d'association entre année de début de traitement et mortalité (153).

5.2.6.2 Type d'établissement de santé

La recherche d'une association entre le facteur « type d'établissement de santé » et la mortalité a été rapportée dans 4 articles (118,124,127,163), incluant :

- Une étude de cohorte, 3 analyses de bases de données programmatiques.
- 4 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 34.

Tableau 34. Association entre type d'établissement de santé et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Toure_(163)	10211	O	7.7 mois	1140 (11%)	Non dédié VIH vs dédié ^a	NC	1.40 (1.18-1.67)
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6)	Avec CAT vs sans CAT ^b	2.42 (0.71–8.28)	3.76 (1.01–14.02)
Amberbir_(118)	933	O	2.4 ans	20 (2.1%)	Urbain vs rural	0.90 (0.37 - 2.15)	NC / NS
Ferradini_(127)	1266	O	8.3 mois	243 (19%)	Décentralisé vs centralisé ^c	1.26 (0.91–1.74)	NC / NS

Notes pour le tableau 34

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

^a Non dédié VIH : établissements de santé publics et privés, non entièrement dédiés au VIH ; Dédier VIH : entièrement dédié à la prise en charge du VIH

^b Centre antituberculeux sur le site (oui vs non)

^c Décentralisé : prise en charge en centres de santé ; centralisé : prise en charge à l'hôpital

En résumé :

- 2 études retrouvaient une association significative entre le facteur « type d'établissement de santé » et la mortalité (124,163).
- 2 études ne retrouvaient pas d'association entre type d'établissement de santé et mortalité. (118,127)

5.2.6.3 Paiement pour traitements

La recherche d'une association entre le facteur « paiement pour traitements » et la mortalité a été rapportée dans 2 articles (124,126), incluant :

- Une étude de cohorte et une analyse de base de données programmatique.
- 2 études dans lesquelles les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 35.

Tableau 35. Association entre paiement pour traitements et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Braitstein_(124)	2725	O	2236 PA	124 (4.6)	Gratuit vs payant	0.45 (0.13–1.54)	0.25 (0.08–0.78)
Etard_(126)	404	O	46 mois	47 (11.6%)	Payant vs gratuit	1.05 (0.66–1.64)	NC / NS

Notes pour le tableau 35

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi, ou en suivi cumulé (PA=personne-années), selon ce qu'on retrouve dans les articles. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NS*=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

communiqué dans l'article. NC=non communiqué dans l'article. NS=signalé comme non significatif dans l'article sans détail sur les chiffres

En résumé :

- Une étude retrouvait une association significative entre le facteur «paiement pour traitements» et la mortalité (124). Cette étude montrait un risque plus élevé de décéder pour les personnes devant payer leur traitement en analyse multivariable.
- Une étude ne retrouvait pas d'association entre paiement pour traitements et mortalité. (126)

5.2.6.4 Tradithérapie

La recherche d'une association entre le facteur « recours à une tradithérapie » et la mortalité a été rapportée dans un article (121). Il s'agissait d'une étude de cohorte dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 36.

Tableau 36. Association entre recours à une tradithérapie et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Benzekri_(121)	157	O	224 jours	10 (6.4%)	Tradithérapie oui vs non	p=0.03 ^a	NC

Notes pour le tableau 36

N=nombre de participants. ARV=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). TAR=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. Nbre Ev=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". HR=hazard ratio. aHR=hazard ratio ajusté. NC=non communiqué dans l'article. NC=non communiqué dans l'article.

^a Il ne s'agit pas d'un HR mais d'une comparaison de pourcentage. *Pourcentage plus élevé de décédés parmi ceux qui ont eu recours aux soins d'un guérisseur traditionnel par rapport à ceux qui n'ont pas eu recours aux soins d'un guérisseur traditionnel (13.2% vs 2.9 %). Mais les patients ayant consultés un guérisseur traditionnel avaient un nombre de CD4 plus bas que ceux n'ayant pas consultés un guérisseur traditionnel (104 vs 208/mm³ ; p=0.02) et un pourcentage plus élevé présentaient une maladie plus avancée (85 % vs 62 % ; p=0.01).*

En résumé :

Cette étude retrouvait une association entre le recours à des soins traditionnels et le décès en analyse univariable, mais les caractéristiques des populations n'étaient pas les mêmes et il n'y a pas d'analyse multivariable.

5.2.6.5 Rupture de stocks

L'association entre décès et rupture de stocks a été recherché dans un article (158). Il s'agissait d'une étude de cohorte dans laquelle les participants étaient sous traitement ARV pendant toute la durée du suivi.

Les nombre de participants, nombre d'événements, durée de suivi et résultats des analyses univariable et multivariable sont indiqués dans le tableau 37.

Tableau 37. Association entre rupture de stocks en ARV et mortalité

Reference	N	ARV	TAR	Nbre Ev	Classes	HR univariable	aHR multivariable
Pasquet_(158)	975	O	13 mois	122 (13%) ^a	rupture vs pas d'arrêt ^a	NC	2.83 (1.25-6.44)

Notes pour le tableau 37

N=nombre de participants. *ARV*=traitement antirétroviral (O=oui; N=non; O/N=les deux). *TAR*=temps à risque, exprimé en moyenne de suivi. *Nbre Ev*=nombre (pourcentage) de personnes ayant eu l'événement "décès". *HR*=hazard ratio. *aHR*=hazard ratio ajusté. *NC*=non communiqué dans l'article. *NC*=non communiqué dans l'article.

^a critère de jugement=décès ou perdu de vue (sur les 122 événements, 94 sont des perdus de vue et 26 des décès)

En résumé :

Une association significative entre le facteur « rupture de stocks » et la mortalité ou le fait d'être perdu de vue a été montrée dans un article. (158) Les personnes ayant eu un arrêt des ARV dû à une rupture de stocks avaient davantage de risque de décéder ou d'être perdu de vue.

5.2.6.6 Divers

L'article Gupta_(129) a analysé deux facteurs que nous mentionnons ici pour mémoire, mais qui relèvent plutôt du domaine de la prise en charge d'une pathologie aigüe plutôt que d'un facteur réellement associé à l'évolution de la maladie à VIH. Il s'agit de la présence d'un signe OMS de gravité clinique immédiat (défini par au moins une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute, ou température supérieure à 39°C, ou fréquence cardiaque supérieure à 120 battements par minute ou incapacité à marcher sans aide) et de la mise en route d'un traitement antimicrobien. Le premier était sans surprise associé à la mortalité à 2 mois (HR 2.37, IC95 1.72–3.26; pas d'analyse multivariable). Le second ne l'était pas (HR 1.1, IC95 0.67–1.83; pas d'analyse multivariable).

6 Discussion

6.1 Comment lire la littérature

Les résultats d'analyses de facteurs associés à la mortalité des adultes vivant avec le VIH en Afrique sub-Saharienne sont à interpréter avec prudence.

6.1.1 Notions essentielles

Il convient d'abord de rappeler quelques notions essentielles :

- Ce n'est pas parce qu'on ne trouve pas d'association significative entre un facteur et la mortalité dans une ou plusieurs études qu'il n'y en a pas, la "non significativité" d'une analyse n'équivalant pas à une preuve de non association.
- Les enquêtes analytiques analysent les relations entre l'exposition à un facteur et un événement. Elles comparent deux groupes qui diffèrent soit sur la présence de l'événement, soit sur la présence du facteur.
- L'existence d'une association statistique entre une exposition à un facteur de risque et un événement ne signifie pas qu'il existe une relation de cause à effet entre l'exposition et l'événement. Un facteur de risque est une caractéristique associée à une probabilité plus élevée de survenue de l'événement. C'est une définition statistique qui ne permet pas d'affirmer le rôle causal.(173) L'existence d'une association entre une exposition et un événement est donc nécessaire mais pas suffisante pour conclure à l'existence d'une relation causale.
- La « force » de l'association statistique entre le facteur de risque et un événement est quantifiée par la valeur du risque relatif. Le risque relatif est le rapport des fréquences de l'événement entre sujets exposés et non exposés. En l'absence d'association, ce risque relatif vaut en moyenne 1. Un risque relatif statistiquement différent de 1 témoigne d'une association. Le risque relatif quantifie l'intensité de l'association entre une exposition et un événement, mais il ne fournit pas d'information sur l'impact de l'exposition en termes de santé publique. Un facteur de risque peut être fortement associé à un événement (RR très élevé), mais avoir un faible impact si cet événement est rare dans la population (faible prévalence).(174)
- L'association observée entre l'exposition et un événement dans une étude peut être due aux fluctuations d'échantillonnage et ne pas exister au niveau de la population (risque d'erreur statistique α).

En ayant ces notions en tête, l'interprétation de la littérature concernant les facteurs de risque de mortalité des personnes vivant avec le VIH nécessite d'examiner les méthodes utilisées et les biais potentiels.

6.1.2 Essais randomisés, cohortes, programmes

Lorsque l'on souhaite tester le rôle d'un facteur de risque, on veut obtenir une estimation de son effet la moins biaisée possible. Cette estimation doit être réalisée sur des groupes dits « comparables », qui ne diffèrent « que » par le facteur pris en compte.

On peut différencier deux grandes catégories d'études analytiques selon qu'on contrôle ou pas l'exposition : les études expérimentales interventionnelles et les études observationnelles.

Fondamentalement :

- Dans les études expérimentales interventionnelles, la randomisation permet d'obtenir des groupes comparables sur tous les facteurs (mesurés et non mesurés) autres que celui que l'on veut étudier. Les études randomisées permettent de répondre à la question : « est-ce que l'exposition a un effet sur la survenue de l'événement en conditions expérimentales ? », en maîtrisant l'exposition et la comparabilité des groupes pour les covariables observables et non observables.
- Les études observationnelles permettent de répondre à la question : « quel est l'effet de l'exposition sur la survenue de l'événement en conditions non expérimentales ? ». Si l'étude randomisée permet a priori une répartition homogène entre les groupes des covariables observables et non observables, ce n'est pas le cas des études observationnelles. En conséquence, on ne peut jamais exclure l'existence de confusion résiduelle. Les études observationnelles ont donc deux principales limites: l'allocation du traitement non aléatoire et la non-prise en compte des facteurs de confusion non observables.(175)(176)

Les données des études expérimentales interventionnelles ou des cohortes observationnelles sont souvent de bonnes qualités car d'importants moyens structurels (on dira "d'ingénierie scientifique") sont déployés afin de bien suivre les patients. Cette ingénierie spécifique comporte notamment des moyens pour réaliser des visites à dates fixes, des examens de surveillance ou diagnostic, des traitements, et du monitoring, au delà de ce qui est pratiqué dans les soins de routine.

Mais les essais cliniques ou cohortes peuvent être difficiles voire impossibles à mettre en place pour plusieurs raisons : leur coût peut être jugé trop important ; leur déroulement est souvent « non naturel », pour garantir la qualité des données (par exemple un suivi rapproché avec des moyens supérieurs aux soins de routine peut diminuer la mortalité par rapport à la population générale), les exposant parfois au reproche de ne pas refléter la "vraie vie" ; et leurs critères d'éligibilité peut amener à sélectionner la population étudiée.(177) Il existe par ailleurs des questions pour lesquelles la réalisation d'un essai randomisé ne serait pas éthique. Pour toutes ces raisons, et grâce à l'avènement de l'informatique qui a permis de disposer de recueil de données informatisées dans les centres de soins de routine, est apparue une troisième catégorie d'études : celles réalisées sur des bases de données de soins de routine sans procédure systématique surajoutée autre que celles recommandées par les programmes nationaux.

Dans le chapitre 4, nous avons donc classé les études en 3 catégories :

- essais cliniques randomisés (incluant les cohortes nichées dans des essais cliniques)

- cohortes prospectives
- bases de données programmatiques.

Les deux premières catégories impliquent la mise en place d'une ingénierie scientifique adéquate, la première étant randomisée et la deuxième opérationnelle. La troisième catégorie désigne l'analyse des bases de données recueillies dans les conditions de routine avec peu ou pas d'ingénierie surajoutée.

Ces trois catégories sont plus ou moins exposées aux risques de biais, que nous allons passer en revue.

6.1.3 Biais de sélection

On parle de biais de sélection si l'association entre l'exposition et l'événement dans la population étudiée est différente de l'association qu'on retrouvera dans la population plus large sur laquelle la question se pose.(178)

Le problème des délais avant l'inclusion dans une étude est typiquement un biais de sélection. Par exemple, les personnes incluses dans une cohorte après la mise sous traitement ARV sont celles qui ne sont pas décédées avant d'être mis sous traitement. Cet exemple n'affecte pas à première vue l'analyse des facteurs associés à la mortalité sous ARV si finalement toutes les personnes qui ont débuté les ARV sont incluses dans l'étude, mais il illustre bien en quoi de nombreuses variables liées à l'histoire avant d'être inclus dans une étude sont susceptibles d'entraîner un biais de sélection.(179)

Les essais, cohortes, et programmes sont a priori exposés de façon similaire à ce biais. Mais on peut sans doute considérer que les essais thérapeutiques rajoutent une sélection supplémentaires liées à des critères d'inclusion ou de non-inclusion artificiellement imposés par la recherche (par exemple: exclusion des femmes enceintes pour des raisons d'assurance), alors que les cohortes et programmes ont plus vocation à accueillir tout le monde. Le consentement à participer à une étude entraîne en soi un biais de sélection potentiel, si la population qui refuse est différente de celle qui accepte. Il s'agit probablement d'une différence majeure entre essais et cohortes d'un côté, et programmes de l'autre.

6.1.4 Données manquantes

Les données manquantes sont source de biais.(180–182) Il convient donc de limiter le phénomène, et de le contrôler par des méthodes appropriées lorsqu'il est constaté. Ce problème a été repéré et pris en compte dans certains des articles cités au chapitre 4, et concerne sans surprise principalement les études programmatiques.

Pour les données longitudinales, une approche courante est de considérer la dernière observation reportée (LOCF) comme la dernière mesure. La méthode LOCF est très utilisée car elle est simple à mettre en œuvre et est considérée comme "conservatrice" (c'est-à-dire qu'elle défavorise une intervention efficace). Mais l'approche LOCF suppose que les données manquantes après la dernière mesure sont identiques à la dernière valeur observée. Cette

hypothèse "impute" des données sans leur donner de variabilité intra-sujet.(176) Des méthodes d'imputation plus élaborées ont donc été proposées.

L'imputation consiste à compléter les données manquantes en utilisant des valeurs affectées sur la base d'hypothèses. L'intérêt de l'imputation est qu'une fois les données manquantes imputées, tous les outils statistiques disponibles pour l'ensemble les données peuvent être appliquées.(180)

Il y a des méthodes basées sur une imputation simple et des méthodes basées sur une imputation multiple qui, au lieu d'estimer une seule valeur pour chaque valeur manquante, remplace chaque valeur manquante par un ensemble de valeurs plausibles qui représentent l'incertitude sur la bonne valeur à imputer.(182,183) Les méthodes conseillées d'imputation multiple utilisent des modèles de régression pour créer plusieurs ensemble de données imputées et ainsi fournir une variabilité dans et entre les imputations.(181,182) Ces imputations supposent que les données sont manquantes au hasard (MAR). Les données manquantes sont considérées comme MAR lorsque la cause des données manquantes peut être dépendante des données observées (telles que les données des visites précédentes) mais est indépendante de la valeur manquante qui aurait été observée. C'est un modèle moins restrictif que MCAR, dans lequel les données manquantes ne dépendent ni des données observées ni des données manquantes (elles sont indépendantes des autres variables).(184) Dans d'autres cas les données manquantes ne manquent pas au hasard (NMAR) et le fait qu'une mesure soit absente est informatif sur le critère de résultat en plus des autres caractéristiques observées.(181,182) Elles nécessitent un traitement adéquat afin de ne pas biaiser les résultats à cause d'une censure informative.

Il est faisable d'imputer des données manquantes lorsqu'on sait qu'elles sont manquantes, ce qui implique qu'il s'agisse de données dont le recueil est systématique (par exemple : des données explicatives courante, comme le sexe, l'âge, le nombre de CD4 à l'inclusion, etc.). Il est plus difficile d'imputer des données manquantes lorsqu'elles concernent la survenue d'événements incidents dont on ne connaît pas la fréquence ou les déterminants.

Dans les bases de données des programmes de prise en charge sous ARV en Afrique, certains événements sont notoirement mal documentés. C'est typiquement le cas d'événements morbides qui nécessitent une recherche active, laquelle réclame elle-même des moyens en ressources humaines et des moyens financiers pour réaliser des examens. L'estimation de l'incidence de tuberculose peut ainsi varier du simple au double entre une analyse de base de données programmatique (où les médecins ont appliqué les procédures de prise en charge de routine) et une analyse d'essai thérapeutiques ou de cohorte (dans laquelle les procédures prévoient des analyse de crachats répétés au moindre symptôme, avec des moyens logistiques supplémentaires).(185)

Le recueil incomplet de données dans une base programmatique peut résulter de deux phénomènes :

- La recherche de l'information n'est pas faite en pratique courante des soins de routine. L'information ne peut donc pas être recueillie. C'est par exemple le cas d'un grand nombre d'infections opportunistes du stade SIDA, peu documentés par manque de

moyens. C'est aussi le cas de mesures répétées de charges virales ou de CD4 à dates fixes.

- La recherche de l'information est faite, mais elle n'est pas saisie dans la base de donnée par l'équipe médicale. C'est typiquement le cas des informations "évènementielles" (qui doivent donc être reportées dans la base uniquement "quand l'évènement survient" ce qui implique une action supplémentaire par rapport à la routine), par opposition aux informations recueillies systématiquement pour tout le monde à date fixe (par exemple les symptômes recueillis lors des visites systématiques). Autrement dit, même si un diagnostic de tuberculose est réalisé dans un programme, il pourra ne pas figurer dans la base de donnée s'il n'y a pas derrière un dispositif d'ingénierie scientifique permettant de récupérer l'information lorsqu'elle n'a pas été saisie.

Ce phénomène de données manquantes amène parfois à exclure de l'analyse une partie importante de la population, exposant ainsi à risque majeur de biais de sélection. Dans l'étude programmatique de Braitstein et collaborateurs qui compare la survie sous ARV au "Nord" et au "Sud", une proportion importante de patients des pays du Sud a été exclue de l'analyse. Pour les données du Sud, la base de données source comptait 6498 patients ayant une date connue de mise sous traitement ARV et au moins un contact pendant le suivi ; 4810 (74%) d'entre eux avaient une mesure de CD4 disponible à la mise sous traitement ; et seulement 2725 (soit 57 % de ceux ayant une mesure de CD4 et 42% du total) d'entre eux ont été considérés comme activement suivis et inclus dans les analyses de survie. Chez ces 2725 patients analysés, des méthodes d'imputation multiples ont de plus été appliquées pour 649 (24%) patients. (124) Une telle base de données garde une valeur descriptive forte, à condition de bien en comprendre les limites. Mais on conçoit bien que ces limites invitent à interpréter les analyses avec prudence.

Dans leur étude de programme, Ssebutinde et collaborateurs expliquent que leurs données sont collectées en routine dans un grand centre de soins et discutent le nombre de valeurs manquantes. Ils expliquent que les cliniciens peuvent oublier de compléter certains champs en raison des longues files d'attente. Par exemple, plus de 100 patients n'avaient pas de date de début du traitement ARV, et plus de 600 patients avaient été transférés dans le centre d'étude sans dossier médical alors qu'ils étaient déjà sous ARV. Si les patients transférés sont plus susceptibles d'être plus âgés, cela peut entraîner une sous-estimation de la mortalité totale. (161)

6.1.5 Biais d'attrition

Dans l'attrition (terme anglais « dropout », qui signifie sortie), toutes les données sont manquantes à partir d'un moment du suivi, par opposition aux données manquantes intermittentes évoquées dans le paragraphe précédent. (179)

L'attrition implique une forme de données manquantes particulièrement importante pour les analyses concernant la mortalité des personnes infectées par le VIH en Afrique.

L'information de la survenue du décès est difficile à récupérer dans certains contextes. Parmi les personnes perdues de vue sans être connues comme décédées, certaines peuvent s'être éloignées du système de soins pour raisons personnelles autres que la santé, mais d'autres peuvent avoir rejoint leur village d'origine en raison d'une dégradation de la santé ou être

décédées sans que le personnel du centre de suivi le sache. Dans une étude en Côte d'Ivoire, notre équipe a ainsi démontré que la réalisation de visites à domicile réalisées par des travailleurs sociaux formés permettait de documenter un nombre élevé de décès parmi les patients qui avaient été perdus de vue et donc de modifier considérablement l'estimation de la mortalité par rapport à une hypothèse où ces visites n'auraient pas été réalisées.(186) De nombreux articles ont par la suite confirmé l'importance de ce phénomène de perdus de vue dans les programmes de prise en charge du VIH, et ceci de façon plus courante lorsque les programmes prenaient de l'ampleur, comportaient un paiement des soins, ou concernaient une population ayant une immunodéficience avancée.(187)(124) Ce constat partagé a conduit à considérer un critère de jugement "décès ou perdu de vue" comme valide et nécessaire à présenter dans les articles, au moins en analyse de sensibilité lorsque le critère principal est la mortalité. Malheureusement ce critère n'est pas présenté dans tous les articles, et la mise en perspective entre "mortalité et "mortalité ou perdu de vue" est loin d'être systématique.

La procédure de recherche des perdus de vue est un exemple par ailleurs intéressant de procédures nécessitant des moyens indispensables pour la recherche, mais jugés irréalistes dans les soins de routine. En Zambie, une équipe a rapporté sa propre expérience de visites à domicile des personnes perdues de vue.(162) Sur 1366 patients en retard aux visites ayant bénéficiés d'une visite à domicile dans 11 centres de Lusaka, 565 (41%) étaient introuvables parce qu'ils avaient donné une adresse invalide ou avaient déménagé, 366 (27 %) étaient morts et 435 (32 %) ont pu être localisés. Parmi ces personnes localisées, 122 (28 %) sont effectivement revenues ensuite dans les soins.(188) Les auteurs concluaient donc que ces visites à domicile étaient efficaces pour récupérer les informations manquantes sur le statut vital mais inefficaces et coûteuses pour inciter les patients à revenir dans les soins. Ceci illustre bien la différence entre de véritables cohortes, dans lesquelles des moyens en ressources humaines peuvent être déployés pour garantir la complétude d'une donnée aussi essentielle que le décès, et des bases de données programmatiques, dans lesquelles cette donnée peut être incomplètement documentée faute de moyens adéquats, puisque les moyens en question servent plus à la recherche qu'aux soins.

Dans tous les cas, il est important que les articles même d'origine programmatique rapportent la proportion observée de perdus de vue, pour trois raisons: premièrement, certains de ces patients sont susceptibles d'être décédés, et même s'il n'y a pas eu de recherche active le taux de perdus de vue reflète dans une certaine mesure le degré de sous-estimation de la mortalité ; (186) deuxièmement, même si la proportion de patients décédés parmi les patients perdus de vue est inconnue, le fait d'être perdu de vue peut être considéré en soi comme un indicateur d'échec du programme ; (163) et troisièmement, dans les études comparatives, une proportion plus forte de perdus de vue dans un groupe peut permettre de suggérer que la mortalité pourrait avoir été sous-estimée dans ce groupe. Ainsi Hoffman et collaborateurs pensent avoir sous-estimé le nombre de décès dans leur groupe "sans cotrimoxazole" à cause d'une forte attrition dans ce groupe, mais estiment que cela ne change pas leur conclusion concernant l'efficacité du cotrimoxazole pour réduire la mortalité.(134)

On a donc bien compris qu'en matière d'analyse de la mortalité des personnes infectées par le VIH en Afrique la censure dûe au phénomène d'attrition a de fortes chances d'être "informatif"

(les valeurs définitivement manquantes peuvent l'être de façon non aléatoires).(189) Ceci invite à examiner s'il existe des méthodes statistiques pour atténuer ce biais.

Les méthodes pour gérer la censure informative sont complexes et rarement appliquées.(190) Les stratégies d'imputation sont les méthodes les plus utilisées.(100,191) La sortie d'étude peut être hétérogène, car elle peut avoir différentes causes. Une méthode de modèle à effets aléatoires a été proposée pour tester l'homogénéité de la sortie d'étude informative, et s'adapter au constat de ce que les raisons de la sortie d'étude sont en partie inconnues.(192)

Dans l'étude de Lewden et collaborateurs (193), nous avons ajusté les inférences sur les mesures longitudinales en présence de valeurs manquantes non ignorables.(103,194) Henriques et collaborateurs ont comparé les estimations de survie non corrigées issues des données d'un programme de mise sous ARV dans une zone rurale au Malawi, avec les estimations obtenues par 6 méthodes de correction concernant les données des patients perdus de vue. Ces méthodes étaient basées sur un double échantillonnage et différaient selon les poids accordés aux estimateurs de survie dans les sous-populations "perdus de vue" et "non perdus de vue". Ils ont également proposé une correction de l'analyse de régression de survie. Ils concluent que dans les programmes de prise en charge du VIH avec des taux de perdus de vue élevés, l'utilisation de méthodes de correction basées sur un double échantillonnage non exhaustif des données est utile pour minimiser les biais dans les analyses de survie.(99)

A noter que cette question de l'attrition a été particulièrement importante en Afrique dans la période couverte par notre recherche. Elle n'est cependant pas limitée à ce continent. Lanoy et collaborateurs ont examiné comment les perdus de vue pouvaient influencer les estimations de survie sur des données françaises, en appliquant des techniques de correspondance avec des sources externes.(101) Par ailleurs cette question évolue au cours du temps. Les perdus de vue d'aujourd'hui ne sont pas ceux d'il y a 20 ans, et il faut donc continuer à étudier ce phénomène pour bien le prendre en compte dans les analyses, en s'adaptant aux nouveaux paramètres.

6.1.6 Biais de confusion

Un « biais de confusion » est une erreur d'interprétation des liens entre la variable dépendante et la variable indépendante à cause de ses liens avec d'autres variables insuffisamment contrôlées. Les études randomisées limitent ce risque, en assurant une forte probabilité que les caractéristiques soient équilibrées entre les deux groupes, que ces caractéristiques soient recueillies ou non dans la base de données.

Dans les études de cohortes et les bases de données programmatiques, la solution pour limiter les biais de confusion est l'analyse multivariée prenant en compte les facteurs de confusion éventuels. Mais l'existence de variables d'intérêt non mesurées reste possible. Il peut donc manquer des données sur les "facteurs confondants résiduels", ceux sur lesquelles il aurait été important d'ajuster l'analyse pour répondre à la question mais qui ne sont pas disponibles. On peut évoquer par exemple la présence d'une hypertension ou d'un diabète, facteurs de confusion majeurs lorsqu'on s'intéresse à la mortalité des personnes les plus âgées ;(161) Ou des données concernant l'éducation ou les revenus et dépenses des ménages, qui font appel à des techniques

de recueil difficiles à mettre en oeuvre à large échelle et nécessitant des collaborations spécifiques.(132)

L'hétérogénéité non observée est responsable de biais si elle correspond à des facteurs de confusion non observés. En analyse de survie, les méthodes statistiques tenant compte d'une hétérogénéité non observée sont essentiellement des modèles de survie à fragilité.(93,195)

Le *biais d'indication* est un cas particulier de biais de confusion, lorsqu'une intervention est plus souvent prescrite à des sujets à risque élevé. Dans les études observationnelles où le traitement n'est pas randomisé, on peut donner davantage le traitement ayant un effet supposé protecteur à des gens étant à un stade plus avancé de la maladie, et ainsi ne pas montrer le bénéfice attendu ou obtenir davantage de décès avec le traitement qu'on en aurait en essai randomisé.(134) Lorsqu'une intervention est donnée à une population à risque (par exemple ARV, ou cotrimoxazole à certaines époques), les groupes de personnes qui la reçoivent dans une cohorte ou un programme sont aussi les plus à risque de décéder. Si on n'a pas les moyens d'ajuster l'analyse sur des caractéristiques telles que le niveau de CD4, on peut conclure à tort à une inefficacité de l'intervention.

6.1.7 Puissance

Pour les essais et les études de cohortes nichées dans des essais, le nombre de sujets nécessaires est calculé pour le critère de jugement principal de l'essai. Lorsqu'on utilise les données recueillies pour répondre à d'autres questions, on risque donc d'avoir une puissance insuffisante. Dans les études de cohortes, il n'y a souvent pas de calcul de puissance a priori mais une possibilité de calcul de puissance a posteriori (qui est cependant rarement explicité dans les articles).

A condition d'une transparence sur les données manquantes, et d'un minimum de procédures de monitoring permettant de garantir un taux acceptable de perdus de vue et de données manquantes sur les variables essentielles, les analyses de bases de données "programmes" dotées d'un grand nombre de participants peuvent apporter des informations que les cohortes ou essais de plus petites tailles ne peuvent apporter. Dans une étude programmatique comme celle de Toure et collaborateurs, la base de données de plus de 10000 personnes a permis de retrouver l'association en multivariable de facteurs qui avaient été retrouvés par d'autres auteurs en analyse univariable dans des études de moindre puissance.(163) C'est ainsi que l'association du risque de décès avec l'anémie, le sexe masculin et le BMI bas dispose maintenant d'un niveau de preuve convainquant. Inversement, ces mêmes facteurs, ou d'autres, n'apparaissent pas associés au décès dans des études de plus faible puissance.

Pour des raisons de faisabilité de recrutement, de nombreux essais sont réalisés dans des pays multiples, ce qui mélange parfois des contextes très hétérogènes. Cela peut être source de biais, si la population étudiée est formée de plusieurs sous-populations dont les taux de mortalité sont différents. L'observation du taux de mortalité moyen pourra conduire à des interprétations erronées.(196)

6.1.8 Causalité inverse

Nacheqa et collaborateurs discutent une possible causalité inverse pouvant expliquer l'association entre mauvaise observance et mortalité. Les patients pourraient arrêter de prendre des médicaments pour des raisons liées à une survie plus faible, et entraîner ainsi une mauvaise classification de l'adhérence (par exemple, les patients qui tombent dans une strate d'observance donnée à la fin du suivi pourrait ne pas faire partie de cette strate tout au long du suivi).(153) On peut évoquer un phénomène comparable pour expliquer la plus grande fréquence de décès dans les centres disposant d'une unité de prise en charge de la tuberculose rapportée par Braitstein et collaborateurs. (124)

6.1.9 Biais de mesure

Dans les études non randomisées ou les études randomisées ouvertes, les erreurs de mesure systématiques peuvent entraîner un biais. Dans les essais randomisés en insu, la procédure limite ce biais en protégeant la mesure des résultats des attentes des chercheurs et de la présomption des sujets.

Johannessen et collaborateurs signalent ainsi n'avoir pas pu tester l'association entre le décès et le nombre de CD4, car les données recueillies de CD4 étaient inexactes.(137) Dans l'étude de Affi et collaborateurs, nous avons été confronté à un problème de mesures avec certaines mesures de biomarqueurs, ce qui nous a conduit à concentrer l'analyse sur la période d'étude pendant laquelle nous pouvions garantir les mesures.(116) Dans l'étude de Duvignac et collaborateurs, il est discuté un changement de la technique de mesure en cours d'étude, ce qui peut avoir eu comme effet de changer l'estimation de l'évolution du nombre de CD4.(197)

6.1.10 Choix des méthodes d'analyse de données

La plupart du temps, les facteurs associés sont recherchés à l'aide d'une analyse de survie par un modèle de Cox. Mais des difficultés méthodologiques peuvent se présenter. D'abord, souvent les auteurs s'intéressent seulement aux mesures initiales des variables, mais d'autres variables sont dépendantes du temps.(198) Cela nécessite de considérer un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps, dans lequel les risques relatifs sont moins facilement interprétables.(80) Ensuite, dans un tel modèle les mesures biologiques (de CD4, par exemple), sont supposées constantes entre deux mesures ce qui n'est pas forcément vérifié. Pour tenir compte au mieux des variations de CD4, il faut modéliser conjointement l'évolution longitudinale des CD4 et la survie.(107,199) Enfin, l'hypothèse de base du modèle de Cox (la proportionnalité des risques) n'est pas toujours vérifiée. Cette hypothèse implique que l'effet d'une covariable sur le risque instantané de décès est constant au cours du temps. Mais dans certains cas, l'effet d'une variable mesurée au début du suivi sur l'événement n'est pas constant au cours du temps de suivi, ce qui est une violation de l'hypothèse des risques proportionnels. (80) Dans ce cas, le modèle proportionnel de Cox doit être stratifié pour les intervalles de temps concernés et l'interprétation des résultats est plus complexe. Dans certains cas il est nécessaire d'envisager d'autres modèles tels que les "modèles à Odds proportionnels" ou des "modèles de survie accélérée".

Une autre limite des méthodes classiques d'analyse de survie est qu'on se limite généralement à la survenue du premier événement, alors qu'on peut être intéressé par des événements multiples ou récurrents. Plusieurs approches ont été proposées dans la littérature pour tenir compte de la corrélation intra-sujet lors d'analyse de survie d'événements récurrents. Les questions statistiques que cela pose sont complexes et il faut veiller à traiter ce problème de manière adéquate.(92) Dans la littérature, ces techniques sont surtout utilisées dans des applications en cancérologie, mais peu dans les autres domaines. Dans le domaine du VIH, un article discute des méthodes multivariées de temps d'échec qui peuvent fournir une utilisation plus efficace de l'information de multiples événements dans des essais cliniques.(200)

6.1.11 Choix du critère de jugement principal

Les données issues des essais cliniques sont par définitions adaptées à la question principale de l'essai, mais ne permettent pas forcément des analyses complémentaires pertinentes sur d'autres questions. Dans le domaine des facteurs associés à la mortalité, on voit que la puissance nécessaire pour mener à bien les analyses de mortalité fait souvent défaut lorsque la mortalité n'était pas le critère de jugement principal.

L'essai clinique randomisé reste cependant bien évidemment le meilleur schéma d'étude pour tester une intervention destinée à réduire la mortalité. Lorsque le critère de jugement de l'essai n'est pas la mortalité seule mais un critère cliniquement significatif incluant la mortalité (par exemple "décès ou hospitalisation", ou "décès ou perte de vue"), on sait par avance qu'on n'aura probablement pas la puissance pour juger sur la mortalité seule. Les résultats des analyses de mortalité, si on les fait, ne doivent donc pas être interprétés à tort comme un signal d'efficacité médiocre.

Dans le domaine du VIH, la puissance manquante pour conclure sur la mortalité pendant l'essai lui-même est parfois récupérée par un suivi prolongé des participants à l'essai, qui permet de confirmer ce qui pouvait déjà apparaître comme une tendance pendant l'essai. Par exemple, l'INH réduisant l'incidence de tuberculose, et la tuberculose étant la principale cause de décès liée au VIH en Afrique,(46,66,201) il n'est pas étonnant que le suivi prolongé de l'essai Temprano finisse par démontrer ce à quoi on s'attendait logiquement, à savoir une efficacité de l'INH pour réduire la mortalité.(122)

Pour le cas du cotrimoxazole, la confirmation du bénéfice sur la mortalité dans une population de personnes infectées par le VIH à tous les stades a également été apporté après les essais randomisés. Dans l'essai de Anglaret et collaborateurs, la population ciblée était une population infectée par le VIH en stade précoce (OMS 2 ou 3) et le critère de jugement était "hospitalisation ou décès". L'analyse sur ce critère de jugement démontrait un bénéfice net du cotrimoxazole. Il n'est pas étonnant que l'analyse sur la mortalité seule pendant l'essai, qui était une composante de ce critère de jugement, n'ait pas montré de différence significative.(119) Dans l'essai de Wiktor et collaborateurs, la population ciblée était une population de personnes ayant une tuberculose active, donc plus à risque immédiat de décès. Le critère de jugement était la mortalité seule, et l'analyse démontrait un bénéfice du cotrimoxazole pour réduire la mortalité chez ces personnes tuberculeuses.(169) La confirmation d'une réduction de la mortalité dans

une population de personnes infectées par le VIH à tous les stades est venue secondairement par les études de cohorte ou de bases de données programmatisques. (123,134,147,164)

6.1.12 Biais de publication

Dans la recherche de facteurs associés au décès, comme dans toute question, il est possible qu'on soit confronté à un biais de publication. Ce biais désigne le fait que les chercheurs et les revues scientifiques ont davantage tendance à publier des études ayant obtenu un résultat positif (statistiquement significatif) que des études ayant obtenu un résultat négatif (soutenant l'hypothèse nulle). Ce biais de publication donne aux lecteurs une perception biaisée (vers le positif) de l'état de la recherche. Et ce biais de publication entraîne lorsqu'il implique des statistiques un effet tiroir, particulièrement lorsque des méta-analyses sont réalisées. Les résultats non significatifs restent « au fond du tiroir » et ne sont jamais publiés, alors que les résultats significatifs sont sur-représentés.

6.1.13 Limites de l'exercice

Enfin, il convient de souligner que l'analyse de facteurs associés à la mortalité n'est pas la seule approche permettant de comprendre les phénomènes menant au décès. Deux sujets méritent ici d'être mentionnés : celui des études autopsiques et celui des critères de jugement de substitution.

- Les études autopsiques ont beaucoup apporté à la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie. En Afrique, l'étude autopsique de Lucas et collaborateurs a ainsi démontré dès 1993 le poids écrasant de la tuberculose dans les causes de décès, de façon plus convaincante que les études longitudinales citées au paragraphe 5.2.3.1. (202) Cette étude a également démontré que les maladies bactériennes invasives représentaient la deuxième cause de décès, poids qui n'était initialement apparent dans aucune étude de cohorte même s'il apparaissait déjà dans la pratique clinique et dans certaines études transversales (32). Ce poids a été confirmé par la suite dans les essais, cohortes et études programmatisques sur le cotrimoxazole, et dans les études longitudinales sur d'autres sujets lorsqu'elles s'attachaient à bien décrire de façon exhaustive la morbidité sévère. (203) Les études autopsiques réalisées en Afrique après celles de Lucas, bien que de moindre ampleur, ont ensuite systématiquement confirmé au fil des années cette place singulière de la tuberculose et des maladies bactériennes, même après le début de l'ère des traitements ARV. (59,61,201,203–208)
- Les critères de substitution (ou "surrogate") ont un intérêt ici dans la mesure où ils disent quelque chose sur les facteurs qui peuvent être associés à un phénomène qui lui-même va mener au décès. Dans la question de la mortalité sous ARV, c'est typiquement le cas de trois facteurs: la mauvaise observance, l'échec virologique, et la résistance aux ARV. Ces trois facteurs peuvent mener à une moindre efficacité du traitement ARV (les deux derniers pouvant en plus résulter du premier), avec comme conséquence un risque accru de décès à plus ou moins long terme.(209–216) Dans un contexte compliqué d'accès à des régimes de deuxième ou troisième ligne, les rôles possibles de ces deux facteurs dans une augmentation du risque de décès est plus évident et plus fort que dans des contextes plus favorisés.(76,217) Les facteurs eux-mêmes liés à observance et à la

résistance sont des sujets très vastes, qu'il n'aurait pas été possible de traiter dans ce seul mémoire. Pour illustrer leur importance nous avons cependant souhaité détailler au chapitre 5.2.2.2 une de nos études qui traitait du risque d'échec virologique et de résistance, et lève une inquiétude qui avait été soulevée concernant les traitements ARV précoces.(218) Par rapport à un critère d'évaluation clinique, considérer l'échec virologique comme critère de jugement présente des avantages pratiques, notamment : une utilisation de routine dans la pratique clinique, une facilité de mesure, l'acceptabilité par le patient, une évaluation plus précoce de l'efficacité du traitement, la possibilité d'identifier rapidement un mauvais répondeur et une taille d'échantillon réduite.(219)

6.2 Interprétation de la littérature

Après avoir passé en revue les au chapitre 6.1 les limites et les biais, on peut proposer une interprétation de la littérature concernant les facteurs associés à la mortalité des adultes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne.

Nous avons trouvé des éléments solides plaidant pour l'association de la mortalité avec les facteurs suivants :

Un âge avancé, ce qui n'est pas en soi un élément très étonnant. Les études ne retrouvant pas d'association provenaient principalement de bases de données programmatisées comportant beaucoup de biais, (124,134,153,162) une puissance limitée, (86,117,137,144,148) et/ou des choix pour les analyses concernant les tranches d'âge considérées.(126,127,130)

Le sexe masculin, avec une forte suspicion de ce que la plus forte mortalité des hommes soit liée à leur moins bonne adhérence au suivi dans les soins en général ou au traitement ARV en particulier.(153)

Un chiffre de CD4 bas, un stade clinique avancé, un IMC bas ou une hémoglobine basse qui reflètent tous l'évolution de la maladie à VIH. CD4 et stade clinique sont classiques dans la littérature internationale, et leur confirmation dans la littérature Africaine (en dehors de quelques études de faible puissance) n'apportent pas grand chose. L'IMC, quoique classique, est plus intéressant parce qu'il a fait l'objet d'une attention plus spécifique au contexte Africain. L'augmentation de l'IMC sous traitement ARV étant rapide, le gain d'IMC a pu apparaître au début des années 2000 comme un surrogate possible de l'efficacité virologique du traitement ARV, ce qui aurait été intéressant dans des contextes où la mesure de la charge virale n'était pas ou peu disponible. L'IMC s'est révélé être un mauvais surrogate d'efficacité du traitement à court terme, une augmentation importante de l'IMC ne reflétant pas le succès virologique, même lorsqu'il était associé à une augmentation importante des CD4. La plupart des patients ayant une charge virale détectable à court terme sous traitement avaient probablement suffisamment adhéré au régime ARV pour atteindre des gains significatifs de masse corporelle et de nombre de CD4, mais n'avaient pas suffisamment adhéré pour atteindre la suppression virale.(220)

Un ADN VIH-1 intracellulaire élevé. Le niveau d'ADN du VIH-1 dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) est un indicateur de la taille du réservoir. (221,222) Ce réservoir se constitue très vite au moment de la primo-infection, et détermine une

partie du pronostic. Des études antérieures réalisées dans les pays industrialisés montraient que le niveau ADN VIH-1 cellulaire était associé la progression de la maladie du VIH chez les sujets non traités, le succès thérapeutique chez les personnes sous thérapie ARV et le rebond virologique chez les sujets en échec thérapeutique, le tout indépendamment du nombre de CD4 et de la charge virale ARN VIH-1 plasmatique.(223–226) Ces études étaient principalement des cohortes menées avec un nombre relativement faible de participants, et avant la recommandation de l'OMS selon laquelle tous les individus infectés par le VIH devraient être traités quel que soit leur statut clinique, immunologique ou virologique. (5,45,46) D'autres études de cohortes antérieures menées dans des pays industrialisés avec des suivis courts avaient montré que des niveaux élevés d'ADN VIH-1 était étroitement associés au pronostic, en utilisant un résultat combinant une morbidité sévère, une mortalité et une évolution du nombre de cellules CD4.(148,223,226–229) Nous avons non seulement confirmé ces résultats en Afrique, mais aussi établi l'association du niveau d'ADN VIH-1 avec la mortalité grâce à une étude de suivi prolongé dotée d'une puissance suffisante. A noter que lorsque ADN VIH-1 cellulaire et ARN VIH-1 plasmatique préthérapeutiques sont utilisés dans un même modèle statistiques, l'ADN VIH-1 écrase l'effet de l'ARN VIH-1, qui apparaît donc être un facteur pronostique moins intéressant que l'ADN VIH-1.

Des taux élevés de certains biomarqueurs d'inflammation ou d'activation, qui témoignent de la réplication virale et de ses conséquences. Nous avons démontré l'association de sCD14 et sVCAM avec la mortalité.(116) Dans l'essai START qui a montré, comme l'essai Temprano, qu'une mise sous ARV précoce réduisait le risque de morbidité sévère, sCD14 et sVCAM n'avaient pas été mesurés, mais l'IL-6 et les D-dimères étaient associés au risque d'atteindre le critère de jugement principal (un composite d'événements classant SIDA, non SIDA et du décès).(230) Dans cet essai, plus de la moitié des participants venaient de pays du Nord et les décès étaient principalement liés à des maladies non infectieuses et non liées au SIDA, notamment le cancer et les maladies cardiovasculaires. Des études réalisées en Amérique du Nord et en Europe avaient auparavant rapporté que l'hsCRP, le fibrinogène, l'acide hyaluronique, l'IL-6, les d-dimères, le sCD14, le IL-2R α soluble et le CXCL13 préthérapeutiques étaient indépendamment associés à la morbidité et à la mortalité chez les patients infectés par le VIH avant l'ère du traitement ARV universel.(231–239) Certains de ces biomarqueurs étaient déjà associés à la mortalité même en se limitant au groupe de personnes ayant des CD4 au dessus de 500/mm³.(235) Tout cela ouvre la porte à une exploration des conséquences délétères d'une réplication virale persistante à bas bruit sous traitement ARV chez certains patients.

Une mauvaise observance. L'observance est universellement reconnue comme un problème de santé publique important, et ceci pour tous les traitements. Un aspect important des stratégies visant à améliorer l'observance aux traitements consiste à comprendre les mécanismes de la non-observance. Il existe pour cela des méthodes subjectives et objectives, comprenant les mesures directes (impliquant par exemple des dispositifs électroniques, ou le décompte des comprimés) et indirectes (évaluations et auto-évaluation par les cliniciens et les patients eux-mêmes). Les méthodes subjectives peuvent apporter des explications à la non-observance alors que les méthodes objectives contribuent plus à sa mesure. Une approche multi-mesures semble être la meilleure solution. (240) L'observance a été rarement analysée directement avec la

mortalité liée au VIH, parce que ceci nécessite un suivi prolongé dont on ne dispose pas dans les essais et cohortes, et parce que les données de mesure de l'observance sont peu disponibles dans les grandes bases de données programmatiques. Dans la littérature, on retrouve beaucoup plus de résultats d'analyse concernant l'association entre la non-observance et l'échec virologique ou l'attrition, mais aussi l'association de l'amélioration de l'observance avec une récupération du succès chez des personnes qui étaient auparavant en échec. Danel et collaborateurs (210) ont montré que chez des patients en échec virologique 6 mois après la mise sous ARV, une grande proportion récupérait un succès avant 36 mois à condition de retrouver un bon niveau d'observance (MPR>90%). Bajunirwe et collaborateurs (211) ont montré que les patients ayant oublié au moins un comprimé d'ARV dans les 3 derniers jours avaient d'avantage de risque d'être en échec virologique à 6 mois. Messou (212) a étudié l'association entre le MPR, l'échec virologique et la résistance aux médicaments chez les adultes infectés par le VIH-1 sous thérapie ARV en Côte d'Ivoire. Parmi les patients ayant respectivement un MPR $\geq 95\%$, 80 à 94 %, 65 à 79 %, 50 à 64 % et $< 50\%$ à M12, la proportion de CV [et de résistance] détectable était de 9 % [4 %], 17 % [7 %], 45 % [24 %], 67 % [31 %] et 85 % [37 %]. Chez ces patients encore vivants et pris en charge après 6 mois de traitement ARV, le MPR était fortement associé aux résultats virologiques au cours de la première année sous traitement. En l'absence de charge virale, le MPR à M6 pourrait être utilisé pour identifier les patients qui devraient bénéficier d'interventions précoces pour renforcer l'observance. Dans une autre étude de Messou et collaborateurs, (241) le risque d'attrition entre M6 et M18 était plus élevé chez les patients avec un MPR faible ($< 80\%$) entre la mise sous traitement ARV et M6 que parmi ceux ayant un MPR élevé ($>95\%$) (aHR 4.02, IC95% 2.62–6.16). Chez les patients toujours en soins à 6 mois, un MPR faible au cours des 6 premiers mois était fortement associé à la perte de vue. L'amélioration du suivi a réduit de moitié le taux de PDV l'année suivante. Dans un article sur les stratégies pour améliorer la rétention dans les soins, Harries (242) dit que le conseil en matière d'observance et la recherche active des perdus de vue ont, sans surprise, été associés à de meilleurs résultats du traitement antirétroviral (243). Eholie et collaborateurs (76) ont pour leur part montré que la mauvaise observance était le premier problème à résoudre chez les patients en échec de deuxième ligne de traitement ARV lorsque les tests de résistance n'était pas disponibles en routine, puisque l'amélioration de l'observance permettait de revenir en succès dans une proportion importante des cas.

Certaines études ont spécifiquement étudié le lien entre l'observance et le début du traitement ARV précoce. Dans l'étude TasP, Iwuji a exploré la question de savoir si le traitement universel était associé à une adhérence sous-optimale au traitement ARV en Afrique du Sud rurale (244). La question était de savoir si l'initiation du traitement ARV à des taux de CD4 plus élevés affecterait les niveaux d'observance. L'observance a été mesurée mensuellement à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) et du nombre de comprimés (PC). Dans les deux analyses brutes et après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, l'observance n'était pas significativement associée au nombre de CD4 au début du traitement (OR ajusté pour la tendance linéaire de l'adhérence sous-optimale avec chaque augmentation de 100 cellules/mm³ du nombre de CD4 : 1.00 (0.95-1.05) pour EVA, et 1.03 (0.99-1.07) pour PC). L'adhésion optimale par les deux mesures était significativement associée à la suppression virologique ($p < 0.001$ pour l'EVA ; $p = 0.006$ pour le PC). Ceci est cohérent avec notre propre étude sur

l'échec virologique et la résistance chez les personnes ayant débuté les ART précocément ou de façon retardée, (218) et avec l'étude de Lima et collaborateurs, (215) qui montrait que les patients qui débuté les ARV avec des CD4>500 en 2007-2012 avaient davantage de chance de maintenir un niveau d'adhésion d'au moins 95 % au cours du suivi.

Une prophylaxie antituberculeuse et une prophylaxie par le cotrimoxazole. La place respective de ces deux chimioprophylaxies et leur lien avec la mortalité sont emblématiques. L'efficacité de la chimioprophylaxie antituberculeuse est démontrée depuis longtemps, bien avant l'avènement des ARV. Elle a cependant été systématiquement étudiée dans des essais ayant fort logiquement comme critère de jugement principal la survenue de tuberculose, et pas la mortalité seule. Comme elle posait par ailleurs des difficultés logistiques et programmatiques importantes, elle a très peu été pratiquée, l'absence de démonstration formelle de ce qu'elle réduisait la mortalité ayant pu pour certains minimiser (à tort) son importance. Elle reste encore très sous-employée aujourd'hui.(245) L'efficacité de la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole est également ancienne. Les résultats des deux essais randomisés qui datent de la fin des années 1990 ont été très peu appliqués dans une large partie de l'Afrique pendant plusieurs années. Une deuxième vague d'études de cohortes et d'études programmatiques en a ravivé l'intérêt au milieu des années 2000 en rapportant systématiquement un gain en termes de survie. Comme le cotrimoxazole pose moins de difficultés d'application pratique que l'INH, il est désormais beaucoup plus systématiquement utilisé.(246)

Un traitement ARV précoce. Paradoxalement il existe très peu de preuve directe de ce que le traitement précoce réduit la mortalité. Il existe une tendance, mais même dans notre suivi prolongé de l'essai Temprano qui disposait de la puissance suffisante pour prouver l'effet de l'INH, l'effet du traitement ARV précoce n'est pas encore statistiquement significatif.(46,122) On a donc ici un phénomène différent de celui observé avec les prophylaxies. Les essais randomisés de traitement précoce avaient un critère de jugement "morbidité sévère". Ils sont arrivés au terme d'un processus d'élargissement progressif des indications ayant duré plus de 10 ans et ont apporté les arguments qui manquaient pour franchir le dernier palier et recommander le traitement chez tout le monde. L'argument décisif ici n'a pas été la mortalité, mais le rapport bénéfices/risques.(247)

Une résistance aux ARV. La résistance se décompose en résistance primaire et résistance secondaire. La résistance aux ARV primaire augmente en Afrique subsaharienne. En 2016, la prévalence de la résistance aux NNRTI avant traitement était proche du seuil de 10 % défini par l'OMS pour changer la première ligne du traitement ARV, soulignant l'importance de disposer d'un système national de surveillance des résistances VIH et d'un contrôle des politiques nationales pour la composition des schémas thérapeutiques de traitements ARV de première intention.(50,248) La résistance secondaire, elle, est fortement liée à une observance insuffisante, et il n'est pas surprenant que la littérature sur ces deux facteurs évolue en parallèle. On retrouve donc peu d'articles analysant l'association directe de la résistance avec la mortalité (qui nécessiterait un suivi assez long), mais beaucoup d'articles qui montrent l'accumulation des mutations de résistance au cours du temps lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée, et la répercussion sur le pronostic en termes de morbidité ou d'attrition. On trouve aussi beaucoup d'articles rapportant les proportions de personnes en échec et parmi elles de personnes ayant

une souche résistante au cours du temps sous traitement, montrant à la fois une augmentation des proportions de résistance avec l'échec (donc nécessitant le recours à des lignes de traitement différents) et une proportion quand même non négligeable de personnes en échec gardant un profil multisensible (donc accessibles à un nouveau succès avec l'amélioration de l'observance). (50,75,212–217,249,250)

Une hépatite B chronique active consitue une vraie co-morbidité du VIH. Le VHB n'est pas favorisé par le VIH, mais influe sur le VIH, et augmente la mortalité même avec des CD4 élevés. L'intervention conseillée est de traiter le plus tôt possible. (138,171)

Le contexte de prise en charge ou les interférences avec des parcours de soins complexes sont les grands absents de la littérature dédiée aux facteurs associés à la mortalité. Il s'agit de sujets difficiles à étudier, pour lesquels beaucoup reste à à faire. Seule exception, le paiement des traitements a été repéré très tôt et de façon très logique comme un facteur majeur d'attrition, de non-observance ou d'échec virologique.(209,251) Il a été corrigé par les grands programmes de soutien internationaux permettant la gratuité, mais il serait erroné d'en conclure que le sujet du paiement des soins n'est plus d'actualité. Si les traitements ARV et les examens de monitoring sont devenus gratuits un peu partout, le poids des traitements autres et notamment des co-morbidités sur les dépenses des ménages reste un soucis important. (252,253) Les liens entre pronostic et médecine traditionnelle sont complexes, certains articles à faible niveau de preuve suggérant une association délétère sur l'observance. (121,209,254,255) Les ruptures de stock en ARV pour lesquelles nous avons participé à une étude en Côte d'Ivoire ont des conséquences délétères diverses selon les époques et les contextes, mais insuffisamment monitorées.(158) D'autres questions sur les influences du contexte (comme l'intervention bénéfique ou délétère de certaines autorités religieuses, ou les conflits ou périodes de troubles politico-militaires) ou de l'organisation des soins sont en dehors du champ de cette thèse.

7 Conclusion

La littérature sur le sujet des facteurs associés à la mortalité est d'abord intéressante par la critique des méthodes utilisées et l'analyse des biais possibles. Pour bien lire la littérature, il faut une culture méthodologie et biostatistique permettant de comprendre les forces et les limites de ce qui est publié. Il est important que tous les cliniciens, personnels de soins et professionnels en charge des programmes amenés à raisonner sur ce type de données soient formés à la lecture des articles.

Les problèmes de qualité des données et de censure informative sont réels et fréquents. Les patients exclus des analyses ne sont pas exclus ou sortis prématurément de l'étude par hasard. Un grand nombre de participants n'implique pas systématiquement une grande robustesse. La qualité de type "recherche clinique" qu'on trouve dans les essais et cohortes ne se retrouve pas forcément dans les bases de données "programmes".

La morbidité sévère est devenue le critère de jugement standard dans les essais d'intervention. L'association avec l'augmentation ou la diminution du risque de morbidité sévère chez les personnes vivant avec le VIH est en soi cliniquement convainquante. Lorsque la preuve d'association d'un facteur avec la mortalité est établie, elle l'est souvent secondairement, soit

parce que la puissance est plus forte que prévue, soit parce qu'on a pu faire un suivi prolongé au-delà de l'étude initialement prévue. Quand elle n'est pas établie faute de ces deux critères, la non-preuve de l'association d'un facteur avec la mortalité ne doit pas remettre en question la preuve de son association avec la morbidité sévère (et donc son importance clinique).

Le repérage de certains facteurs de risque de mortalité ne donne pas de piste d'amélioration immédiate, mais indique des sujets à travailler. Pour certaines personnes infectées par le VHB, le traitement ARV n'empêche pas la perte de chance que représente une infection par le VHB active avant la mise sous ARV. Ceci invite donc à développer des programmes ambitieux pour lutter contre l'hépatite B. L'utilisation des marqueurs d'inflammation ou d'activation pourrait être intéressante dans une médecine individualisée pour monitorer la réplication virale à bas bruit et orienter le traitement en conséquence.

Pour diminuer la mortalité liée au VIH en Afrique il faut débiter le traitement ARV le plus tôt possible, pratiquer systématiquement (même à l'ère des ARV) une prophylaxie par le cotrimoxazole et une prophylaxie antituberculeuse, s'attacher à prévenir la non-observance et le cas échéant la corriger vite. Il s'agit de grands messages qui paraissent simples et bien connus mais sont encore incomplètement exploités. Si ces interventions étaient pratiquées partout, il est probable que le gain en survie serait spectaculaire.

8 Références bibliographiques

1. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on ART across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11(5):492–500.
2. Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349–56.
3. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1193–202.
4. Cucherat M. La notion de facteur de risque. *Le Courrier de l'Arcol*. 1999;3:146–9.
5. World Health Organization. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2021 Oct 7]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/>
6. Badje A dodzi. La chimioprophylaxie antituberculeuse primaire par isoniazide à l'ère des traitements antirétroviraux [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux; 2017 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <http://www.theses.fr/2017BORD0853>
7. Ouattara E. Utilisation du modèle CEPAC en appui à la recherche clinique dans le domaine de la prise en charge des adultes infectés par le VIH en Afrique sub-saharienne [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 2; 2012 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <http://www.theses.fr/2012BOR21995>
8. Moh D-R. Intérêt du traitement antirétroviral précoce chez l'adulte infecté par le VIH en Afrique sub-Saharienne [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 2; 2012 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <http://www.theses.fr/2012BOR21996>
9. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868–71.
10. Sheppard HW, Ascher MS. The natural history and pathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 1992;46:533–64.
11. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*. 2013 Jul;254(1):54–64.
12. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 2017;8:580.
13. Février M, Dorgham K, Rebollo A. CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis. *Viruses*. 2011 May;3(5):586–612.
14. Fahey JL, Prince H, Weaver M, Groopman J, Visscher B, Schwartz K, et al. Quantitative changes in T helper or T suppressor/cytotoxic lymphocyte subsets that distinguish acquired immune deficiency syndrome from other immune subset disorders. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):95–100.

15. Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, Chai LL, Fahey JL. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983 Jun;27(3):300–14.
16. Ammann AJ, Abrams D, Conant M, Chudwin D, Cowan M, Volberding P, et al. Acquired immune dysfunction in homosexual men: immunologic profiles. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983 Jun;27(3):315–25.
17. Anglaret X, Saba J, Perronne C, Lacassin F, Longuet P, Leport C, et al. Empiric antituberculosis treatment: benefits for earlier diagnosis and treatment of tuberculosis. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1994 Oct;75(5):334–40.
18. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med.* 1996 Jun;2(6):625–9.
19. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1(1):1–22.
20. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science.* 1988 Feb 5;239(4840):617–22.
21. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993 Feb 4;328(5):327–35.
22. Fritz H. Kayser. Manuel de poche de microbiologie médicale. In Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2008. p. 547.
23. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV Controllers: A Homogeneous Group of HIV-1—Infected Patients with Spontaneous Control of Viral Replication. *Clin Infect Dis.* 2005 Oct 1;41(7):1053–6.
24. Madec Y, Boufassa F, Rouzioux C, Delfraissy J-F, Meyer L, SEROCO Study Group. Undetectable viremia without antiretroviral therapy in patients with HIV seroconversion: an uncommon phenomenon? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 May 1;40(9):1350–4.
25. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA.* 1995 Aug 16;274(7):554–8.
26. Hubert J-B, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. *AIDS.* 2000 Jan;14(2):123–31.
27. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001 Nov 15;33(10):1747–55.
28. Macher AM. The pathology of AIDS. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 1988 Jun;103(3):246–54.
29. Gold JW. Clinical spectrum of infections in patients with HTLV-III-associated diseases. *Cancer Res.* 1985 Sep;45(9 Suppl):4652s–4s.
30. Anglaret X, Eholie SP. Severe bacterial infections: overlooked opportunistic diseases. *Lancet HIV.* 2017 Mar;4(3):e94–5.

31. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Sep 28;333(13):845–51.
32. Gilks CF, Ojoo SA, Ojoo JC, Brindle RJ, Paul J, Batchelor BI, et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV-1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet Lond Engl*. 1996 Mar 16;347(9003):718–23.
33. Longo DL, Steis RG, Lane HC, Lotze MT, Rosenberg SA, Preble O, et al. Malignancies in the AIDS patient: natural history, treatment strategies, and preliminary results. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;437:421–30.
34. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
35. Bor J, Herbst AJ, Newell M-L, Bärnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science*. 2013 Feb 22;339(6122):961–5.
36. Cooper DA. Life and death in the cART era. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):266–7.
37. Collaboration ATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. 2008;372(9635):293–9.
38. Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S. Clinical and basic advances in the antiretroviral therapy of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1989 Aug;87(2):191–200.
39. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O’Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998 Feb 11;279(6):450–4.
40. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):185–91.
41. Rachlis AR. Zidovudine (Retrovir) update. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 1990 Dec 1;143(11):1177–85.
42. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS Lond Engl*. 2012 Jun 19;26(10):1231–41.
43. Eholie SP, Vella S, Anglaret X. Commentary: Antiretroviral therapy initiation criteria in low resource settings--from “when to start” to “when not to start.” *AIDS Lond Engl*. 2014 Mar;28 Suppl 2:S101-104.
44. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jun 17;355(9221):2147–52.

45. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
46. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
47. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014 Jul;312(4):410–25.
48. Pillay D. HIV viral load: the myth of the undetectable? *Rev Med Virol*. 2002 Nov 1;12(6):391–6.
49. Ngo-Giang-Huong N, Huynh THK, Dagnra AY, Toni T, Maiga AI, Kania D, et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in West African and Southeast Asian countries. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Feb 1;74(2):462–7.
50. 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 Mar;18(3):346–55.
51. WHO. HIV drug resistance report 2019 [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-HIV-19.21>
52. Iyidogan P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. *Viruses*. 2014 Oct 24;6(10):4095–139.
53. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S96-116.
54. Chesney M. Adherence to HAART Regimens. *AIDS Patient Care STDs*. 2003 Apr 1;17(4):169–77.
55. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis*. 2008 May 15;197 Suppl 3:S272-278.
56. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
57. Facts and figures: HIV and AIDS [Internet]. UN Women. [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://www.unwomen.org/en/what-we-do/hiv-and-aids/facts-and-figures>
58. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d’Ivoire. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Mar 1;54(5):714–23.
59. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ, Osih R, Feldman C, Murdoch DM, et al. Causes of Death on Antiretroviral Therapy: A Post-Mortem Study from South Africa. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Oct 16 [cited 2021 Feb 22];7(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472995/>
60. Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Combe P, et al. *AIDS*. 2003 Mar;17(4):575–84.

61. MacPherson P, Moshabela M, Martinson N, Pronyk P. Mortality and loss to follow-up among HAART initiators in rural South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Jun 1;103(6):588–93.
62. Wilkes MS, Fortin AH, Felix JC, Godwin TA, Thompson WG. Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1988 Jul 9;2(8602):85–8.
63. Peters BS, Beck EJ, Coleman DG, Wadsworth MJ, McGuinness O, Harris JR, et al. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *BMJ.* 1991 Jan 26;302(6770):203–7.
64. Palella FJJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27–34.
65. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):121–30.
66. Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Feb;25(1):36–41.
67. de Olalla PG, Novoa AM, Clos R, Orcau A, Rodriguez-Sanz M, Cayla JA. Increase in the Non-HIV-Related Deaths Among Aids Cases in the HAART Era. *Curr HIV Res.* 2008 Jan 1;6(1):77–81.
68. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl.* 2014 May 15;28(8):1181–91.
69. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multicohort collaboration. *The Lancet.* 2014;384(9939):241–8.
70. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons: Analysis of the Pre-, Early, and Late HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) Eras. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Feb 1;41(2):194–200.
71. Madec Y, Leroy S, Rey-Cuille M-A, Huber F, Calmy A. Persistent difficulties in switching to second-line ART in sub-saharan Africa--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e82724.
72. Haas AD, Keiser O, Balestre E, Brown S, Bissagnene E, Chimbetete C, et al. Monitoring and switching of first-line antiretroviral therapy in adult treatment cohorts in sub-Saharan Africa: collaborative analysis. *Lancet HIV.* 2015 Jul;2(7):e271-278.
73. Msellati P, Juillet-Amari A, Prudhomme J, Akribi HA-D, Coulibaly-Traore D, Souville M, et al. Socio-economic and health characteristics of HIV-infected patients seeking care in relation to access to the Drug Access Initiative and to antiretroviral treatment in Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl.* 2003 Jul;17 Suppl 3:S63-68.
74. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2006 Jun 17;367(9527):1981–9.

75. Danel C, Moh R, Chaix M-L, Gabillard D, Gnokoro J, Diby C-J, et al. Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults. *J Infect Dis.* 2009 Jan 1;199(1):66–76.
76. Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, Gabillard D, Ello F, Messou E, et al. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2019 Nov;6(11):e750–9.
77. Blanc F-X, 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 Jun 18;382(25):2397–410.
78. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1972;34(2):187–202.
79. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: Time-to-event. Vol. 317. Wiley-Interscience; 1999.
80. Therneau TM, Grambsch PM. The cox model. In: Modeling survival data: extending the Cox model. Springer; 2000. p. 39–77.
81. Collett D. Modelling survival data in medical research. CRC press; 2015.
82. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457–81.
83. Desmonde S, Neilan AM, Musick B, Patten G, Chokephaibulkit K, Edmonds A, et al. Time-varying age- and CD4-stratified rates of mortality and WHO stage 3 and stage 4 events in children, adolescents and youth 0 to 24 years living with perinatally acquired HIV, before and after antiretroviral therapy initiation in the paediatric IeDEA Global Cohort Consortium. *J Int AIDS Soc.* 2020 Oct;23(10):e25617.
84. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Touré S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d’Ivoire. *Antivir Ther.* 2003 Oct;8(5):385–93.
85. Kabugo C, Bahendeka S, Mwebaze R, Malamba S, Katuntu D, Downing R, et al. Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda: evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Apr 15;38(5):578–83.
86. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS Lond Engl.* 2004 Apr 9;18(6):887–95.
87. van Oosterhout JJ, Bodasing N, Kumwenda JJ, Nyirenda C, Mallewa J, Cleary PR, et al. Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Trop Med Int Health TM IH.* 2005 May;10(5):464–70.
88. Bourgeois A, Laurent C, Mougnotou R, Nkoué N, Lactuock B, Ciaffi L, et al. Field assessment of generic antiretroviral drugs: a prospective cohort study in Cameroon. *Antivir Ther.* 2005;10(2):335–41.

89. Seyler C, Messou E, Gabillard D, Inwoley A, Alioum A, Anglaret X. Morbidity before and after HAART initiation in Sub-Saharan African HIV-infected adults: a recurrent event analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Nov;23(11):1338–47.
90. Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*. 1981;68(2):373–9.
91. Wei L-J, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc*. 1989;84(408):1065–73.
92. Amorim LDAF, Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):324–33.
93. Hougaard P, Hougaard P. Analysis of multivariate survival data. Vol. 564. Springer; 2000.
94. Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Stat*. 1982;1100–20.
95. Kelly PJ, Lim LL. Survival analysis for recurrent event data: an application to childhood infectious diseases. *Stat Med*. 2000 Jan 15;19(1):13–33.
96. Mocroft AJ, Lundgren JD, d'Armino Monforte A, Ledergerber B, Barton SE, Vella S, et al. Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event. The AIDS in Europe Study Group. *Int J Epidemiol*. 1997 Apr;26(2):400–7.
97. Tsiatis AA, Degrootola V, Wulfsohn MS. Modeling the Relationship of Survival to Longitudinal Data Measured with Error. Applications to Survival and CD4 Counts in Patients with AIDS. *J Am Stat Assoc*. 1995 Mar 1;90(429):27–37.
98. May MT, Sterne JAC, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Aug 5;368(9534):451–8.
99. Henriques J, Pujades-Rodriguez M, McGuire M, Szumilin E, Iwaz J, Etard J-F, et al. Comparison of methods to correct survival estimates and survival regression analysis on a large HIV African cohort. *PloS One*. 2012;7(2):e31706.
100. Twisk J, de Vente W. Attrition in longitudinal studies. How to deal with missing data. *J Clin Epidemiol*. 2002 Apr;55(4):329–37.
101. Lanoy E, Lewden C, Lièvre L, Tattevin P, Boileau J, Aouba A, et al. How does loss to follow-up influence cohort findings on HIV infection? A joint analysis of the French hospital database on HIV, Mortalité 2000 survey and death certificates. *HIV Med*. 2009 Apr;10(4):236–45.
102. Laird NM. Missing data in longitudinal studies. *Stat Med*. 1988 Jan;7(1–2):305–15.
103. Guo X, Carlin BP. Separate and Joint Modeling of Longitudinal and Event Time Data Using Standard Computer Packages. *Am Stat*. 2004 Feb 1;58(1):16–24.
104. Thiébaud R, Jacqmin-Gadda H, Babiker A, Commenges D, Collaboration C. Joint modelling of bivariate longitudinal data with informative dropout and left-censoring, with application to the evolution of CD4+ cell count and HIV RNA viral load in response to treatment of HIV infection. *Stat Med*. 2005;24(1):65–82.
105. Wu L, Liu W, Yi GY, Huang Y. Analysis of Longitudinal and Survival Data: Joint Modeling, Inference Methods, and Issues. *J Probab Stat*. 2011 Dec 7;2012:e640153.

106. Lewden C, Gabillard D, Minga A, Ekouévi DK, Avit D, Konate I, et al. CD4-specific mortality rates among HIV-infected adults with high CD4 counts and no antiretroviral treatment in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012 Feb 1;59(2):213–9.
107. Henderson R, Diggle P, Dobson A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostat Oxf Engl*. 2000 Dec;1(4):465–80.
108. Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, Capodanno D, Castagno D, D’Ascenzo F, et al. Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? *Contemp Clin Trials*. 2011 Sep 1;32(5):731–40.
109. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
110. McMurry TL, Hu Y, Blackstone EH, Kozower BD. Propensity scores: Methods, considerations, and applications in the *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jul 1;150(1):14–9.
111. Wang SV, He M, Jin Y, Wyss R, Shin H, Ma Y, et al. A review of the performance of different methods for propensity score matched subgroup analyses and a summary of their application in peer-reviewed research studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(12):1507–12.
112. Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(3):273–93.
113. Kim DH, Pieper CF, Ahmed A, Colón-Emeric CS. Use and interpretation of propensity scores in aging research: a guide for clinical researchers. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):2065–73.
114. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661–79.
115. World Health Organization. *Recommandations rapides : traitement antirétroviral de l’infection à VIH chez l’adulte et l’adolescent - novembre 2009* [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2010 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44380>
116. Affi R, Gabillard D, Dunyach-Remy C, Ntakpe J-B, Moh R, Badje A, et al. Association of Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and sCD14 With Mortality in HIV-1-Infected West African Adults With High CD4 Counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2021 Jan 1;86(1):138–45.
117. Attia A, Huët C, Anglaret X, Toure S, Ouassa T, Gourvellec G, et al. HIV-1–Related Morbidity in Adults, Abidjan, Côte d’Ivoire: A Nidus for Bacterial Diseases. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28(5):9.
118. Amberbir A, Banda V, Singano V, Matengeni A, Pfaff C, Ismail Z, et al. Effect of cardio-metabolic risk factors on all-cause mortality among HIV patients on antiretroviral therapy in Malawi: A prospective cohort study. *PloS One*. 2019;14(1):e0210629.
119. Anglaret X, Chêne G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d’Ivoire: a randomised trial. *Cotrimo-CI Study Group. Lancet Lond Engl*. 1999 May 1;353(9163):1463–8.

120. Assemie MA, Leshargie CT, Petrucka P. Outcomes and factors affecting mortality and successful tracing among patients lost to follow-up from antiretroviral therapy in Pawi Hospital, Northwest Ethiopia. *Trop Med Health*. 2019;47(1):1–6.
121. Benzekri NA, Sambou JF, Ndong S, Tamba IT, Faye D, Diallo MB, et al. Traditional healers, HIV outcomes, and mortality among people living with HIV in Senegal, West Africa. *AIDS Lond Engl*. 2019 Jul 15;33(9):1521–6.
122. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1080–9.
123. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations: *AIDS*. 2001 Jun;15(9):1143–8.
124. Braitstein P, Brinkhof MWG, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2006 Mar 11;367(9513):817–24.
125. Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, et al. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Côte d’Ivoire. *AIDS Lond Engl*. 2003 Jul;17 Suppl 3:S5-15.
126. Etard J-F, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, Guèye NFN, Guèye PM, Lanièce I, et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS Lond Engl*. 2006 May 12;20(8):1181–9.
127. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet Lond Engl*. 2006 Apr 22;367(9519):1335–42.
128. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, Mellon LR, Noel E, Johnson WD, et al. No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2001 Nov 1;28(3):305–7.
129. Gupta-Wright A, Fielding K, van Oosterhout JJ, Alufandika M, Grint DJ, Chimbayo E, et al. Virological failure, HIV-1 drug resistance, and early mortality in adults admitted to hospital in Malawi: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2020 Sep;7(9):e620–8.
130. Gupta-Wright A, Corbett EL, Wilson D, van Oosterhout JJ, Dheda K, Huerga H, et al. Risk score for predicting mortality including urine lipoarabinomannan detection in hospital inpatients with HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: Derivation and external validation cohort study. *PLoS Med*. 2019 Apr;16(4):e1002776.
131. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):233–45.
132. Haider BA, Spiegelman D, Hertzmark E, Sando D, Duggan C, Makubi A, et al. Anemia, Iron Deficiency, and Iron Supplementation in Relation to Mortality among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Jun;100(6):1512–20.

133. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *Aids*. 1997;11(7):875–82.
134. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD, et al. Reducing mortality with cotrimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2010 Jul 17;24(11):1709–16.
135. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, Sun X, Moses A, Riviere C, et al. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1198–209.
136. Jerene D, Endale A, Hailu Y, Lindtjørn B. Predictors of early death in a cohort of Ethiopian patients treated with HAART. *BMC Infect Dis*. 2006;6(1):1–7.
137. Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ, Sandvik L, Matee MI, Aglen HE, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2008 Apr 22;8:52.
138. Kouamé G-M, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, et al. Higher Mortality Despite Early Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus (HBV)-Coinfected Patients With High HBV Replication. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Jan 6;66(1):112–20.
139. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhaté N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Jan 1;38(1):14–7.
140. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker L-G, Wood R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS Lond Engl*. 2005 Dec 2;19(18):2141–8.
141. Lawn SD, Myer L, Bekker L-G, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS Lond Engl*. 2006 Aug 1;20(12):1605–12.
142. Lawn SD, Myer L, Harling G, Orrell C, Bekker L-G, Wood R. Determinants of mortality and nondeath losses from an antiretroviral treatment service in South Africa: implications for program evaluation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Sep 15;43(6):770–6.
143. Ledwaba L, Tavel JA, Khabo P, Maja P, Qin J, Sangweni P, et al. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a South African cohort with advanced HIV disease. *PloS One*. 2012;7(3):e24243.
144. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Trop Med Int Health TM IH*. 2007 Aug;12(8):929–35.
145. Marcy O, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L, et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Aug 1;59(3):435–45.
146. Maynard M, Lièvre L, Sow PS, Kony S, Gueye NF, Bassène E, et al. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2001 Feb 1;26(2):130–6.

147. Mermin J, Lule J, Ekwaru JP, Malamba S, Downing R, Ransom R, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV infection in rural Uganda. *The Lancet*. 2004 Oct;364(9443):1428–34.
148. Minga AK, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix M-L, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Jul 1;48(3):350–4.
149. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia: *AIDS*. 1998 Dec;12(18):2447–57.
150. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS Lond Engl*. 2007 Nov 30;21(18):2483–91.
151. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS Lond Engl*. 2007 Mar 30;21(6):713–9.
152. Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, Kasimba S, Malema S, Kanyongoloka H, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ*. 2004;82:354–63.
153. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, et al. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy Assessed by Pharmacy Claims Predicts Survival in HIV-Infected South African Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):78–84.
154. N'takpe JB, Gabillard D, Moh R, Gardiennet E, Emieme A, Badje A, et al. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts. *EBioMedicine*. 2020 Jun;56:102815.
155. Nunn AJ, Mwaba PB, Chintu C, Crook AM, Darbyshire JH, Ahmed Y, et al. Randomised, placebo-controlled trial to evaluate co-trimoxazole to reduce mortality and morbidity in HIV-infected post-natal women in Zambia (TOPAZ): Randomised, placebo-controlled trial to evaluate co-trimoxazole. *Trop Med Int Health*. 2011 Apr;16(4):518–26.
156. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A, et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008 Jul 10;337(jul10 1):a257–a257.
157. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *The Lancet*. 1993 Jul;342(8866):268–72.
158. Pasquet A, Messou E, Gabillard D, Minga A, Depoulosky A, Deuffic-Burban S, et al. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *PloS One*. 2010 Oct 15;5(10):e13414.
159. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, Lisse I, Fuchs D, Porter JDH, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults: *AIDS*. 2001 Jan;15(2):215–22.

160. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9944):682–90.
161. Ssebutinde P, Kyamwanga IT, Turyakira E, Asiimwe S, Bajunirwe F. Effect of age at initiation of antiretroviral therapy on treatment outcomes; A retrospective cohort study at a large HIV clinic in southwestern Uganda. *PloS One*. 2018;13(8):e0201898.
162. Stringer JSA, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA*. 2006 Aug 16;296(7):782–93.
163. 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 Lond Engl*. 2008 Apr 23;22(7):873–82.
164. Walker A, Ford D, Gilks C, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *The Lancet*. 2010 Apr;375(9722):1278–86.
165. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients’ response, survival, and drug resistance. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 6;360(9326):34–40.
166. Wester CW, Kim S, Bussmann H, Avalos A, Ndwapi N, Peter TF, et al. Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Nov 1;40(3):336–43.
167. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS Lond Engl*. 2006 Nov 28;20(18):2355–60.
168. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A Trial of Three Regimens to Prevent Tuberculosis in Ugandan Adults Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):801–8.
169. Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d’Ivoire: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999 May;353(9163):1469–75.
170. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 1998 Sep 5;317(7159):625–9.
171. Kouamé GM, Gabillard D, Moh R, Badje A, Ntakpé JB, Emième A, et al. Higher risk of mortality in HIV-HBV co-infected patients from sub-Saharan Africa is observed at lower CD4+ cell counts. *Antivir Ther*. 2021;13596535211039588.
172. Suthar AB, Granich R, Mermin J, Van Rie A. Effect of cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2012;90:128–38.
173. LABARERE DJ. Interprétation d’une enquête épidémiologique: type d’enquête, notion de biais, causalité (72).

174. Labarere DJ. *Epidémiologie étiologique*. :46.
175. Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Score de propension : intérêts, utilisation et limites. Un guide pratique pour le clinicien. *Rev Médecine Interne*. 2018 Oct;39(10):805–12.
176. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:121–45.
177. Imai K, King G, Stuart EA. 8. Misunderstandings Between Experimentalists and Observationalists About Causal Inference. In: *Field Experiments and Their Critics*. Yale University Press; 2014. p. 196–227.
178. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95 Suppl 1:S144-150.
179. Beaudrap PD. Contribution à l'étude des questions statistiques rencontrées dans l'analyse des données de cohorte de personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans un contexte de ressources limitées [Internet] [These de doctorat]. Lyon 1; 2009 [cited 2021 Oct 13]. Available from: <http://www.theses.fr/2009LYO10296>
180. Shih W. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002 Jan 8;3(1):4.
181. Schafer JL. *Analysis of Incomplete Multivariate Data*. CRC Press; 1997. 478 p.
182. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. New York: Wiley; 1987. (Wiley series in probability and mathematical statistics. Applied probability and statistics).
183. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med*. 1999 Mar 30;18(6):681–94.
184. Little R, Rubin D. *Statistical analysis with missing data*. 2nd edition. Hoboken (N.J.): Wiley-Interscience; 2002.
185. Abo Y, Zannou Djimon M, Messou E, Balestre E, Kouakou M, Akakpo J, et al. Severe morbidity after antiretroviral (ART) initiation: active surveillance in HIV care programs, the IeDEA West Africa collaboration. *BMC Infect Dis*. 2015 Apr 9;15:176.
186. Anglaret X, Toure S, Gourvellec G, Tchehy A, Zio L, Zaho M, et al. Impact of Vital Status Investigation Procedures on Estimates of Survival in Cohorts of HIV-Infected Patients From Sub-Saharan Africa: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Mar;35(3):320–3.
187. Brinkhof MWG, Dabis F, Myer L, Bangsberg DR, Boulle A, Nash D, et al. Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower-income countries. *Bull World Health Organ*. 2008 Jul;86(7):559–67.
188. Krebs DW, Chi BH, Mulenga Y, Morris M, Cantrell RA, Mulenga L, et al. Community-based follow-up for late patients enrolled in a district-wide programme for antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *AIDS Care*. 2008 Mar;20(3):311–7.
189. Diggle P, Diggle PJ, Heagerty P, Liang K-Y, Zeger S. *Analysis of longitudinal data*. Oxford university press; 2002.
190. Little RJA. Modeling the Drop-Out Mechanism in Repeated-Measures Studies. *J Am Stat Assoc*. 1995 Sep 1;90(431):1112–21.

191. Demirtas H, Hedeker D. An imputation strategy for incomplete longitudinal ordinal data. *Stat Med*. 2008 Sep 10;27(20):4086–93.
192. Crawford SB, Hanfelt JJ. Testing for the presence of multiple sources of informative dropout in longitudinal data. *Stat Med*. 2008 Sep 20;27(21):4175–89.
193. Lewden C, Gabillard D, Minga A, Ekouévi DK, Avit D, Konate I, et al. CD4-specific mortality rates among HIV-infected adults with high CD4 counts and no antiretroviral treatment in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012 Feb 1;59(2):213–9.
194. Thiébaud R, Jacqmin-Gadda H, Babiker A, Commenges D, CASCADE Collaboration. Joint modelling of bivariate longitudinal data with informative dropout and left-censoring, with application to the evolution of CD4+ cell count and HIV RNA viral load in response to treatment of HIV infection. *Stat Med*. 2005 Jan 15;24(1):65–82.
195. Cook RJ, Lawless J. *The statistical analysis of recurrent events*. Springer Science & Business Media; 2007.
196. Vaupel JW, Yashin AI. Heterogeneity's ruses: some surprising effects of selection on population dynamics. *Am Stat*. 1985 Aug;39(3):176–85.
197. Duvignac J, Anglaret X, Kpozehouen A, Inwoley A, Seyler C, Toure S, et al. CD4+ T-lymphocytes natural decrease in HAART-naïve HIV-infected adults in Abidjan. *HIV Clin Trials*. 2008 Feb;9(1):26–35.
198. Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med*. 2018 Apr;6(7):121.
199. Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, Kolamunnage-Dona R. Joint modelling of time-to-event and multivariate longitudinal outcomes: recent developments and issues. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Sep 7;16(1):117.
200. Walker AS, Babiker AG, Darbyshire JH. Analysis of Multivariate Failure-time Data from HIV Clinical Trials. *Control Clin Trials*. 2000 Apr 1;21(2):75–93.
201. Garcia-Jardon M, Bhat VG, Blanco-Blanco E, Stepien A. Postmortem findings in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in rural South Africa. *Trop Doct*. 2010 Apr;40(2):81–4.
202. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi J-M, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS Lond Engl*. 1993;7(12):1569–79.
203. Corbett EL, Churchyard GJ, Charalambos S, Samb B, Moloji V, Clayton TC, et al. Morbidity and Mortality in South African Gold Miners: Impact of Untreated Disease Due to Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2002 May;34(9):1251–8.
204. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy Study of HIV-1–Positive and HIV-1–Negative Adult Medical Patients in Nairobi, Kenya. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(1):7.
205. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WF, Omar T, King P, Mbengo T, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS*. 2007 Oct 1;21(15):2043–50.
206. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Van Marck E, et al. An Autopsy Study Describing Causes of Death and Comparing Clinico-Pathological

- Findings among Hospitalized Patients in Kampala, Uganda. Sullivan D, editor. PLoS ONE. 2012 Mar 14;7(3):e33685.
207. Walker AS, Prendergast AJ, Mugenyi P, Munderi P, Hakim J, Kekitiinwa A, et al. Mortality in the Year Following Antiretroviral Therapy Initiation in HIV-Infected Adults and Children in Uganda and Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec 15;55(12):1707–18.
 208. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Hone NM, Tappero JW, Nyirenda ST, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2002 Jan;6(1):55–63.
 209. Heestermans T, Browne JL, Aitken SC, Vervoort SC, Klipstein-Grobusch K. Determinants of adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2016;1(4):e000125.
 210. Danel C, Gabillard D, Inwoley A, Chaix ML, Toni TD, Moh R, et al. Medium-term probability of success of antiretroviral treatment after early warning signs of treatment failure in West African adults. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Aug;25(8):783–93.
 211. Bajunirwe F, Arts EJ, Tisch DJ, King CH, Debanne SM, Sethi AK. Adherence and treatment response among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in a rural government hospital in Southwestern Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. 2009 Apr;8(2):139–47.
 212. Messou E, Chaix M-L, Gabillard D, Minga A, Losina E, Yapo V, et al. Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d’Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2011 Apr;56(4):356–64.
 213. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D, et al. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis*. 2017 May 1;215(9):1362–5.
 214. Seyler C, Adjé-Touré C, Messou E, Dakoury-Dogbo N, Rouet F, Gabillard D, et al. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa. *AIDS Lond Engl*. 2007 May 31;21(9):1157–64.
 215. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS Lond Engl*. 2015 Sep 10;29(14):1871–82.
 216. Palumbo PJ, Fogel JM, Hudelson SE, Wilson EA, Hart S, Hovind L, et al. HIV Drug Resistance in Adults Receiving Early vs. Delayed Antiretroviral Therapy: HPTN 052. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2018 15;77(5):484–91.
 217. Messou E, Chaix M-L, Gabillard D, Yapo V, Toni T, Minga A, et al. Increasing rate of TAMs and etravirine resistance in HIV-1-infected adults between 12 and 24 months of treatment: the VOLTART cohort study in Côte d’Ivoire, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Oct 1;64(2):211–9.
 218. Gabillard D, N’Takpé J-B, Chaix M-L, Kouame GM, Moh R, Toni T, et al. Virological failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep 15;76(10):2666–74.

219. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999 May 7;13(7):797–804.
220. Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholié S, et al. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):435–42.
221. Alidjinou EK, Bocket L, Hober D. Quantification of viral DNA during HIV-1 infection: A review of relevant clinical uses and laboratory methods. *Pathol Biol*. 2015 Feb 1;63(1):53–9.
222. Rouzioux C, Avettand-Fenoël V. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence. *Retrovirology*. 2018 Apr 3;15(1):30.
223. Williams JP, Hurst J, Stöhr W, Robinson N, Brown H, Fisher M, et al. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. *eLife*. 2014 Sep 12;3:e03821.
224. Masquelier B, Taieb A, Reigadas S, Marchou B, Cheneau C, Spire B, et al. Cellular HIV-1 DNA quantification and short-term and long-term response to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jul;66(7):1582–9.
225. Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, Scaggiante R, Ferretto R, Manfrin V, et al. Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):258–63.
226. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Goujard C, Katzenstein TL, Minga AK, et al. Impact of HIV type 1 DNA levels on spontaneous disease progression: a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Apr;28(4):366–73.
227. Rouzioux C, Hubert J-B, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005 Jul 1;192(1):46–55.
228. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(4):859–80.
229. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M-L, Deveau C, et al. CD4 Cell Count and HIV DNA Level Are Independent Predictors of Disease Progression after Primary HIV Type 1 Infection in Untreated Patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):709–15.
230. Baker JV, Sharma S, Grund B, Rupert A, Metcalf JA, Schechter M, et al. Systemic Inflammation, Coagulation, and Clinical Risk in the START Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx262.
231. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Nov;55(3):316–22.
232. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008 Oct 21;5(10):e203.

233. 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 Infect Dis*. 2011 Mar 15;203(6):780–90.
234. So-Armah KA, Tate JP, Chang C-CH, Butt AA, Gerschenson M, Gibert CL, et al. Do Biomarkers of Inflammation, Monocyte Activation, and Altered Coagulation Explain Excess Mortality Between HIV Infected and Uninfected People? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2016 Jun 1;72(2):206–13.
235. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009 Dec 1;207(2):524–9.
236. Boulware DR, Hullsiek KH, Puroon CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011 Jun 1;203(11):1637–46.
237. Wada NI, Bream JH, Martínez-Maza O, Macatangay B, Galvin SR, Margolick JB, et al. Inflammatory Biomarkers and Mortality Risk Among HIV-Suppressed Men: A Multisite Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Oct 1;63(7):984–90.
238. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1228–38.
239. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1248–59.
240. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int*. 2015;2015:217047.
241. Messou E, Kouakou M, Gabillard D, Gouessé P, Koné M, Tchehy A, et al. Medication possession ratio: predicting and decreasing loss to follow-up in antiretroviral treatment programs in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2011 Jul 1;57 Suppl 1:S34-39.
242. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD, Rosen S. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health TM IH*. 2010 Jun;15 Suppl 1:70–5.
243. Zachariah R, Teck R, Buhendwa L, Fitzerland M, Labana S, Chinji C, et al. Community support is associated with better antiretroviral treatment outcomes in a resource-limited rural district in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Jan;101(1):79–84.
244. Iwuji C, McGrath N, Calmy A, Dabis F, Pillay D, Newell M-L, et al. Universal test and treat is not associated with sub-optimal antiretroviral therapy adherence in rural South Africa: the ANRS 12249 TasP trial. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(6):e25112.
245. Chaisson RE, Golub JE. Preventing tuberculosis in people with HIV-no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1048–9.
246. Anglaret X, Eholie S. Prophylaxis with co-trimoxazole for HIV infected adults in Africa. *BMJ*. 2008 Jul 9;337:a304.

247. Abdool Karim SS. Overcoming Impediments to Global Implementation of Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):875–6.
248. Toni T d'Aquin, Masquelier B, Bonard D, Faure M, Huët C, Caumont A, et al. Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Côte d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study. *AIDS*. 2002 Feb;16(3):488–91.
249. Shen M, Xiao Y, Rong L, Meyers LA, Bellan SE. Early antiretroviral therapy and potent second-line drugs could decrease HIV incidence of drug resistance. *Proc Biol Sci*. 2017 Jun 28;284(1857).
250. Aghokeng AF, Monleau M, Eymard-Duvernay S, Dagnra A, Kania D, Ngo-Giang-Huong N, et al. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-saharan Africa and southeast Asia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jan;58(1):99–109.
251. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Jul 15;41(2):217–24.
252. Beaulière A, Touré S, Alexandre P-K, Koné K, Pouhé A, Kouadio B, et al. The financial burden of morbidity in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *PloS One*. 2010 Jun 18;5(6):e11213.
253. Nombela N, Kouadio B, Toure S, Seyler C, Flori Y-A, Anglaret X. Nonantiretroviral drug consumption by CD4 cell count in HIV-infected adults: a 5-year cohort study in Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006 Feb 1;41(2):225–31.
254. Benzekri NA, Sambou JF, Ndong S, Tamba IT, Faye D, Diallo MB, et al. Prevalence, predictors, and management of advanced HIV disease among individuals initiating ART in Senegal, West Africa. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 15;19(1):261.
255. Audet CM, Ngobeni S, Wagner RG. Traditional healer treatment of HIV persists in the era of ART: a mixed methods study from rural South Africa. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Aug 30;17(1):434.

