

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE : Sociétés, Politique et Santé publique

SPÉCIALITÉ : Santé Publique OPTION : Epidémiologie

Par Kiswend-Sida Thierry Bertrand TIENDREBEOGO

**Défis de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest à l'ère
du traitement pour tou·te·s :**

**Analyses épidémiologiques du continuum de soins et des
événements de santé, avec une perspective de genre**

Sous la direction de Renaud BECQUET, DR à l'Inserm

Au sein de l'équipe Global Health in the Global South (GHIGS)
Inserm (UMR 1219) - IRD (EMR 271) - Université de Bordeaux (Département Santé Publique)
Bordeaux Population Health Research Center (BPH)

Soutenue publiquement, le 21 décembre 2023 à Bordeaux

Membres du jury :

Mme Patrizia CARRIERI	IR Inserm Aix Marseille Université, France	Rapporteuse
M. Nicolas NAGOT	PU-PH, Université de Montpellier, France	Rapporteur
M. Armel PODA	PU-PH Université NAZI BONI, Burkina Faso	Examinateur
M. Xavier ANGLARET	DRE Inserm Université de Bordeaux, France	Président
M. Antoine JAQUET	Chercheur Université de Bordeaux, France	Invité
M. Renaud BECQUET	DR Inserm Université de Bordeaux, France	Directeur de thèse

Titre : Défis de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest à l'ère du traitement pour tou-te-s : Analyses épidémiologiques du continuum de soins et des évènements de santé, avec une perspective de genre

Résumé

Alors que près de 25 millions de personnes vivent avec le VIH en Afrique subsaharienne, dont 5 millions en Afrique de l'ouest et du centre, la couverture et la performance des programmes de prise en charge du VIH accusent encore un retard certain en Afrique de l'ouest. Pourtant, l'atteinte des objectifs ambitieux fixés par l'ONUSIDA pour 2030 passe nécessairement par l'engagement soutenu des patients dans le système de soins et le succès du traitement. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était d'analyser certains défis actuels de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest, sous l'angle du continuum de soins, des résultats en matière de santé, et d'une approche tenant compte du genre.

Trois axes principaux ont été investigués à partir de deux plateformes de données : la cohorte observationnelle leDEA Afrique de l'Ouest et l'essai clinique TEMPRANO mené en Côte d'Ivoire. Le premier axe a évalué sur une période de 10 ans l'attrition des programmes de soins VIH ainsi que l'évolution de la réponse immunologique sous traitement antirétroviral en fonction du sexe. Les résultats mettent en évidence une très forte attrition avec un risque accru d'attrition chez les hommes. Parallèlement, une meilleure réponse immunologique a été obtenue chez les femmes. Le deuxième axe a porté sur le passage vers les régimes thérapeutiques récents à base de dolutégravir (DTG) et leur impact métabolique. Les analyses révèlent une adoption progressive mais hétérogène de ces schémas selon les centres de soins, avec un écart qui se réduit progressivement entre les hommes et les femmes suivant des disparités initiales d'accès au DTG en faveur des hommes. Elles montrent également une prise de poids substantielle dans l'année suivant l'introduction du DTG, surtout chez les patients auparavant traités par éfavirenz ou inhibiteurs de protéase. Enfin, le troisième axe a étudié l'effet du moment d'initiation d'une stratégie de traitement précoce sur la survenue d'issues défavorables de grossesses. Aucune différence significative de risque n'a été mise en évidence, confortant les recommandations d'un traitement antirétroviral immédiat pour toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes en âge de procréer.

Au final, ces travaux mettent en lumière certains défis-clés persistants pour la rétention dans les soins, la transition vers les nouvelles thérapeutiques antirétrovirales, et la santé reproductive des femmes vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest. Ils ouvrent des perspectives importantes pour poursuivre l'investigation de ces problématiques essentielles à la gestion de l'infection à VIH dans la région, et in fine améliorer la prise en charge globale des patients vivant avec le VIH.

Mots clés : VIH, Traitement antirétroviral, Dolutégravir, Issues de grossesses, Attrition, Afrique de l'Ouest

Equipe Global Health in the Global South (GHiGS)

Inserm (UMR 1219) - IRD (EMR 271) - Université de Bordeaux (Département Santé Publique)

Bordeaux Population Health Research Center (BPH)

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex

Title : Challenges of HIV care in West Africa in the treat all era : epidemiological analysis of the cascade of care and health outcomes, with a gender perspective

Summary

With nearly 25 million people living with HIV in sub-Saharan Africa, including 5 million in West and Central Africa, the coverage and performance of HIV care programs are still lagging behind in West Africa. And yet, achieving the ambitious targets set by UNAIDS for 2030 depends on the sustained involvement of patients in the care system and the success of treatment. In this context, the aim of this thesis was to analyze some of the current challenges of HIV care in West Africa, from the perspective of the continuum of care, health outcomes, and a gender-sensitive approach.

Three main axes were investigated using two data platforms: the leDEA West Africa observational cohort and the TEMPRANO clinical trial in Côte d'Ivoire. The first axis assessed attrition from HIV care programs over a 10-year period, as well as changes in immunological response to antiretroviral treatment as a function of gender. The results show a very high attrition rate, with an increased risk of attrition among men. At the same time, a better immunological response was obtained in women. The second axis focused on the switch to recent dolutegravir (DTG)-based therapeutic regimens and their metabolic impact. Analyses reveal a progressive but heterogeneous adoption of these regimens across care centers, with a progressively narrowing gap between men and women following initial disparities in access to DTG in favor of men. They also show substantial weight gain in the year following the introduction of DTG, especially in patients previously treated with efavirenz or protease inhibitors. Finally, the third axis studied the effect of the timing of initiation of an early treatment strategy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes. No significant difference in risk was found, supporting the recommendation of immediate antiretroviral treatment for all people living with HIV, including women of childbearing age.

Ultimately, this work highlights some key persistent challenges for retention in care, transition to new antiretroviral therapies, and the reproductive health of women living with HIV in West Africa. They open up important prospects for further investigation of these key issues in the management of HIV infection in the region, and ultimately for improving the overall care of patients living with HIV.

Keywords: HIV, Antiretroviral therapy, Dolutegravir, Pregnancy outcomes, Attrition, West Africa

Dédicaces

A mon Défunt père,

Pour les l'amour, le sens du travail et les valeurs de la vie qu'il nous a laissé en héritage.

A ma mère Georgette,

Pour son amour, son soutien indéfectible, pour les efforts et les sacrifices financiers qu'elle a consenti pour me permettent de réaliser mes objectifs. Ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices et de tout ton investissement depuis de longues années dans l'éducation de tes enfants.

A mon épouse Aminata pour son amour et sa patience ainsi qu'à **ma fille Sarah Emma** née pendant cette thèse. Recevez ce travail en signe de mon profond amour. (Je avis avoir plus de temps à vous consacrer).

A ma sœur **Fabienne** et à mes frères et **Wend-Yam et Louis**. Que dire ? sinon un pour tous et tous pour un. « On est ensemble ».

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, nièces et neveux, et ma belle famille

Merci pour votre soutien multiforme et toute votre affection.

A ma famille burkinabè de Bordeaux (les Bayala, Bikienga, Kabore, Konaté ...) et à ceux d'ailleurs (Billa, Nikiema, Toé, Tindano, Somda),

Merci pour votre solidarité et vos encouragements.

Remerciements

Au Docteur **Renaud BECQUET** mon directeur de thèse, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir offert l'opportunité de concrétiser ce projet que je porte depuis mon pays natal, le Burkina Faso. Je te remercie également pour la confiance que tu as su maintenir malgré les multiples embûches rencontrées tout au long de ce parcours.

Au Docteur **Xavier ANGLARÊT**, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Votre accord immédiat et sans hésitation à ma sollicitation pour intervenir lors d'un séminaire interdisciplinaire, que j'ai coorganisé dans le cadre du réseau doctoral de l'EHESP, témoigne de votre engagement dévoué aussi bien dans le domaine de la recherche que pour la cause climatique. Je vous adresse ici l'expression de mon profond respect.

A Madame **Patrizia CARRIERI** et au professeur **Nicolas NAGOT**, je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse en tant que rapporteurs. Votre expertise dans la recherche sur l'infection par le VIH, aussi bien dans les pays développés que dans les pays à ressources limitées, ainsi que vos critiques constructives, constitueront une contribution précieuse à l'enrichissement de ce travail de thèse. J'espère ardemment que cela marque le début d'une collaboration fructueuse. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

Au Professeur **Armel PODA**, merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail et merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'examiner cette thèse. Votre expertise dans la recherche et dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso, ainsi que vos critiques constructives, seront indéniablement bénéfiques pour l'amélioration de ce travail. Tout en nourrissant l'espoir d'une future collaboration à la fois belle et fructueuse, je vous adresse, Professeur, l'assurance de ma profonde gratitude.

Au Docteur **Antoine JAQUET**, investigateur principal du projet leDEA Afrique de l'ouest, je tiens à t'exprimer ma sincère gratitude pour l'opportunité que tu m'as donnée de rejoindre cette précieuse collaboration. Je te remercie pour tes conseils avisés et pour m'avoir permis de mener à bien cette thèse, laquelle, je l'espère, apportera également sa contribution à la collaboration leDEA.

SOMMAIRE

Résumé.....	2
Summary	3
Dédicaces	4
Remerciements.....	5
Liste des tableaux et figures.....	10
Sigles et abréviations	11
Production scientifique	13
I. Introduction.....	15
II. Généralités sur l'épidémie à VIH.....	18
II.1 Historique	18
II.1.1 L'origine du virus et la reconnaissance de l'épidémie.....	18
II.1.2 La recherche sur les traitements.....	18
II.1.3 La réponse internationale	18
II.2 Epidémiologie du VIH /Situation épidémiologique globale du VIH/SIDA.....	19
II.2.1 Vue d'ensemble mondiale.....	19
II.2.2 Focus sur l'Afrique subsaharienne et l'Afrique de l'ouest et du centre.....	23
II.3 Le Virus : structure et réplication virale.....	25
II.4 La maladie	26
II.4.1 Physiopathologie.....	26
II.4.2 Histoire naturelle.....	27
II.4.3 Dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez l'adulte	28
II.4.4 Clinique.....	28
II.5 Traitement antirétroviral et PEC des personnes vivant avec le VIH.....	32
II.5.1 Historique des molécules antirétrovirales	32
II.5.2 Évolution des recommandations de prise en charge de l'infection par le VIH.....	33
II.5.3 Recommandations actuelles / Schémas thérapeutiques de première et seconde ligne	33
II.5.4 Le traitement de demain.....	35
II.6 Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral	37
II.7 Spécificité de la prise en charge de l'infection par la VIH en Afrique sub-Saharienne....	37
III. Justification et objectifs de la thèse.....	39
III.1 Justification.....	39
III.2 Objectifs du travail de thèse	41
III.2.1 Objectif général.....	41
III.2.2 Objectifs spécifiques	41
IV. Méthodes.....	42

IV.1	Cadre de réalisation de la thèse :	42
IV.1.1	Structure de recherche impliquées :	42
IV.1.2	Activités pendant le parcours doctoral	43
IV.2	Plateformes de données	44
IV.2.1	Le Réseau Adulte IeDEA d’Afrique de l’Ouest	44
IV.2.2	L’essai clinique randomisé TEMPRANO.....	46
IV.3	Approches analytiques.....	49
V.	Résultats.....	51
V.1	Attrition et réponse à la thérapie antirétrovirale à long terme en Afrique de l’ouest.....	52
V.1.1	Contexte	53
V.1.2	Résumé de l’article.....	54
V.1.3	Article 1 : Attrition et réponse au traitement antirétroviral sur un suivi de dix ans chez les adultes initiant une trithérapie antirétrovirale.....	56
V.2	Transition vers les régimes thérapeutique à base de DTG et impact sur la variation du poids corporel dans les programmes de soins VIH en Afrique de l’Ouest.....	63
V.2.1	Introduction	64
V.2.2	Transition vers les régimes thérapeutiques à base de DTG	65
V.2.3	Association entre les régimes thérapeutiques à base de DTG et l’évolution pondérale	77
V.3	Impact du traitement antirétroviral et de la Chimio prophylaxie à l’Isoniazide sur les issues de grossesse.....	102
V.3.1	Introduction.....	103
V.3.2	Timing d’initiation du traitement antirétroviral et issue de grossesses dans l’essai TEMPRANO.....	105
V.3.3	Exposition à l’IPT pendant la grossesse et issue de grossesses dans l’essai TEMPRANO.....	125
VI.	Discussion Générale.....	130
VI.1	Synthèse et interprétation des principaux résultats.....	130
VI.1.1	Attrition et réponse immunologique à long terme sous traitement antirétroviral ...	130
VI.1.2	Accès aux régimes à base de DTG et prise de poids associée	131
VI.1.3	Issues de grossesses sous traitement antirétroviral	133
VI.2	Considérations méthodologiques.....	133
VI.2.1	Qualité des données	133
VI.2.2	Sélection des populations d’étude et taille d’échantillon.....	135
VI.2.3	Forces et faiblesses de nos travaux	136
VI.3	Implications sur le champ de la santé publique et perspectives sur les bases des résultats de la thèse.....	138
VI.3.1	Rétention dans les programmes de soins VIH et adhérence au traitement antirétroviral	138

VI.3.2	Transition vers de nouveaux régimes thérapeutiques	138
VI.3.3	Complications cardio-métaboliques en lien avec les nouveaux régimes de traitement antirétroviraux	139
VI.3.4	Issues de grossesses et exposition aux ARV et à l’IPT.....	139
VI.4	Perspectives de recherche	140
VII.	Conclusion générale.....	141
REFERENCES.....		143

Liste des tableaux et figures

Figures

Figure 1. Répartition des personnes vivant avec le VIH par région de l’OMS.	20
Figure 2. Estimation du nombre d’adultes et d’enfants vivant avec le VIH en 2022.. . . .	20
Figure 3. Estimation du nombre d’adultes et d’enfants nouvellement infectés par le VIH en 2022.	21
Figure 4. Estimation de la mortalité adulte et infantile due au SIDA en 2022.	21
Figure 5. Evolution annuel du nombre Global de nouvelles infections par le VIH, 1990-2022. ...	22
Figure 6. Evolution annuel du nombre Global de décès lié au VIH/SIDA, 1990-2022.	23
Figure 7. Nombre annuel de nouvelles infections par le VIH et de décès liés au sida, Afrique occidentale et centrale, 2000-2022.....	24
Figure 8. Aperçu schématique du cycle de réplication du VIH-1.....	26
Figure 9. Représentation classique de l’histoire naturelle de l’infection par le VIH-1.....	28
Figure 10. Répartition géographique des programmes de soins VIH Adultes membres du réseau leDEA Afrique de l’Ouest.	46

Tableaux

Tableau 1. Anomalies au cours de la primo infection VIH-1 symptomatique	29
Tableau 2. Classification en stades cliniques de l’infection par le VIH, CDC 1993.....	31
Tableau 3. Récapitulatif du moment de l’initiation au TARV chez les personnes vivant avec le VIH	34
Tableau 4. Régimes préférés et alternatifs de traitement antirétroviral de première intention.....	35
Tableau 5. Régimes préférés et alternatifs de traitement antirétroviral de seconde intention	35

Sigles et abréviations

3TC : Lamivudine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

BDD : Base de données

BPH : Bordeaux Population Health

CD4 : Taux de lymphocytes T-CD4

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMV : Cytomégalovirus

DTG : Dolutégravir

EFV : Efavirenz

ETME : Elimination de la Transmission Mere-Enfant

FDA : Food and Drug Administration

IC : Intervalle de Confiance

IDLIC : Infectious Diseases in Lower Income Countries

IeDEA : International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS

IeDEA-WA : International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS Afrique de l'Ouest

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INNTIs : Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTIs : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de Protéase

ISPED : Institut de Sante Publique, d'Epidémiologie et de Développement

NIH : National Institutes of Health

ODD : Objectifs de Développement Durable

OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement

OMS : Organisation Mondiale de la Sante

ONU : Organisation des Nations Unis

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

PAC-CI : Programme ANRS Coopération Cote d'Ivoire / centre de recherche avec statut d'organisation non gouvernementale

PEPFAR : President's Emergency Plan for AIDS Relief

PTME : Prevention de la Transmission Mere-Enfant

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

RRa : Risque Relatif ajuste

SIDA : Syndrome d'Immunodeficiency Acquis

START : Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (essai clinique randomisé)

TARV : Traitement antiretroviral

TARHA : Traitements antirétroviraux hautement actifs

TDF : Tenofovir

TEMPRANO : Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (ANRS 12136 TEMPRANO)

UMR : Unité Mixte de Recherche

UNAIDS : The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VIH : Virus de l'Immunodeficiency Humaine

Production scientifique

Articles publiés ou soumis dans des revues internationales à comité de lecture

1. **Tiendrebeogo T**, Messou E, Arikawa S, Ekouevi DK, Tanon A, Kwaghe V, et al. Ten-year attrition and antiretroviral therapy response among HIV-positive adults: a sex-based cohort analysis from eight West African countries. **J Int AIDS Soc.** 2021;24(5):e25723.
2. **Tiendrebeogo T**, Anglaret X, Becquet R. HIV, Pregnancy, and Isoniazid Preventive Therapy. **N Engl J Med.** 2020;382(12):1184.
3. **Tiendrebeogo T**, Malateste K, Poda A, Minga A, Lahiri CD, Ezechi O, et al. Impact of switching to a dolutegravir-based regimen on body weight changes : Insights from West African adult HIV cohorts. **Under Review chez J Int AIDS Soc**
4. **Tiendrebeogo T**, Malateste K, Poda A, Minga A, Messou E, Chenal H, et al. Sex-Based Disparities in the Transition to Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in West African HIV Cohorts. **Soumis en novembre 2023**
5. **Tiendrebeogo T**, Badje Anani, Arikawa S, Danel C, Gabillard D, Eholie S, et al. Timing of initiation of ART is not associated with adverse pregnancy/birth outcomes : findings from the ANRS 12136 TEMPRANO trial in Côte d'Ivoire. **Soumis en octobre 2023**

Présentations orales et affichées dans des conférences internationales

1. **Tiendrebeogo T**, Messou E, Arikawa S, Tanon A, Kwaghue V, Zannou M et al. 6-Year Retention and Immunological Response to ART by Gender: leDEA West Africa. Conference on Rotaviruses and Opportunistic Infections (**CROI**), Boston, Massachusetts, USA, 2016. **[Oral themed Discussion - Abstract n° 1015]**
2. **Tiendrebeogo T**, Badje A, Arikawa S, Newell M, Danel C, Gabillard D, et al. **Timing of initiation of ART before or after conception is not associated with adverse pregnancy outcomes: findings from the ANRS 12136 TEMPRANO trial in Côte d'Ivoire.** 22nd International AIDS Conference (**AIDS**), Amsterdam, Netherlands, 2018. **[Poster - Abstract n° WEP115]**
3. **Tiendrebeogo T**, Malateste K, Poda A, Minga A, Lahiri CD, Ezechi O, et al. Weight gain following the switch to dolutegravir among adult HIV cohorts in West Africa. The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (**CROI**) 2023. **[Poster - Abstract n° 0705]**
4. **Tiendrebeogo T**, Malateste K, Poda A, Minga A, Messou E, Henri C, et al. Predictors of transitioning to a first-line dolutegravir regimen in West Africa. The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (**CROI**) 2023. **[Poster - Abstract n° 1061]**

Autres travaux publiés dans des revues internationales à comité de lecture

1. **Tiendrebeogo T**, Plazy M, Darak S, Miric M, Perez-Then E, Butsashvili M, et al. Couples HIV counselling and couple relationships in India, Georgia and the Dominican Republic. **BMC Public Health**. 2017;17(1):901.
2. Ahoua L, **Tiendrebeogo T**, Arikawa S, Lahuerta M, Aly D, Journot V, et al. PMTCT care cascade and factors associated with attrition in the first four years after Option B+ implementation in Mozambique. **Trop Med Int Health**. 2020;25(2):222-35.
3. Ahoua L, Arikawa S, **Tiendrebeogo T**, Lahuerta M, Aly D, Becquet R, et al. Measuring retention in care for HIV-positive pregnant women in Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV (PMTCT) option B+ programs: the Mozambique experience. **BMC Public Health**. 2020;20(1):322.
4. Rolland M, McGrath N, **Tiendrebeogo T**, Larmarange J, Pillay D, Dabis F, et al. No effect of test and treat on sexual behaviours at population level in rural South Africa. **Aids**. 2019;33(4):709-22.
5. Engelbert Bain L, Amoakoh-Coleman M, **Tiendrebeogo T**, Zweekhorst MBM, de Cock Buning T, Becquet R. Attitudes towards abortion and decision-making capacity of pregnant adolescents: perspectives of medicine, midwifery and law students in Accra, Ghana. **Eur J Contracept Reprod Health Care**. 2020;25(2):151-8.
6. Arikawa S, Dumazert P, Messou E, Burgos-Soto J, **Tiendrebeogo T**, Zahui A, et al. Childbearing desire and reproductive behaviors among women living with HIV: A cross-sectional study in Abidjan, Côte d'Ivoire. **PLoS One**. 2020;15(10):e0239859.
7. Marti M, Zürcher K, Enane LA, Diero L, Marcy O, **Tiendrebeogo T**, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on TB services at ART programmes in low- and middle-income countries: a multi-cohort survey. **J Int AIDS Soc**. 2022;25(10):e26018.
8. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsondé D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. **J Int AIDS Soc**. 2022;25(7):e25961.

I. Introduction

La pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) reste un problème majeur de santé publique dans le monde quatre décennie après la découverte des premiers cas de la maladie [1, 2]. En 2022, on estime à 39 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde, dont 25,6 millions en Afrique subsaharienne, région la plus durement frappée par cette épidémie [3]. Le continent africain supporte à lui seul plus de deux tiers du fardeau mondial de l'épidémie du VIH. En Afrique Centrale et de l'Ouest, environ 4,8 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2022 [3]. Certains pays comme le Nigeria (1,9 million) et la Côte d'Ivoire (410 000) font partie des plus sévèrement touchés [4].

Malgré les progrès réalisés dans l'accès aux antirétroviraux au cours des vingt dernières années avec 29,8 millions de personnes sous traitement antirétroviral dans le monde en 2022, l'épidémie est loin d'être finie. Afin d'accélérer la riposte contre l'épidémie du VIH et atteindre son élimination d'ici 2030, l'ONUSIDA a fixé des objectifs 90-90-90 pour 2020 et 95-95-95 pour 2030 [5, 6]. Les 2èmes et 3ème objectif stipulent que 95% des PVVIH doivent être sous traitement antirétroviral et 95% des personnes sous traitement antirétroviral doivent avoir une charge virale durablement supprimée en 2030, sont cruciaux car ils conditionnent la réduction de la morbi-mortalité liée au VIH et l'arrêt de la transmission du virus. Cependant, en Afrique de l'Ouest et Centrale, seulement 78% des personnes vivant avec le VIH était sous traitement et 71% avait une virale supprimée en 2022, ce qui quoique en hausse reste inférieur à la cible fixée [4].

Plusieurs défis entravent encore l'atteinte de cet objectif ambitieux dans cette région. Parmi ces défis, on peut rapporter l'observance suboptimale au traitement antirétroviral qui vient entacher l'adhésion aux programmes de prise en charge du VIH et qui est la conséquence de la stigmatisation, de la non-divulgateion de son statut au partenaire, de la pauvreté, du manque de confidentialité ou encore de la fréquence d'administration des médicaments [7-10]. Or, une adhésion parfaite est indispensable pour assurer l'efficacité virologique et immunologique sur le long terme. Par ailleurs, l'attrition dans les programmes de soins VIH a été rapporté très élevé dans de nombreuses études et méta-analyses [11-17]. En Afrique subsaharienne, La rétention dans les soins peut décliner jusqu'à 66% à 5 ans et donc compromettre si elle n'est pas améliorée dans les prochaines années les objectifs de l'ONUSIDA pour mettre fin à la pandémie de l'infection par le VIH [14].

L'arrivée récente de nouvelles molécules antirétrovirales, la deuxième génération d'inhibiteurs de brin d'intégrase, en particulier le dolutégravir (DTG) constitue une avancée majeure dans la recherche de traitements optimaux du fait de son efficacité virologique supérieure, de sa meilleure tolérance et de sa haute barrière génétique au développement de résistance aux médicaments [18-21]. Suite aux récentes recommandations de l'OMS qui préconisent le DTG comme traitement de première et de deuxième ligne pour tou·te·s [22, 23], se pose la question de son déploiement à grande échelle en conditions réelles d'utilisation dans les pays à ressources limitées d'Afrique subsaharienne. En particulier, certains effets secondaires métaboliques du DTG, tels qu'une prise de poids, ont été rapportés aussi bien à l'initiation du traitement [24-27] que lors du passage vers un régime à base de DTG [28-31]. Cela est susceptible d'accroître à long terme le risque de complications cardiovasculaires chez les patients traités.

L'Afrique subsaharienne supportant la plus lourde charge de l'épidémie de VIH, avec près de 60% de femmes parmi les adultes vivant avec le VIH [1], et au regard des enjeux spécifique il apparaît indispensable d'adopter une approche tenant compte du genre pour répondre aux défis persistants dans la lutte contre cette pandémie. Des disparités liées au sexe ont été mises en évidence dans nombre d'études sur le VIH en Afrique subsaharienne. En particulier en termes de rétention, de réponse biologique au traitement ARV et tout récemment avec le déploiement des régimes thérapeutiques à base du DTG en lien avec des inquiétudes sur des malformations du tube neural chez les enfants exposés au cours de la grossesse [12].

De manière plus spécifique à la santé maternelle et reproductive, la prise en charge des femmes en âge de procréer reste un enjeu central de la lutte contre le VIH en raison notamment du risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant et des complications de la grossesse dont les issues défavorables. Bien que le traitement antirétroviral ait fait ses preuves pour prévenir la transmission mère-enfant, des interrogations demeurent sur son impact potentiel sur le déroulement et l'issue de la grossesse, en lien avec l'exposition aux antirétroviraux et pendant la gestation en général, et le timing d'initiation des ARV en particulier.

Cette thèse, en s'appuyant sur les données de cohortes observationnelles de personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral mise en œuvre depuis 2006 et sur celles d'un essai clinique conduit entre 2008 et 2015 en Côte d'Ivoire évaluant le bénéfice individuel du traitement antirétroviral précoce (Essai TEMPRANO), se propose d'étudier certains défis actuels de la prise en

charge du VIH en Afrique de l'Ouest. A partir des données de la cohorte leDEA Afrique de l'Ouest (leDEA-WA), nous avons dans un premier temps évalué en fonction du sexe, la rétention dans les soins et la réponse immunologique à long terme (10 ans) sous traitement antirétroviral. Dans un second temps, nous avons décrit la transition vers les régimes à base de DTG au sein des programmes de soins VIH participants à la collaboration leDEA-WA et analysé l'impact du DTG sur l'évolution pondérale des patients. Enfin, grâce aux données de l'essai TEMPRANO, nous avons étudié l'effet du timing d'initiation du traitement antirétroviral et de la stratégie de traitement précoce ainsi que de l'exposition à la chimioprophylaxie à l'Isoniazide sur la survenue d'issues de grossesses défavorables parmi les femmes incluses étant tombé enceintes au cours du suivi. Cette thèse vise ainsi à générer des éléments scientifiques probants pour améliorer la prise en charge globale des PVVIH et la santé publique en Afrique de l'Ouest, dans une approche prenant en compte le genre.

Dans cette thèse :

- Nous ferons un rappel sur les généralités concernant l'infection à VIH chez l'adulte dans le monde et en Afrique Subsaharienne ;
- Nous présenterons ensuite la justification et les objectifs de cette thèse ;
- Puis nous présenterons des résultats originaux des études que nous avons menées sur l'attrition et la réponse immunologique à 10 ans, la transition vers les régimes à base de DTG et l'impact du DTG sur l'évolution pondérale dans les programmes de soins VIH en Afrique de l'Ouest, et l'impact du timing d'initiation et de la stratégie de traitement précoce ainsi que l'exposition à la chimioprophylaxie à l'isoniazide sur les issues de grossesse ;
- Enfin, nous discuterons enfin l'ensemble de nos résultats et nous en tirerons des recommandations de santé publique.

II. Généralités sur l'épidémie à VIH

II.1 Historique

II.1.1 L'origine du virus et la reconnaissance de l'épidémie

L'histoire du VIH commence bien avant son identification formelle dans les années 1980. Des études phylogénétiques ont retracé l'origine du VIH-1, le type le plus commun de virus, à des transmissions inter-espèces de virus simiens à l'homme en Afrique centrale, et ce probablement depuis le début du XXe siècle [32-37].

L'infection à VIH a été détectée pour la première fois au début des années 1980. Les premiers cas de SIDA ont été rapportés en 1981 aux États-Unis chez des hommes homosexuels présentant plusieurs types de maladies inhabituelles graves, infectieuses ou tumorales malignes, conduisant au décès, dites infections opportunistes [1, 2]. Ces pathologies, « opportunistes » étaient concomitantes à une immunodépression et semblait en résulter [38-40].

En 1983, le VIH-1 a été isolé pour la première fois par une équipe de l'Institut Pasteur en France [41]. Le VIH-2, une variante principalement présente en Afrique de l'Ouest, a été identifié pour la première fois au Sénégal en 1985 [42].

II.1.2 La recherche sur les traitements

A partir de 1987, le zidovudine ou azidothymidine (AZT) s'est révélé efficace contre le VIH dans un essai clinique [43]. D'autres molécules antivirales ont ensuite été découvertes dont la zalcitabine (ddC), la didanosine (ddI), ayant toutes en commun le mode d'action par inhibition de la transcriptase inverse du VIH. Ces découvertes conduiront aux premiers essais de bithérapies dans les années 1990 [44, 45]. Lors de la onzième Conférence Mondiale sur le Sida tenue à Vancouver en 1996, la communauté scientifique a reconnu, pour la première fois, l'efficacité des combinaisons antirétrovirales associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase, le saquinavir ou l'indinavir. Ces avancées ont ouvert la voie aux trithérapies ARV [46, 47].

II.1.3 La réponse internationale

En 1995, le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida a été créé pour définir et coordonner les efforts de lutte contre le VIH à l'échelle mondiale des diverses agences spécialisées de l'Organisation des Nations Unies (ONU) [48]. Les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) définis par la communauté internationale en 2000 comprenaient la lutte contre le VIH/SIDA

[49]. La même année, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié des directives préliminaires concernant la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant [50]. En 2002, l'OMS élabore et publie les premières recommandations pour la prise en charge du VIH [51]. En Afrique subsaharienne, l'accès aux traitements antirétroviraux est longtemps resté limité. A partir des années 2000, la création d'institutions internationales et de plans d'aide ont progressivement amélioré la situation. Ainsi, le Fonds Mondial de lutte contre le sida a été établi en 2002 pour accroître les ressources dans l'objectif de mettre fin aux épidémies du VIH, de la tuberculose et du paludisme [52], et le PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief) initié en 2003 par le président des Etats-Unis George Bush pour soutenir la lutte internationale contre le VIH/Sida, principalement dans les pays en développement [53].

II.2 Epidémiologie du VIH /Situation épidémiologique globale du VIH/SIDA

II.2.1 Vue d'ensemble mondiale

Selon les dernières estimations d'ONUSIDA et de l'OMS publiées en 2023, 39 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en fin 2022 (Figures 1. & 2.), dont 630 000 sont décédées de causes liées au SIDA la même année (Figure 4). Globalement, le nombre de décès liés au sida a été réduit de 69 % depuis le pic de 2004 (Figure 6). Parmi ces personnes vivant avec le VIH, 36,7 millions étaient des adultes et 1,5 million des enfants de moins de 15 ans. On estime également que 1,3 million de nouvelles infections au VIH sont survenues à travers le monde en 2022 (Figure 3), ce qui représente une baisse de 53% par rapport au pic de 2,8 millions atteint en 1997 (Figure 5) [3].

La répartition géographique de l'épidémie est très hétérogène. La région Afrique subsaharienne demeure disproportionnellement touchée avec 25,6 millions de personnes infectées en 2022, soit plus de 65% du total mondial [6].

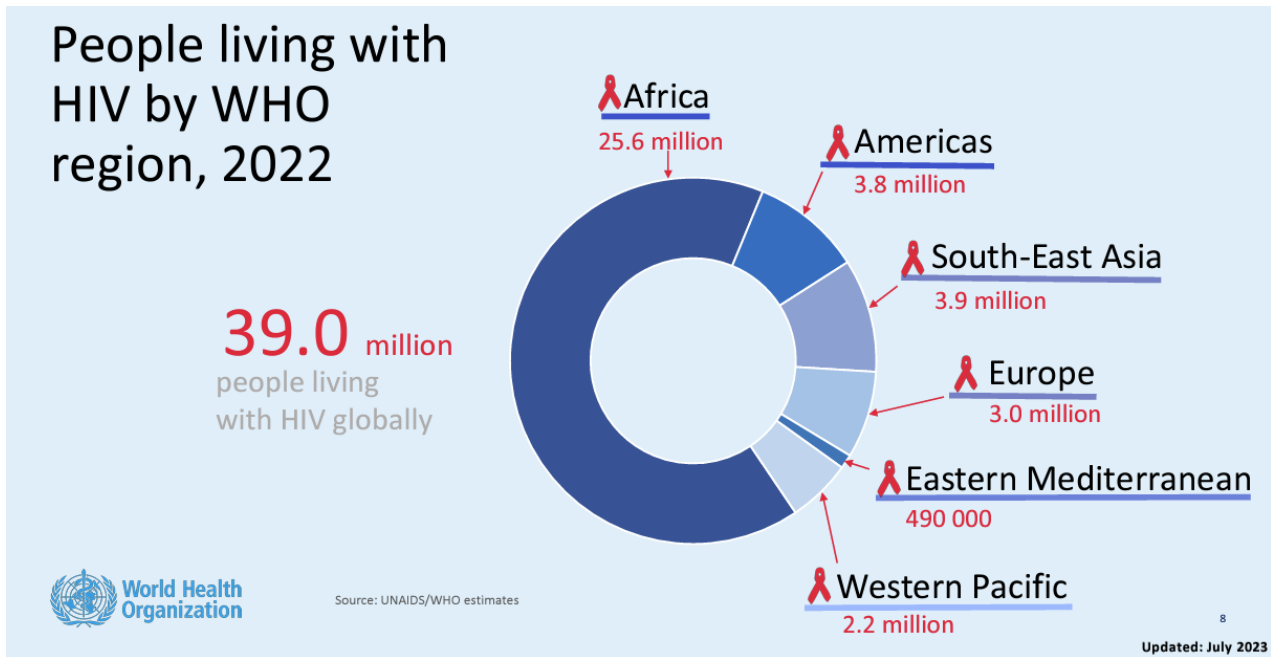


Figure 1. Répartition des personnes vivant avec le VIH par région de l’OMS.
Sources. UNAIDS/WHO estimates 2023

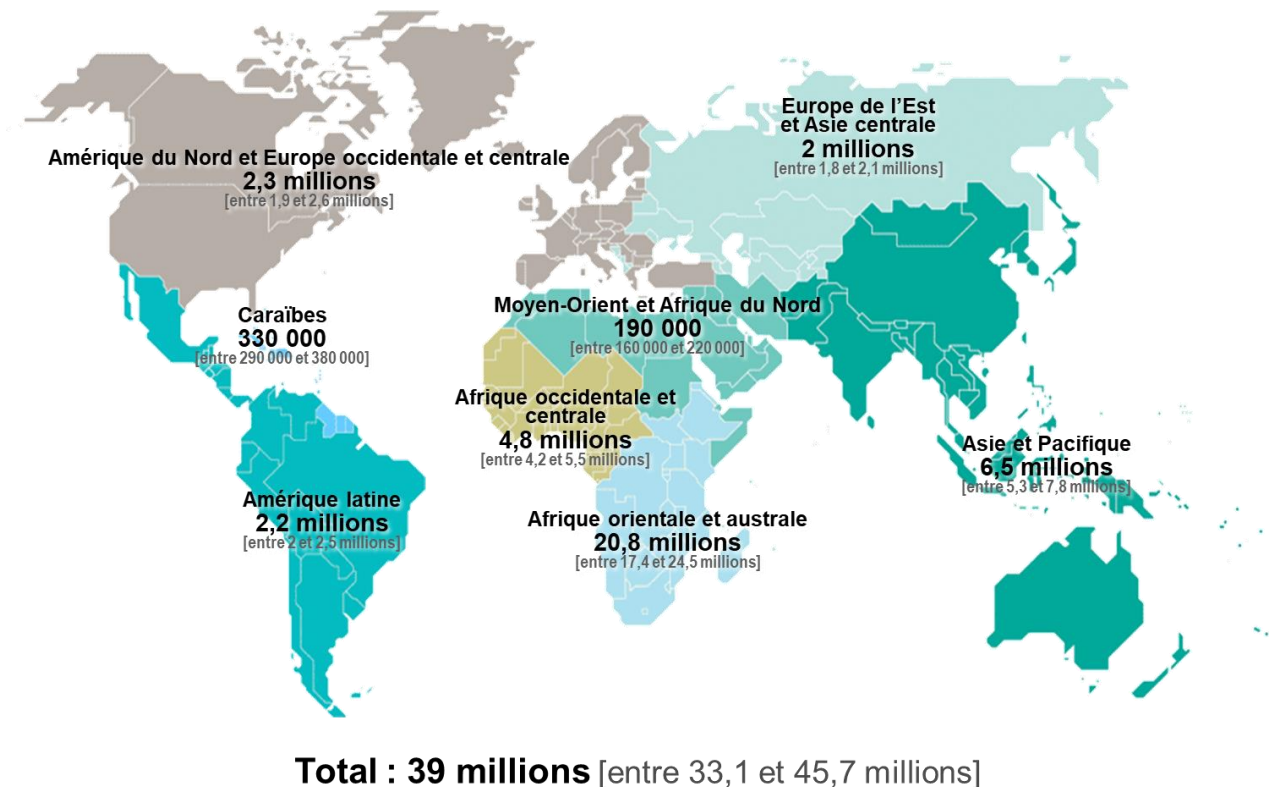


Figure 2. Estimation du nombre d’adultes et d’enfants vivant avec le VIH en 2022.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

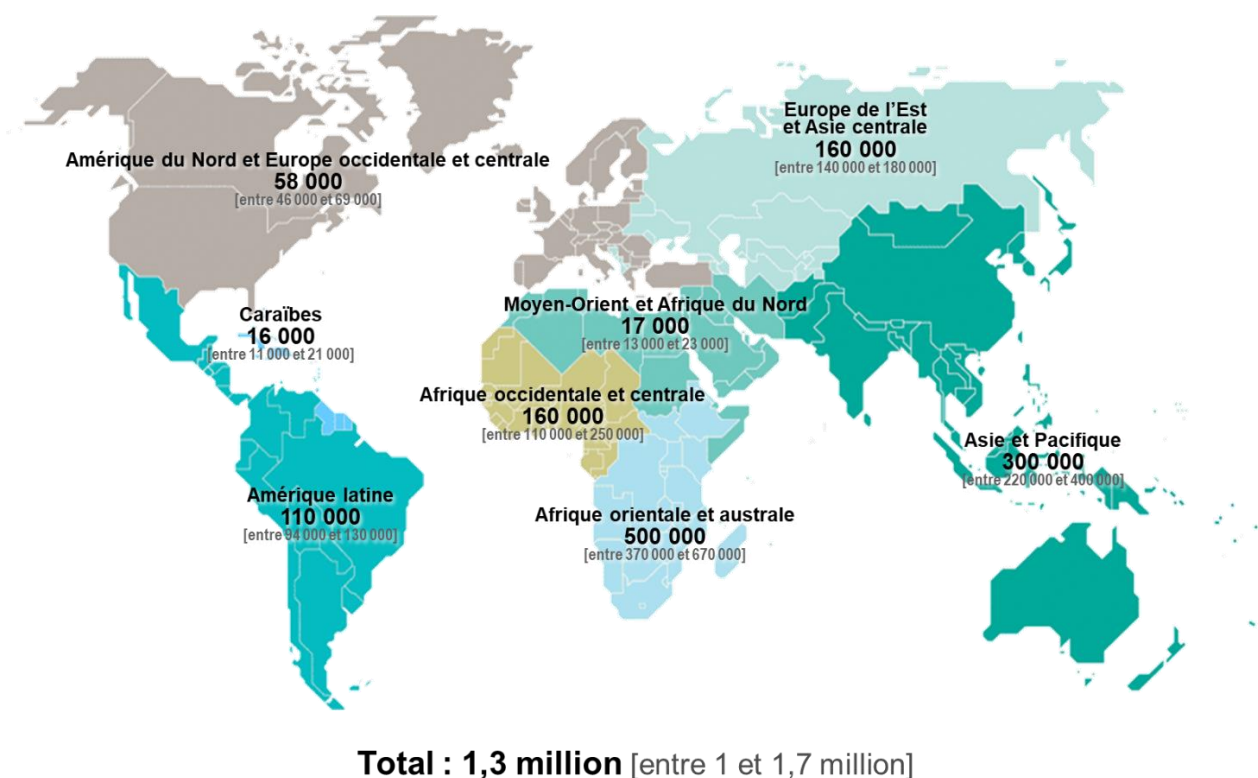


Figure 3. Estimation du nombre d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH en 2022.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

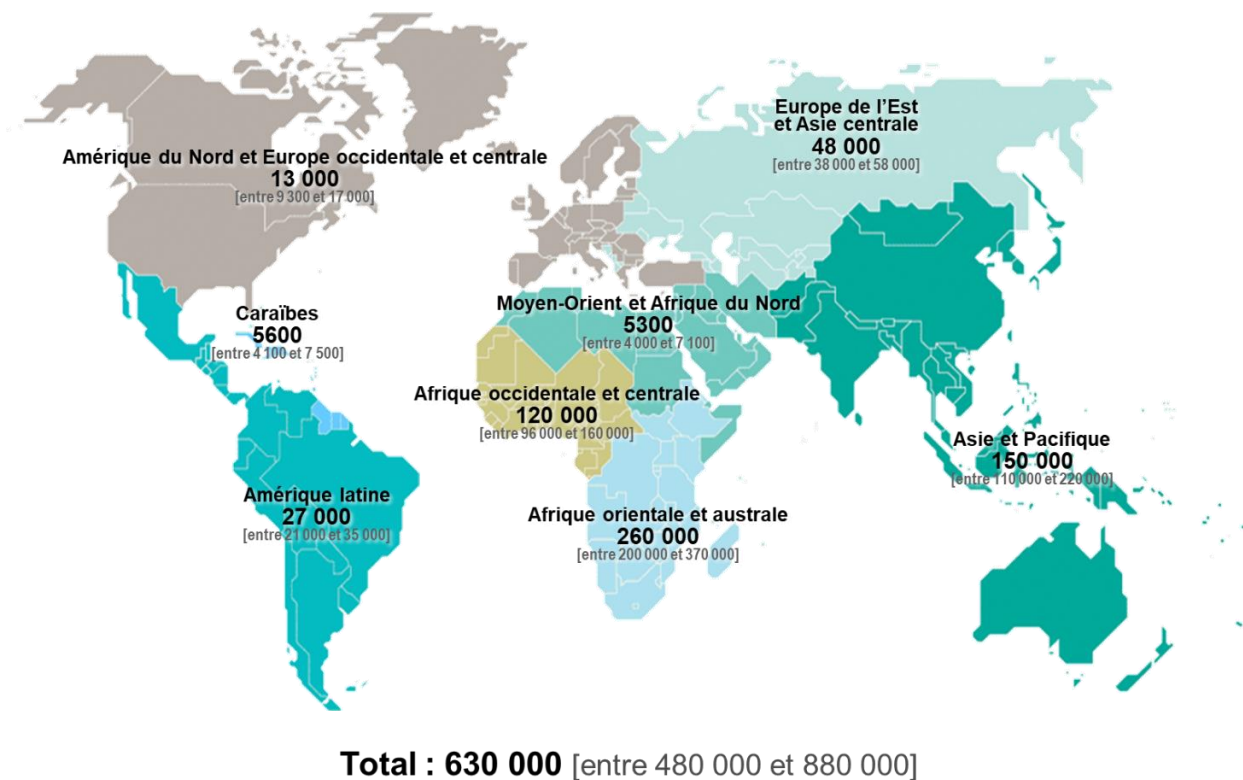


Figure 4. Estimation de la mortalité adulte et infantile due au SIDA en 2022.

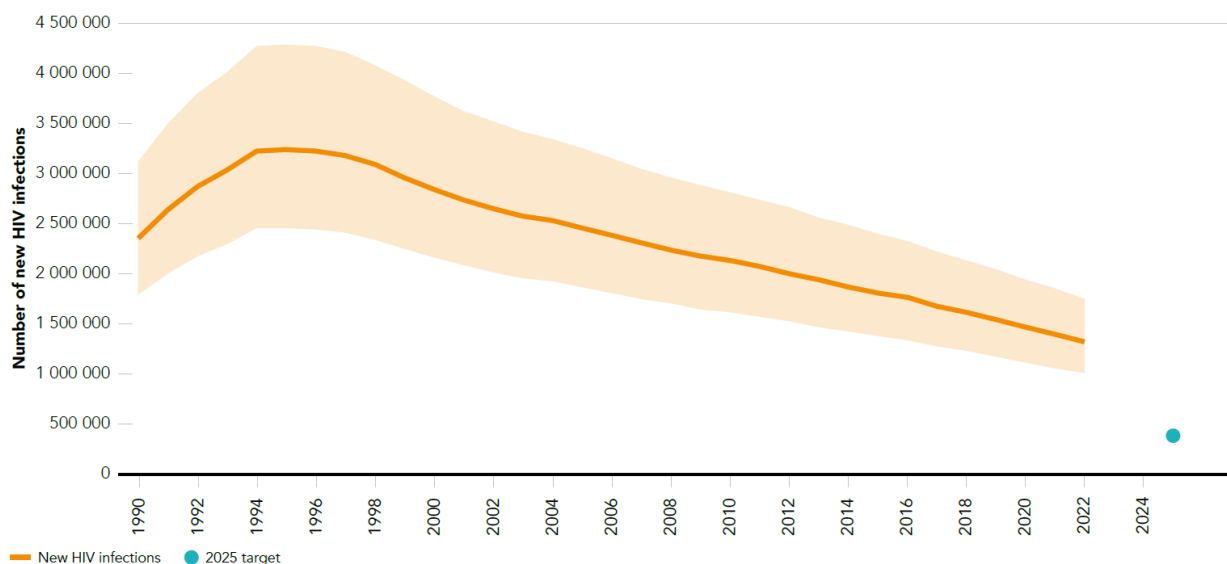
Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

En dehors de l’Afrique subsaharienne, c’est dans la région Asie-Pacifique que l’on dénombre le plus grand nombre de personnes vivant avec le VIH (5,8 millions) [6]. L’Inde, la Chine, l’Indonésie et le Pakistan sont les pays les plus touchés. Dans la région Moyen-Orient et Afrique du Nord, on estime à 240 000 le nombre de personnes infectées par le VIH en 2022.

L’évolution temporelle de l’épidémie a connu une diffusion rapide dans les années 1980-1990, atteignant un pic au début des années 2000 avec 3 millions de nouvelles infections par an, avant de commencer à décliner dans de nombreux pays grâce aux efforts de prévention et au déploiement des traitements antirétroviraux à partir des années 2010.

Les rapports hétérosexuels non protégés et la transmission verticale mère-enfant demeurent les deux principaux modes de transmission du VIH dans le monde, représentant respectivement 80% et 15% des nouvelles infections en 2022 [4]. L’usage de drogues injectables avec partage de seringues contaminées est un autre vecteur important, notamment en Asie Centrale et Europe de l’Est où cette pratique concerne plus de 40% des nouvelles infections [4].

Figure 12.1 Number of new HIV infections, global, 1990–2022, and 2025 target

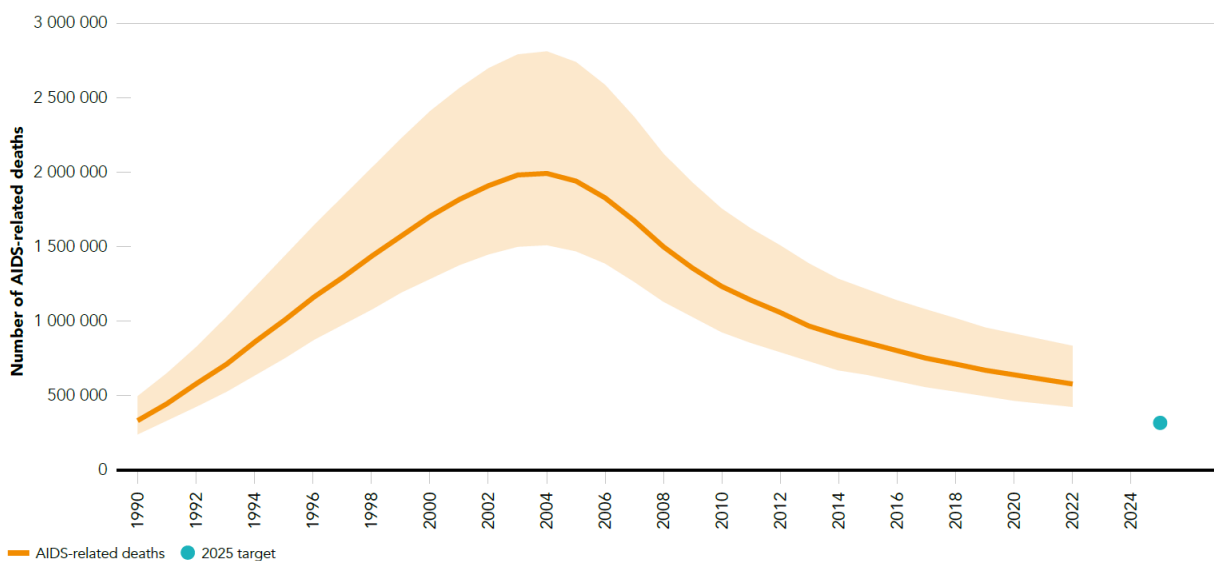


Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).

Figure 5. Evolution annuel du nombre Global de nouvelles infections par le VIH, 1990-2022.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

Figure 12.2 Number of AIDS-related deaths, global, 1990–2022, and 2025 target



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).

Figure 6. Evolution annuel du nombre Global de décès lié au VIH/SIDA, 1990-2022.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides>).

Parmi les populations clés les plus exposées au risque d'infection par le VIH figurent notamment les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les professionnel-le-s du sexe, les personnes transgenres, les usagers de drogues injectables et les prisonniers. Ces groupes concentreraient entre 40% et 50% des nouvelles infections hors Afrique subsaharienne en 2021 du fait de leur grande vulnérabilité comportementale et structurelle.

Des différences entre les sexes sont également notables, les femmes représentant 59% des adultes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne en 2022, tandis que dans la plupart des pays développés, la transmission concerne majoritairement les hommes ayant des rapports sexuels non protégés avec d'autres hommes. Aux États-Unis par exemple, 81% des nouveaux diagnostics en 2019 concernaient des hommes.

II.2.2 Focus sur l'Afrique subsaharienne et l'Afrique de l'ouest et du centre

L'Afrique subsaharienne demeure l'épicentre de l'épidémie de VIH dans le monde. Cette région regroupe à elle seule 69% des personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2022, et concentre 93% des infections pédiatriques à VIH. On estime à 25,6 millions le nombre de personnes de tous âges vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne en 2022, dont 21,4 millions d'adultes âgés de 15 ans et plus [4].

La prévalence moyenne du VIH chez les adultes dans cette région est de 3,6%, allant de 0,2% au Sénégal à 27% au Lesotho. Huit pays affichent des taux de prévalence supérieurs à 10% : Eswatini, Lesotho, Botswana, Afrique du Sud, Zambie, Zimbabwe, Mozambique et Namibie. L’Afrique de l’Est et l’Afrique Australe sont les sous-régions les plus durement frappées, concentrant 20,6 millions de personnes infectées en 2022. À l’inverse, l’Afrique de l’Ouest et Centrale présente une épidémie moins sévère, avec 4,8 millions de personnes vivant avec le VIH en 2022 [4].

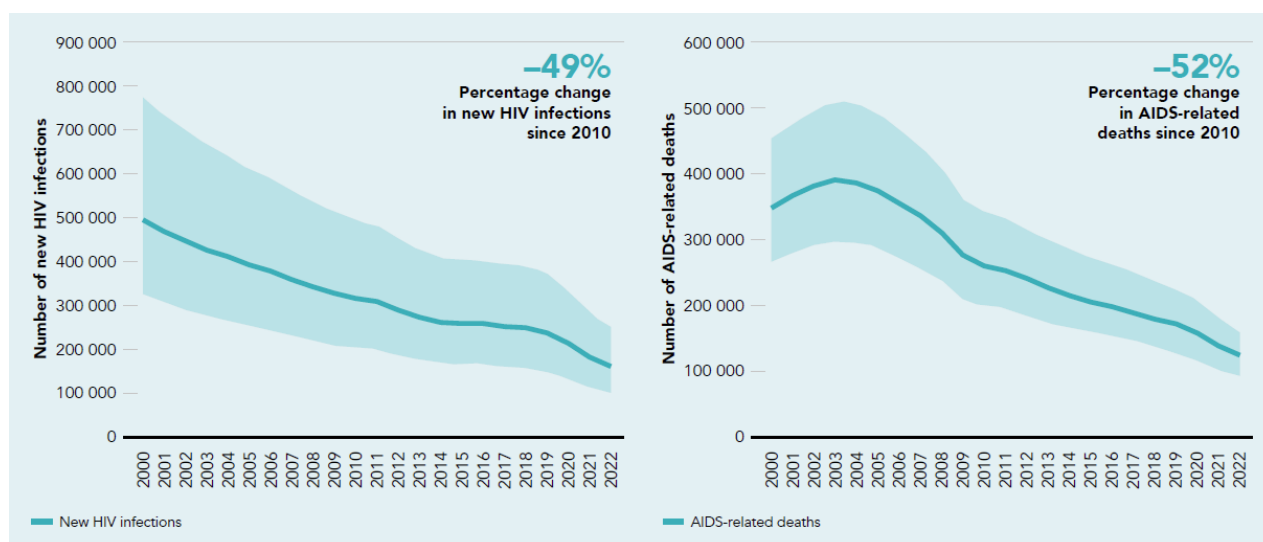


Figure 7. Nombre annuel de nouvelles infections par le VIH et de décès liés au sida, Afrique occidentale et centrale, 2000-2022.

Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2023 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).

Sur le plan temporel, l’épidémie s’est diffusée de façon exponentielle durant les années 1980-1990, passant de moins de 100 000 personnes infectées avant 1985 à plus de 5 millions en 1990 et près de 26 millions en 2000. Elle s’est ensuite stabilisée dans la plupart des pays à partir des années 2000-2010 grâce aux programmes de prévention et de traitement antirétroviral.

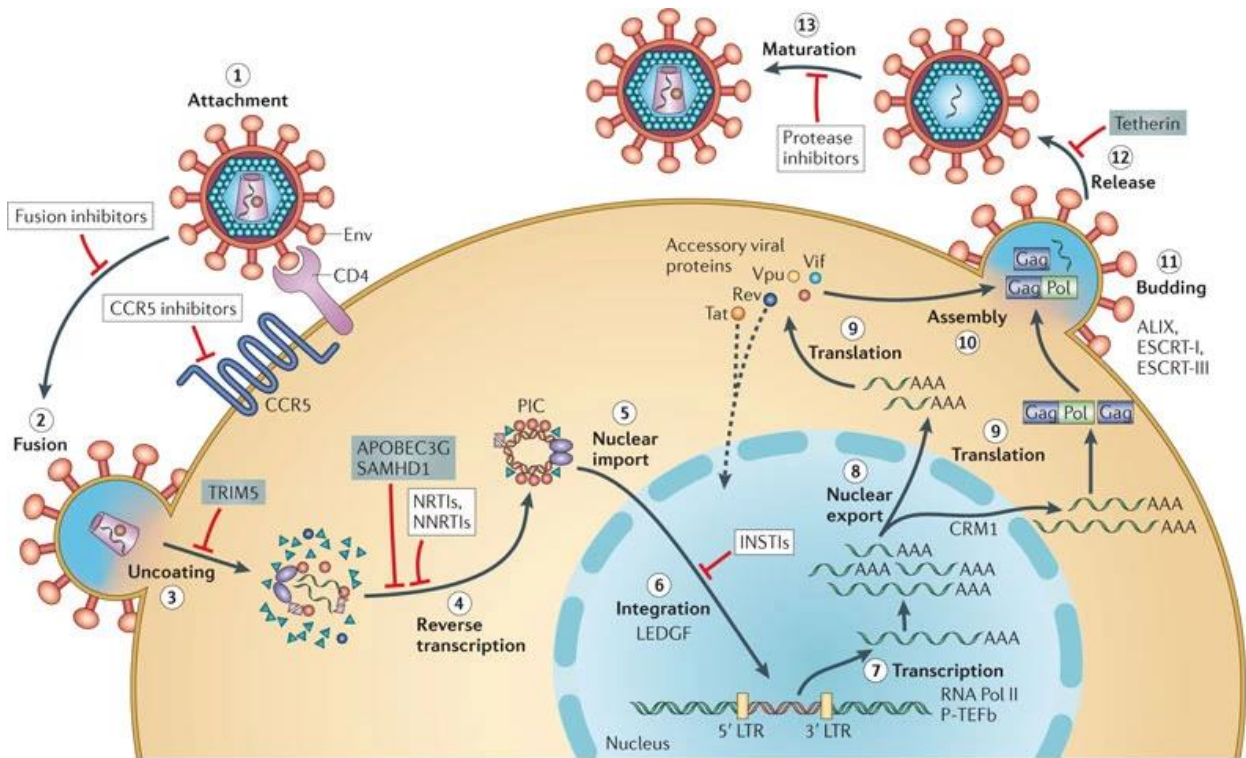
Les rapports hétérosexuels non protégés sont le principal vecteur de transmission du VIH en Afrique subsaharienne, représentant environ 80% des nouvelles infections. Viennent ensuite la transmission verticale de la mère à l’enfant (15%) et les rapports homosexuels (5%). Plusieurs facteurs ont contribué à faciliter la diffusion rapide de l’épidémie sur le continent, notamment la forte mobilité des populations, l’urbanisation galopante, la présence de nombreux réseaux de travailleuses du sexe le long des grands axes routiers, et l’existence de pratiques culturelles comme la polygamie ou le « lévirat », une pratique traditionnelle qui impose à une femme veuve d’épouser le frère de son défunt époux.

Parmi les populations clés particulièrement exposées, on peut citer les professionnel·le·s du sexe et leurs clients, les camionneurs, les migrant·e·s, les réfugié·e·s, ou encore les adolescentes filles et jeunes femmes. Ces dernières, âgées de 15 à 24 ans, ont trois fois plus de risque d'être infectées que les garçons du même âge du fait de facteurs physiologiques, mais aussi de normes de genre, des violences sexuelles, et des relations sexuelles avec des hommes plus âgés.

La dimension de genre revêt une grande importance dans l'épidémiologie du VIH en Afrique subsaharienne. En 2022, on comptait 13,8 millions de femmes vivant avec le VIH dans cette région, soit 59% des adultes infectés. Outre leur plus grande vulnérabilité biologique, les femmes sont plus affectées du fait des normes patriarcales, des violences basées sur le genre, et du manque d'autonomie financière et décisionnelle qui limite leur capacité à négocier des rapports protégés.

II.3 Le Virus : structure et réplication virale

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus et au genre des lentivirus. Il possède une enveloppe lipidique extérieure contenant les glycoprotéines d'enveloppe gp120 et gp41, dérivées de la membrane plasmique de la cellule hôte [54]. Elle entoure la capsid de symétrie conique formée par l'assemblage de plus de 1500 copies de la protéine p24 [55]. À l'intérieur de la capsid se trouve la nucléocapsid qui renferme deux copies d'ARN génomique dimérique positif d'environ 9,2 kb. Outre les gènes gag, pol et env, le génome du VIH-1 code pour les protéines régulatrices Tat et Rev, les protéines accessoires Vif, Vpr, Vpu et Nef, et contient les séquences LTR terminales répétées nécessaires à l'intégration [56]. L'entrée du VIH dans la cellule hôte nécessite l'interaction du gp120 avec les récepteurs CD4 et les corécepteurs CCR5 ou CXCR4 [57]. La fusion des enveloppes virale et cellulaire permet la libération de la capsid dans le cytoplasme. L'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin qui est importé dans le noyau et intégré de façon stable dans le génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale [58]. L'ADN proviral est transcrit en ARN messagers qui servent de matrice à la synthèse des protéines virales. L'ARN génomique et les protéines s'assemblent au niveau de la membrane plasmique pour former les nouveaux virions qui bourgeonnent hors de la cellule.



Nature Reviews | Microbiology

Figure 8. Aperçu schématique du cycle de réplication du VIH-1.

Source :Nature Reviews | Microbiology <https://www.nature.com/articles/nrmicro2747/figures/1>

La réplication virale chronique dans les lymphocytes T CD4+ infectés aboutit à la lyse de ces cellules clés de l'immunité adaptative [59]. La perte progressive des CD4 induit un déficit immunitaire qui rend le patient vulnérable aux infections opportunistes et tumeurs définissant le stade SIDA. L'infection des macrophages et cellules dendritiques perturbe aussi l'immunité innée.

II.4 La maladie

II.4.1 Physiopathologie

La primo-infection par le VIH survient 2 à 4 semaines après la contamination et se manifeste par un syndrome pseudo-grippal associant fièvre, courbatures, éruption cutanée et pharyngite [60]. Des adénopathies sont fréquemment retrouvées. Ces symptômes sont liés à la réplication virale intense et à l'activation immunitaire. La primo-infection s'accompagne d'une virémie plasmatique très élevée pouvant dépasser 10^6 copies/mL et d'une baisse aiguë du taux de lymphocytes T CD4+ circulants d'environ -500 cellules/ μ L [61]. Cette déplétion lymphocytaire résulte de la destruction directe des CD4 infectés et de leur séquestration lymphoïde. La dissémination rapide du VIH induit une forte activation des réponses immunitaires innées via les interférons de type I, NK,

macrophages et DC [62]. Une réponse lymphocytaire T CD8 cytotoxique spécifique du VIH se développe en quelques semaines, de même qu'une réponse anticorps. Mais ces réponses ne parviennent pas à éliminer le virus qui établit très tôt lors de la primo-infection des réservoirs de cellules infectées quiescentes, comme les lymphocytes T CD4 mémoires, où le virus persiste à l'état latent [63]. Ces réservoirs sont insensibles aux réponses immunitaires et assurent la persistance à vie du virus.

II.4.2 Histoire naturelle

La progression naturelle de la maladie du VIH est illustrée dans la Figure 8. Peu après l'infection par le VIH-1, on observe une augmentation substantielle de la charge virale d'ARN du VIH pendant environ douze semaines, suivie d'une diminution concomitante à l'établissement d'une immunité anti-VIH [64]. Les niveaux d'ARN du VIH augmentent par la suite, conséquence de la perte progressive de la fonction immunitaire caractérisée par la déplétion des lymphocytes T CD4+. Cette immunosuppression mène au développement d'infections opportunistes et de malignités propres au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [64-66]. Bien que des déterminants viraux et de l'hôte influent sur la progression de la maladie, le délai médian entre l'infection initiale et l'apparition de pathologies définissant le SIDA chez les patients non traités se situe entre 8 et 10 ans [64-66]. En l'absence de traitement, la quasi-totalité des patients infectés par le VIH évoluent vers le SIDA, et décèdent des complications associées aux infections opportunistes.

Avant le développement de traitements efficaces, le diagnostic d'infection par le VIH était synonyme d'un pronostic fatal à court terme. Avec l'avènement des traitements antirétroviraux hautement actifs (TARHA) la mortalité associée au SIDA a significativement été réduite, de même que la morbidité liée à des infections opportunistes comme la pneumocystose, la tuberculose et la cryptococcose [67, 68]. Le déclin des maladies liées au SIDA s'est accompagné d'une augmentation parallèle de comorbidités non associées au SIDA, telles que des troubles métaboliques, maladies cardiovasculaires et cancers [69-71]. Des données probantes récentes démontrent les bénéfices d'initier un TARHA plus tôt chez les patients présentant un décompte élevé de lymphocytes T CD4+ [72, 73]. Globalement, l'histoire naturelle et l'évolution de l'infection par le VIH ont été transformées par l'avènement des TARHA [74-76].

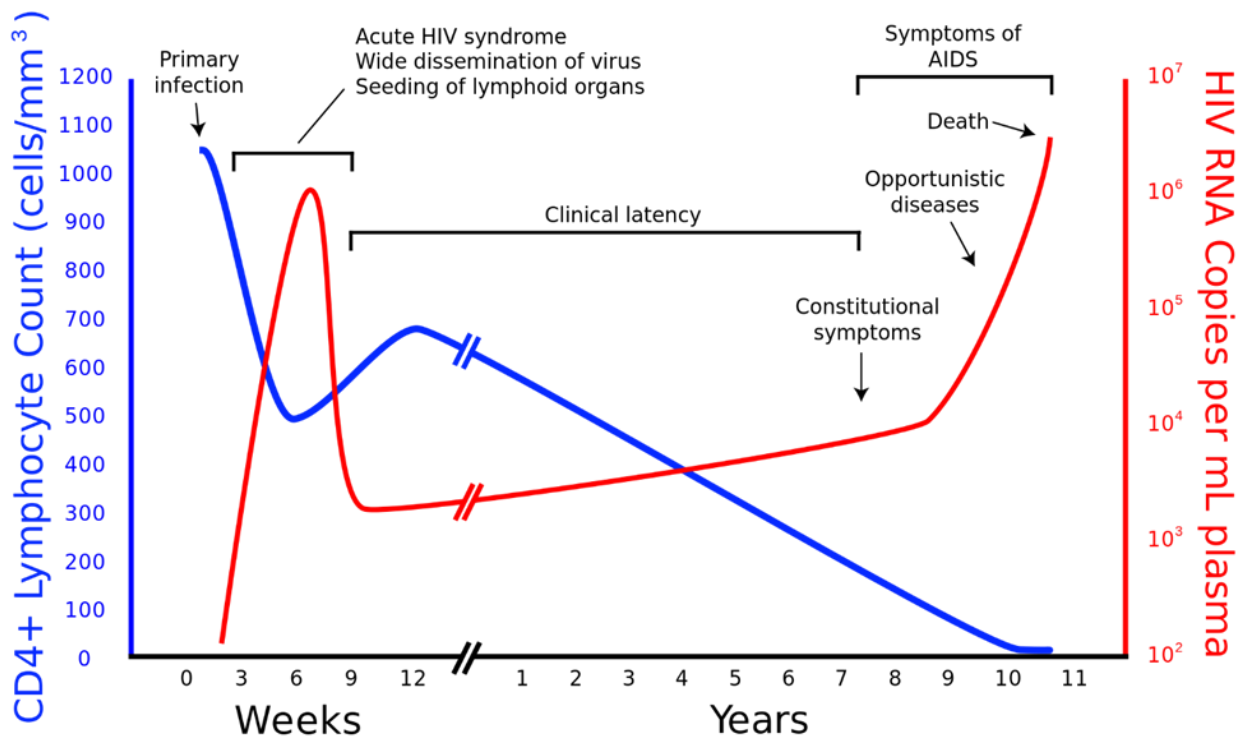


Figure 9. Représentation classique de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1.

Source : Figure Wikidoc common : https://www.wikidoc.org/index.php/File:HIV_natural_history.png

II.4.3 Dépistage et diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez l'adulte

Le dépistage de l'infection par le VIH repose en première intention sur la détection des anticorps anti-VIH à l'aide d'un test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Il existe également toute une série de tests rapides [77], qui peuvent être utilisés pour faciliter les campagnes de dépistage à grande échelle. Un test de confirmation de type Western Blot est réalisé en cas de test ELISA positif. Ces tests permettent la détection des anticorps à partir de 3 semaines après la contamination. Pendant la phase de séroconversion, le diagnostic repose sur la détection de l'ARN viral plasmatique par RT-PCR. Cette charge virale est également utilisée pour le suivi de l'efficacité du traitement antirétroviral.

II.4.4 Clinique

II.4.4.1 *Primo infection*

L'identification de la primo-infection suscite un intérêt dans la prise en charge de l'infection à VIH. En effet, l'instauration d'une thérapie antirétrovirale durant cette phase initiale pourrait modifier l'évolution ultérieure de la maladie [78]. Néanmoins, le diagnostic d'une infection aiguë par le VIH demeure complexe en raison du caractère transitoire, non spécifique, polymorphe, voire absent

des symptômes. La primo-infection est symptomatique dans environ 50% des cas et résulte de l'activation et de l'inflammation associées à une "tempête de cytokines" pro-inflammatoires. Si la symptomatologie peut varier quant à sa sévérité, elle demeure le plus souvent non spécifique [61].

Tableau 1. Anomalies au cours de la primo infection VIH-1 symptomatique

Source : Référence (61)

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

Le tableau clinique le plus fréquent est un syndrome mononucléosique, survenant en moyenne 10 à 15 jours après l'exposition au virus (avec des extrêmes de 5 à 30 jours), associé à de la fièvre dans 90% des cas. D'autres symptômes possibles sont des céphalées, sueurs nocturnes, asthénie, myalgies, éruptions cutanées et, dans les tableaux plus sévères, une perte de poids [61, 79, 80]. On parle alors de syndrome rétroviral aigu ou de primo-infection symptomatique [81, 82]. La fréquence des symptômes est très variable selon les individus (Tableau 1) [61].

La sévérité symptomatologique lors de la primo-infection constitue un marqueur pronostique de la rapidité de progression ultérieure vers le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et est fortement corrélée à la charge virale plasmatique [83-85], au niveau d'ADN viral dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) et inversement corrélée aux taux de CD4 [86]. Suite à la primo-infection, l'intensité de la réponse immunitaire et de la réplication virale décroît progressivement, induisant un équilibre immuno- virologique aboutissant à une phase clinique et biologique latente.

II.4.4.2 Phase chronique

La phase chronique de l'infection à VIH succède à la primo-infection et dure plusieurs années sans traitement [87]. Elle se caractérise par un équilibre précaire entre la réplication virale et les défenses immunitaires de l'hôte, dans un contexte d'évolution très progressive vers une immunodéficience. Cliniquement, elle est asymptomatique ou pauci symptomatique. Malgré l'apparente tranquillité clinique de cette phase, elle demeure biologiquement active, avec une déplétion moyenne des lymphocytes CD4 de l'ordre de 50 à 100 cellules/mm³ par an en l'absence de traitement [88]. Lorsque des manifestations morbides surviennent, elles sont souvent mineures [89]. Néanmoins, certaines pathologies déjà graves peuvent se manifester même avec un déficit immunitaire encore modeste, ce qui est particulièrement le cas en Afrique subsaharienne pour certaines infections bactériennes invasives.

II.4.4.3 Stade SIDA

L'évolution en l'absence de traitement se fait inéluctablement vers l'apparition de pathologies de plus en plus sévères jusqu'au stade SIDA (Tableau xx)[90]. Le stade SIDA, Stade C de la classification CDC) correspond au stade le plus avancé de l'infection par le VIH, résultant de l'immunodépression cellulaire, suite à une infection VIH évolutive et non contrôlée depuis de longues années. La cohorte SEROCO en France, qui a suivi 556 patients à partir de 1988, avec une date présumée de contamination au VIH connue, a estimé que la probabilité d'atteindre le stade de SIDA était de 14 % cinq ans après la contamination et de 34 % après dix ans [91].

La stade SIDA se caractérise par l'apparition d'infections opportunistes ou de cancers chez les patients infectés par le VIH, résultant du déficit immunitaire profond (CD4+ <200/mm³). Les infections opportunistes les plus fréquentes sont la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale, les infections à CMV et mycobactéries atypiques [92, 93]. On observe également des lymphomes non-hodgkiniens, le sarcome de Kaposi, et des carcinomes épidermoïdes cutanéomuqueux [94]. Ces complications entraînent une morbi-mortalité élevée en l'absence de traitement antirétroviral.

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

Source : Reference (89)

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

II.5 Traitement antirétroviral et PEC des personnes vivant avec le VIH

II.5.1 Historique des molécules antirétrovirales

Les années 1980 ont vu l'apparition des premiers médicaments antirétroviraux. La zidovudine (AZT), premier inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1987 [43, 95], suivie par la didanosine, zalcitabine, stavudine et lamivudine. Ces molécules étaient utilisées en monothérapie avec une efficacité limitée. Par ailleurs la première génération d'INTI était caractérisée par des problèmes de tolérance [96-98].

Dans les années 1990, de nouvelles classes thérapeutiques sont apparues. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) comme la névirapine approuvée par la FDA en 1996 ou l'efavirenz approuvé en 1998 ont constitué une avancée importante [98]. Les inhibiteurs de protéase (IP) tels que le saquinavir en 1995, le ritonavir en 1996, l'indinavir en 1996 ou le nelfinavir en 1997 ont également été développés durant cette décennie.

L'avènement des trithérapies ou HAART (highly active antiretroviral therapy) associant deux INTI et un IP ou un INNTI à partir de 1996 a révolutionné la prise en charge des patients infectés par le VIH [99]. On a observé une baisse spectaculaire de la mortalité et de la morbidité [100, 101].

Depuis 2000, de nouvelles molécules sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique :

- Nouveaux INTI : ténofovir en 2001, emtricitabine en 2003
- Nouveaux INNTI : étravirine en 2008, rilpivirine en 2011
- Nouveaux IP de 2ème génération: darunavir en 2006, ténofovir en 2003
- Inhibiteurs de fusion : enfuvirtide en 2003
- Inhibiteurs d'intégrase : raltégravir en 2007, elvitégravir en 2012, DTG en 2013, bictégravir en 2018. Le DTG fait l'objet de recommandations récentes de l'OMS pour le traitement de 1ère ligne du VIH dans les pays à ressources limitées.
- Inhibiteurs de CCR5 : maraviroc en 2007

Aujourd'hui, on dispose de 6 classes thérapeutiques et plus d'une vingtaine de molécules antirétrovirales permettant de contrôler efficacement la réplication du VIH [102]. Les trithérapies restent le traitement de référence, avec une simplification possible vers la bithérapie dans

certaines situations [103]. De nouvelles stratégies thérapeutiques comme les trithérapies injectables à action prolongée sont également en développement [104].

II.5.2 Évolution des recommandations de prise en charge de l'infection par le VIH

Les premières recommandations de l'OMS datent de 2002 et préconisaient un traitement antirétroviral (TARV) pour les PVVIH avec un taux de CD4 <200 cells/ μ L. En 2006, ce seuil a été relevé à <350 cells/ μ L[105]. Plusieurs études ont ensuite démontré les bénéfices d'une initiation précoce du TARV, indépendamment du taux de CD4. L'étude SMART en 2008 a montré qu'un traitement continu était supérieur à une interruption, même à des taux de CD4 élevés[106]. L'étude HPTN 052 en 2011 a démontré qu'un traitement précoce chez les couples sérodiscordants réduisait de 96% le risque de transmission au partenaire séronégatif [107].

En 2013, l'OMS a donc recommandé un traitement pour toute PVVIH avec un taux de CD4 <500 cells/ μ L [108]. Puis en 2016, l'OMS a recommandé le traitement de toutes les PVVIH, quel que soit leur taux de CD4 [109]. Cette décision s'appuyait notamment sur les résultats des études TEMPRANO et START en 2015, qui confirmaient les bénéfices d'un traitement précoce en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité [72, 110].

En 2018, l'OMS a mis l'accent sur l'utilisation de molécules à barrière génétique élevée comme le DTG pour éviter l'émergence de résistances [111]. Après une restriction initiale chez des adolescentes et les femmes en âge de procréer faisant suite à une alerte de sécurité sur des anomalies du tube neural chez des enfants exposés pendant la grossesse [112, 113], l'OMS a secondairement levé ces restrictions du fait de données ultérieures plus rassurantes. Le DTG est ainsi devenu le traitement préférentiel de première ligne [114].

II.5.3 Recommandations actuelles / Schémas thérapeutiques de première et seconde ligne

Quand commencer [115] :

Une initiation rapide au TARV devrait être proposée à toutes les personnes vivant avec le VIH à la suite d'un diagnostic de VIH confirmé et d'une évaluation clinique. L'initiation au TARV doit être proposée le jour même aux personnes prêtes à commencer le traitement.

Quel régime thérapeutique [115] :

- Le DTG en association avec un INTI [TDF + 3TC (or FTC) + DTG], est recommandé comme traitement de première intention pour les personnes vivant avec le VIH qui commencent un traitement antirétroviral.
- L'EFV à faible dose (400 mg) [TDF + 3TC + EFV 400 mgb] en association avec un INTI est recommandé comme traitement alternatif de première ligne.
- Le DTG en association avec un INTI optimisé de la transcriptase inverse peut être recommandé comme traitement de 2^{ème} intention pour les PVVIH pour lesquelles les traitements ne contenant du DTG est inefficace.
- Les IP boostés en association avec un INTI sont recommandés en tant que traitement de 2^{ème} intention pour les PVVIH pour lesquelles un traitement à base de DTG est inefficace

Tableau 3. Récapitulatif du moment de l'initiation au TARV chez les personnes vivant avec le VIH

Population or clinical status	Timing of ART initiation
Adults, adolescents and children living with HIV with no signs and symptoms of TB	Rapid ART initiation on the same day should be offered to all people living with HIV following a confirmed HIV diagnosis and clinical assessment.
Adults, adolescents and children living with HIV with suspected TB	Rapid ART initiation should be offered to all people living with HIV following a confirmed HIV diagnosis and clinical assessment and to people living with HIV with signs and symptoms suggesting TB. Except for central nervous system disease (meningitis), initiate ART while rapidly investigating for TB, with close follow-up within seven days to initiate TB treatment if TB is confirmed.
Adults, adolescents and children being treated for HIV-associated TB	ART should be started as soon as possible within two weeks of initiating TB treatment, regardless of CD4 cell count, among people living with HIV.
Adults, adolescents and children being treated for HIV-associated TB meningitis (either clinically or with a confirmed laboratory test)	ART should be delayed at least four weeks (and initiated within eight weeks) after treatment for TB meningitis is initiated. Corticosteroids should be considered adjuvant treatment for TB meningitis.
People living with HIV who are already diagnosed with TB but not receiving ART or treatment for TB	TB treatment should be initiated first, followed by ART as soon as possible within the first two weeks of treatment.
People living with HIV with cryptococcal meningitis	Immediate ART initiation is not recommended for adults, adolescents and children living with HIV who have cryptococcal meningitis because of the risk of increased mortality and should be deferred by 4–6 weeks from the initiation of antifungal treatment. Thus, ART should be initiated between 4–6 weeks after undergoing antifungal treatment.
People living with HIV with histoplasmosis infection	ART should be initiated as soon as possible among people with disseminated histoplasmosis for whom central nervous system involvement is not suspected or proven.

Source : référence (115)

Tableau 4. Régimes préférés et alternatifs de traitement antirétroviral de première intention

Populations	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg
			AZT + 3TC + EFV 600 mg
			TDF + 3TC (or FTC) + PI/r
			TDF + 3TC (or FTC) + RAL
			TAF + 3TC (or FTC) + DTG
			ABC + 3TC + DTG
			TDF + 3TC (or FTC) + PI/r

Source : référence (115)

Tableau 5. Régimes préférés et alternatifs de traitement antirétroviral de seconde intention

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	AZT+ 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT +3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r)
	AZT + 3TC +EFV (or NVP)	TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r)

Source : référence (115)

II.5.4 Le traitement de demain

Le traitement du VIH a considérablement évolué depuis l'apparition des premiers antirétroviraux dans les années 1980. Aujourd'hui, les trithérapies antirétrovirales permettent de contrôler efficacement la réplication du VIH chez la plupart des patients et d'éviter la progression vers le stade SIDA. Cependant, ces traitements ne permettent pas l'éradication du virus qui persiste à l'état latent dans certains réservoirs. C'est pourquoi la recherche se poursuit activement pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à éliminer totalement le VIH de l'organisme [116].

II.5.4.1 Allègement ou simplification thérapeutique

Les allègements du traitement ont fait leur entrée dans les stratégies thérapeutiques. Des études récentes ont montré que certaines bithérapies présentaient une efficacité comparable aux trithérapies classiques [117-119]. Par exemple, l'essai SWORD 1 et 2 a démontré chez des adultes contrôlés sous antirétroviraux l'efficacité et la tolérance à 48 semaines d'une bithérapie dolutégravir/rilpivirine comparée à une trithérapie standard [119]. De même, l'essai GEMINI a confirmé chez 1430 patients naïfs de traitement l'équivalence d'efficacité d'une bithérapie

dolutégravir/lamivudine versus une trithérapie dolutégravir/ténofovir/emtricitabine après 48 semaines [117]. Une étude de suivi a d'ailleurs validé le maintien de cette efficacité à 96 semaines, sans apparition de résistance [118]. Dans la même tendance, l'essai TANGO a montré que le passage d'une trithérapie à une bithérapie dolutégravir/lamivudine permettait de maintenir efficacement la charge virale indétectable après 48 semaines [120].

D'autres études menées en Afrique Subsaharienne ont comparé l'efficacité de bithérapies par rapport aux schémas thérapeutiques standards. L'essai MOBIDIP réalisé au Cameroun, Sénégal et Burkina Faso a par exemple démontré qu'une bithérapie avec inhibiteur de protéase boosté était associée à de meilleurs taux de succès virologique qu'une monothérapie en deuxième ligne de traitement [121]. Un essai multicentrique, l'essai ANRS 12372 MODERATO, est d'ailleurs en cours pour comparer deux bithérapies de maintenance (DTG+3TC et atazanavir/ritonavir+3TC) à la trithérapie classique (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04022967).

En parallèle de la réduction du nombre de molécules, des études évaluent également la possibilité de réduire la fréquence d'administration. L'essai ANRS QUATUOR a ainsi montré en 2019 une efficacité similaire d'une trithérapie prise 4 jours sur 7 comparée à une prise quotidienne en traitement d'entretien [122]. De même, l'essai BREATHER (BREaks in Adolescent and child THerapy using Efavirenz and two nRTIs) en Afrique de l'Est et Australe a démontré la non-infériorité d'un schéma à base d'éfavirenz en prise 5 jours sur 7 pour maintenir la suppression virologique chez les enfants et adolescents vivant avec le VIH [123, 124].

II.5.4.2 Les traitements antirétroviraux à longue durée d'action

Les traitements antirétroviraux représenteront à terme une évolution majeure dans la prise en charge de l'infection par le VIH. A date, les essais ATLAS et FLAIR ont mis en évidence la non-infériorité de bithérapies injectables à longue durée d'action (injections mensuelles de cabotégravir + rilpivirine) par rapport aux trithérapies orales quotidiennes [125-127]. L'étude FLAIR a notamment confirmé le maintien de cette efficacité à 96 semaines, avec une bonne tolérance globale malgré quelques effets secondaires locaux [128].

II.5.4.3 Nouveaux médicaments antirétroviraux en essais cliniques avancés

De nouvelles classes thérapeutiques sont actuellement en cours de développement. L'islatravir, un nouvel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, et le lenacapavir un inhibiteur de l'assemblage de la capsid du VIH, sont les candidats les plus avancés, et leur potentiel antirétroviral est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de phase III, à la fois dans

des formulations classiques et à action prolongée [129-131]. Ces futurs traitements pourraient permettre d'améliorer durablement la prise en charge des PVVIH.

II.6 Suivi clinique et biologique de l'efficacité du traitement antirétroviral

Au début des années 2000, les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant le suivi des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral étaient minimales, se limitant à une évaluation clinique de base. Entre 2003 et 2010, un suivi clinique et immunologique fut préconisé, utilisant le décompte des lymphocytes CD4 comme marqueur biologique tous les 6 mois. Le suivi clinique consistait en l'appréciation de l'état général, du poids et de tout événement intercurrent significatif. Ce n'est qu'en 2010 que la mesure de la charge virale a été suggérée en complément, surtout en cas de suspicion d'échec clinique ou immunologique du traitement. Par la suite, la charge virale a été formellement intégrée par l'OMS en 2013 aux recommandations de suivi de routine, devant être effectuée tous les 6 mois conjointement au comptage des CD4 [132]. On considère que la charge virale est contrôlée quand elle est indétectable, reflétant une efficacité optimale du traitement. Les seuils de détection ont évolué au fil des années avec l'évolution des techniques et des outils utilisées. De nos jours des seuils de détection à 20 copies sont obtenues avec les techniques de PCR les plus récentes. Finalement, en 2018, l'OMS a préconisé l'utilisation préférentielle de la charge virale pour le suivi des personnes traitées, pouvant se substituer au comptage des CD4 chez les patients avec une charge virale supprimée.

II.7 Spécificité de la prise en charge de l'infection par la VIH en Afrique sub-Saharienne

La prise en charge de l'infection par le VIH connaît certaines particularités en Afrique subsaharienne. En effet, l'accès aux traitements antirétroviraux est plus limité comparativement à l'Europe et aux États-Unis, et ce pour des raisons économiques et de développement des systèmes de santé. Cette inégalité ne concerne pas uniquement l'initiation du traitement mais également le nombre de molécules disponibles. Ainsi, la possibilité d'adapter les traitements aux caractéristiques du patient et de passer à des lignes thérapeutiques de secours en cas d'échec ou de résistance virale s'en trouve restreinte. L'observance thérapeutique et la rétention dans le soin à long terme pose également des difficultés majeures. De même, l'accès aux outils de suivi biologique pour surveiller et adapter le traitement, notamment la mesure de la charge virale et les tests de résistance génotypiques, est limité. Par ailleurs, le spectre des maladies opportunistes

diverge en Afrique subsaharienne. Bien que ces infections soient similaires dans le monde, leur prévalence varie selon les particularités épidémiologiques régionales. Ainsi, la tuberculose y demeure la principale infection opportuniste en termes de fréquence et de mortalité.

En matière de santé maternelle et infantile, plusieurs défis subsistent. Malgré des progrès, les taux de transmission verticale du VIH demeurent élevés dans certains contextes. De plus, le suivi des grossesses chez les femmes séropositives et la prévention des issues défavorables de grossesses posent problème. Enfin, la prise en charge pédiatrique des enfants nés de mères séropositives, tant sur le plan du diagnostic précoce que de l'initiation et de l'observance du traitement antirétroviral, constitue un enjeu de santé publique majeur pour limiter la mortalité de cette population vulnérable.

III. Justification et objectifs de la thèse

III.1 Justification

En dépit des nombreux progrès réalisés dans la lutte contre la pandémie du VIH/SIDA, et alors que les moyens qui mèneraient à la fin de cette pandémie sont connues selon l'ONUSIDA, le chemin puis pour y parvenir reste cependant semé d'embûches.

Mettre fin à l'épidémie passe nécessairement par l'atteinte des 95-95-95, fixé par l'ONUSIDA. L'atteinte du 2^{ème} et 3^{ème} 95 qui stipulent que 95 % des PVVIH soient sous traitement Antirétroviral et que 95 % des personnes sous traitement aient une charge virale supprimé, sont cruciales dans ce processus. Pour cela il est nécessaire que les patients soient maintenus dans les soins et qu'ils adhèrent au traitement antirétroviral afin d'avoir la meilleure réponse thérapeutique à ce traitement. Cette réponse au traitement est multifactorielle et va dépendre d'une part de l'adhésion du patient mais aussi de l'efficacité du traitement et de ces effets secondaires qui en retour peuvent influencer sur la rétention et l'adhérence au traitement. Chez les femmes en particulier, il y'a des enjeux en lien avec la santé reproductive notamment autour de la transmission mère enfant du VIH. On sait aujourd'hui que le contrôle de la charge virale chez la femme enceinte permet de réduire considérablement la transmission verticale. Mais cela passe nécessairement par un traitement ARV auquel le fœtus est exposé. L'impact propre de ce traitement ou du timing d'initiation sur les issues de grossesse constitue fait l'objet de controverse dans la littérature scientifique et représente un enjeu à prendre en compte dans la prise en charge du VIH chez la femme en âge de procréer.

Les bénéfices de la mise sous traitement précoce et pour tou-te-s est aujourd'hui indiscutable en comparaison aux éventuels risques ou inconvénient. Néanmoins il est important de monitorer tous les effets négatifs potentiels pour orienter la recherche et de fournir des données aux décideurs pour une meilleures prise en charge des PVVIH et comme l'a récemment réaffirmé l'ONUSIDA, pour arriver à la fin de l'épidémie, il ne faut oublier personne.

Ces questions se posent avec plus de pertinence en Afrique subsaharienne et en Afrique de l'ouest en particulier où le fardeau du VIH est un peu moins lourd que dans d'autres régions d'Afrique, mais où la couverture des programmes de soins et de prise en charge thérapeutique par les antirétroviraux est également beaucoup moins avancée [133].

Par ailleurs, le traitement évolue régulièrement selon l'avance de la recherche, entraînant une évolution des recommandations de prise en charge. Au regard des recommandations actuelles sur

le passage vers les régimes à base de DTG, la question de l'accès et du déploiement de cette transition ainsi que les effets métaboliques déjà évoqué dans la littérature doivent faire l'objet d'évaluation et de monitoring. Concernant la santé reproductive, la littérature scientifique est divergente sur l'impact du traitement ARV sur l'issue des grossesses, et y apporter une réponse permettrait de rassurer ou de maintenir une certaine vigilance sur ces questions.

Dans ce contexte actuel du traitement pour tous, en particulier en Afrique de l'ouest, et alors que nous avançons en vie réelle vers la mise sous traitement effective de toute les personnes dépistées positives, nos questionnements sont les suivants :

- **Comment les programmes de soins VIH retiennent les patients et fournissent des services adéquats sur le long terme, et comment la différence entre les sexes en matière d'attrition persiste ?**

Quels sont les taux d'attrition à long terme dans les programmes de soins VIH ? Quelles sont les proportions de perdus de vues, de transferts et de décès ? Quels sont les facteurs associés à la sortie des soins ? Quelle est en moyenne la réponse immunitaire à long terme dans ces programmes ? En particulier, peut-on mettre en évidence des différences entre les hommes et les femmes en termes d'attrition de de réponse au traitement antirétroviral ?

- **Comment se passe la transition vers les régimes à base de DTG dans les programmes de soins VIH depuis les dernières recommandations de l'OMS et quels est l'impact sur les troubles métaboliques documentés dans d'autres contextes.**

Quels sont les tendances évolutives de l'adoption des régimes à base de DTG dans les programmes de soins, quelles sont les différences selon le sexe dans l'adoption du DTG suite aux restrictions initiales chez les femmes en âge de procréer et quels sont les autres prédicteurs ? Quel est l'impact du DTG sur l'évolution pondérale chez les patients ouest-africains ?

- **Comment les médicaments utilisés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et dans la prévention de la tuberculose impactent les issues de grossesses chez les femmes sous séropositives sous traitement ?**

Quel est l'impact du traitement précoce et du timing d'initiation du traitement ARV sur l'issue des grossesses ? Quels est l'impact de l'exposition au premier trimestre de la grossesse, à la chimioprophylaxie à l'Isoniazide.

III.2 Objectifs du travail de thèse

III.2.1 Objectif général

Analyser les défis et les perspectives de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest à l'ère du "traitement pour tou·te·s", en accordant une attention particulière au continuum des soins en fonction le genre et à l'effet des ARV sur les issues de grossesse des femmes vivant avec le VIH.

III.2.2 Objectifs spécifiques

1. Évaluer en fonction du sexe l'attrition et la réponse immunologique au traitement antirétroviral parmi les adultes infectés par le VIH sur un suivi de 10 ans après initiation du traitement dans des programmes de soins du VIH en Afrique de l'Ouest.
2. Évaluer en fonction du sexe la transition vers les régimes à base de DTG et les facteurs prédictifs de l'adoption du DTG chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest au cours de la période 2019-2021.
3. Comparer en fonction du sexe l'évolution pondérale chez les PVVIH sous traitement antirétroviral avant et après le passage à un traitement à base de DTG ainsi que l'association entre le traitement à base de DTG associé et le gain de poids significatif, défini comme une augmentation $\geq 10\%$, par rapport à une population de référence qui est restée sous traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse ou d'inhibiteurs de protéase.
4. Évaluer l'effet du timing d'initiation du traitement ARV et du traitement précoce sur la survenue d'issues défavorables de grossesses.
5. Évaluer l'effet de l'exposition durant le premier trimestre de la grossesse à la prophylaxie à l'isoniazide et les issues défavorables de grossesses.

IV. Méthodes

IV.1 Cadre de réalisation de la thèse :

IV.1.1 Structure de recherche impliquées :

IV.1.1.1 Le centre Inserm U1219 /BPH, l'ISPED et l'équipe de recherche à Bordeaux

J'ai été formé à l'ISPED (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement) en master de Santé Publique, mention Epidémiologie. J'ai intégré l'équipe GHiGS (Global Health in Global South) anciennement « VIH, Cancer et Santé Globale dans les pays à ressources limitées » puis IDLIC (Infectious Diseases in Lower Income Countries) en tant que stagiaire du master 1 puis du master 2. L'équipe GHiGS labellisé IRD (EMR 271) récemment est aujourd'hui dirigée par les Dr Olivier MARCY et Renaud BECQUET et fait partie des dix équipes que compte actuellement le centre de recherche BPH (Bordeaux Population Health), centre Inserm UMR 1219.

Le BPH de l'Inserm UMR 1219 est un centre de recherche en santé publique de renommée internationale. Ses équipes mènent des travaux sur des problématiques variées telles que le cancer, les maladies neurodégénératives, les traumatismes, les maladies infectieuses, la santé mentale et la nutrition. En partenariat avec le CHU de Bordeaux, le BPH soutient également des études cliniques. Il collabore étroitement avec l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux, qui propose des formations diplômantes (masters, diplômes universitaires) incluant des partenariats internationaux, notamment en Afrique de l'Ouest.

L'équipe GHiGS possède plus de 20 ans d'expertise dans le domaine du VIH. Ses activités de recherche se sont progressivement étendues à d'autres maladies infectieuses (paludisme, tuberculose, hépatites, fièvres hémorragiques dont Ebola), ainsi qu'à des problématiques prioritaires dans les pays à ressources limitées comme le cancer et la santé reproductive. L'équipe est structurée autour de deux axes complémentaires : recherche clinique et recherche en santé publique. Cette équipe est fortement engagée sur des enjeux stratégiques de la recherche VIH tels que le traitement précoce, la prévention de la transmission mère-enfant, les comorbidités associées au VIH ou l'amélioration du dépistage et de la prise en charge, chez l'adulte et l'enfant. Ses travaux sont menés avec de nombreux partenaires en Afrique subsaharienne, principalement en Afrique de l'Ouest, mais aussi en Afrique du Sud et dans d'autres pays à revenu faible ou intermédiaire (Brésil, Géorgie, Asie du Sud-Est). Ainsi, l'équipe contribue à éclairer les

recommandations de l'OMS, comme avec l'essai TEMPRANO sur la généralisation des traitements antirétroviraux. La finalité appliquée de ses recherches est de servir les pratiques cliniques des partenaires, en apportant des connaissances et des outils d'intervention en santé publique. Il s'agit donc d'une recherche à la fois clinique et interventionnelle, qui participe au développement des systèmes de santé locaux et à la formation d'acteurs de terrain.

IV.1.1.2 Le programme de recherche PAC-CI à Abidjan, Côte d'Ivoire

L'équipe GHiGS travaille depuis plus de 25 ans en lien étroit avec le Programme PAC-CI, une équipe ivoirienne et site ANRS de Côte d'Ivoire. Au fil des années, le montage institutionnel de cette collaboration franco-ivoirienne a évolué, passant d'une équipe binationale à un Laboratoire International Associé (LIA) réunissant une équipe française (centre Inserm 1219) et une équipe ivoirienne (Programme PAC-CI). Les deux équipes sont sous tutelle académique de leur pays respectif. Les objectifs de ce partenariat LIA sont de mener des recherches utiles aux populations et de former de jeunes chercheurs appelés à devenir cadres de la recherche dans leurs équipes et leurs pays. Les équipes PAC-CI et Inserm UMR1219 collaborent depuis plusieurs années sur la recherche sur le VIH. La précocité de la prise en charge est un thème commun traité lors d'essais cliniques dont les résultats ont influencé les recommandations de l'OMS en faveur d'une prise en charge plus précoce l'essai TEMPRANO précédemment évoqué. Ce partenariat s'est encore plus renforcé en 2023 avec la signature de la convention PRISME-CI (Plateforme de Recherche Internationale en Santé Mondiale – Côte d'Ivoire) entre la France et la Côte d'Ivoire, promue par l'ANRS-MIE, et dont l'Inserm, l'IRD, l'Université de Bordeaux et les ministères ivoiriens de la recherche, de la santé et des finances sont signataires. PRISME-CI est coordonnée par les Drs. Raoul Moh et Renaud Becquet en leurs qualités respectives de directeur scientifique et référent Nord pour cette plateforme.

IV.1.2 Activités pendant le parcours doctoral

Au cours de ma thèse, dont le sujet initial portait sur la santé de la reproduction des femmes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral, j'ai été chef de projet de la cohorte WETIV-R, une cohorte observationnelle non interventionnelle qui visait à documenter les principaux indicateurs de la santé de la reproduction chez des femmes ouest-africaines infectées par le VIH, en âge de procréer et nouvellement mises sous TARV, dans un contexte d'intégration des soins de santé sexuelle et reproductive à la prise en charge du VIH. J'ai été notamment impliqué dans la mise en

place et le suivi de cette cohorte. La cohorte WETIV-R a débuté en juin 2016 avec un suivi de cinq ans des patientes et elle est aujourd'hui fermée et l'analyse des données et la valorisation est en cours. J'ai intégré l'équipe leDEA en mars 2020 dans laquelle je suis actuellement coordinateur et responsable de l'axe « Continuum de soins VIH chez l'adulte ».

Durant les premières années de thèse, j'ai réalisé des activités d'enseignement (monitorat : équivalent 64h TD par an) notamment en master 2 Santé International (Remise à niveau en Epidémiologie, Suivi Ateliers de préparation stage), master 1 santé Publique présentiel (TD d'épidémiologie), Master1 SP EAD (Tutorat, Encadrement Projet tutoré) et Licence 2 MIASH (TD, Introduction à l'épidémiologie). Dans le cadre de cette thèse je suis aussi membre du Réseau doctoral de l'EHESP.

IV.2 Plateformes de données

IV.2.1 Le Réseau Adulte leDEA d'Afrique de l'Ouest

Le réseau leDEA (International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS) est un consortium de recherche international créé en 2006 par le National Institutes of Health (NIH) des États-Unis afin de fournir une ressource riche et diversifiée en données sur le VIH à l'échelle mondiale. Le réseau leDEA recueille des données de routine de plus de 2,2 millions de personnes vivant avec le VIH ou exposées au risque d'infection, fournies par des centres cliniques et des groupes de recherche dans 44 pays. Le consortium regroupe sept régions géographiques dans le monde : l'Asie-Pacifique, les Caraïbes, l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique centrale, de l'Est, du Sud et de l'Ouest, et l'Amérique du Nord.

Le réseau mène des recherches régionales et mondiales (multirégionales), les chercheurs interagissant via cette plateforme pour partager leur expertise multidisciplinaire et répondre à des questions de recherche hautement prioritaires. Il s'agit entre autres d'évaluer la cascade de traitement du VIH, les co-infections comme la tuberculose et l'hépatite, les cancers et les maladies non transmissibles, y compris la santé mentale et les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives.

La collaboration leDEA Afrique de l'Ouest est coordonnée à l'Université de Bordeaux, France, avec un bureau régional hébergé par le programme PACCI, une organisation non gouvernementale orientée vers la recherche et située à Abidjan, Côte d'Ivoire. Les institutions partenaires sont

l'université Emory, Atlanta et l'université de Washington, Seattle aux Etats Unis d'Amérique. Elle est dirigée conjointement par le Dr Antoine Jaquet (Université de Bordeaux, INSERM, IRD, Bordeaux, France), le Pr. Didier Ekouevi (Université de Lomé, Togo), et le Pr. Igho Ofotokun (Université Emory, Atlanta, USA).

La collaboration leDEA Afrique de l'ouest (leDEA-WA) fait partie intégrante du consortium global leDEA depuis sa création en 2006 et inclue des cliniciens et des épidémiologistes impliqués dans la prise en charge du VIH en Afrique. Les domaines de recherche prioritaires actuels sont axés sur le continuum des soins liés au VIH dans un contexte de traitement universel, ainsi que sur les comorbidités liées au VIH, notamment la tuberculose et le cancer du col de l'utérus, la santé mentale et les maladies non transmissibles (MNT). Elle aborde les questions de recherche par le biais de bases de données de cohortes régionales établies et par la mise en œuvre de cohortes prospectives innovantes et approfondies de personnes vivant avec le VIH.

Les objectifs principaux sont les suivants :

- Identifier les obstacles individuels et structurels associés au continuum des soins du VIH, du dépistage du VIH à la rétention dans les soins et à la suppression virale en Afrique de l'Ouest.
- Évaluer l'impact des nouvelles approches préventives visant la morbidité liée au SIDA, y compris le cancer du col de l'utérus et la tuberculose.
- Déterminer le poids et les prédicteurs des maladies non transmissibles chez les PVVIH sous traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest et évaluer leur impact sur les événements de santé liés au VIH.

La collaboration leDEA-WA rassemble régulièrement les données collectées par les programmes de soins VIH participants sur les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) initiant un traitement antirétroviral (TAR) au niveau régional. Ces données sont standardisées et fusionnées en une base de données unique Afrique de l'ouest communément appelé « Merger ». La BDD à date est le Merger 8 constitué en mars 2022, à partir des données de 17 programmes VIH Adultes et pédiatriques et comprend plus de 50 000 patients adultes (16≥ ans) qui ont déjà initié un TARV dans les sites participants et plus de 12 000 enfants et adolescents inscrits dans les soins des cliniques pédiatriques du VIH.

Le Merger 8 Adulte inclue des données de sept programmes de soins VIH localisés dans des zones urbaines ou péri-urbaines de cinq pays d'Afrique de l'ouest. Ce sont : l'Hôpital du Jour du Centre

hospitalier universitaire (CHU) Sourou Sanou à Bobo-Dioulasso au Burkina Faso ; le programme VIH de l'ONG Espoir Vie Togo (EVT) à Lomé au Togo ; le Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation (CePReF), Centre médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Centre Intégré De Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA) à Abidjan en Côte d'Ivoire ; le Centre National Hospitalier Universitaire (CNHU) de Cotonou au Bénin et le Nigerian Institute Of Medical Research (NIMR) à Lagos au Nigéria.



Figure 10. Répartition géographique des programmes de soins VIH Adultes membres du réseau leDEA Afrique de l'Ouest.

Source : <http://iedea-wa.org/>

IV.2.2 L'essai clinique randomisé TEMPRANO

IV.2.2.1 Hypothèse

L'essai clinique TEMPRANO a été conçu entre 2005 et 2007 pour étudier l'intérêt de débuter le traitement antirétroviral (ARV) plus tôt que les recommandations de l'OMS à l'époque.

En 2006, les directives de l'OMS préconisaient l'initiation d'un TARHA lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ des patients descendait sous le seuil de 200/mm³ (pour les stades cliniques 1 et 2 de l'OMS) ou de 350/mm³ (stade 3), quel que soit le taux de CD4 au stade clinique 4. Cependant, notre équipe a émis l'hypothèse qu'un bénéfice substantiel pouvait être obtenu en Afrique Subsaharienne par une initiation encore plus précoce du TARV, et ce en raison de la prévalence élevée dans cette région de pathologies dites "communautaires à comportement opportuniste", notamment la tuberculose.

Par ailleurs, l'essai TEMPRANO visait aussi à établir la place d'une chimioprophylaxie antituberculeuse dans une stratégie de traitement ARV précoce. Bien que l'efficacité de cette chimioprophylaxie ait été démontrée chez des patients VIH+ avec un faible taux de CD4, son intérêt restait à confirmer chez des patients initiés précocement au TARHA et maintenant ainsi un taux de CD4 élevé.

IV.2.2.2 Type d'essai et Sites :

Il s'est agi d'un essai de supériorité de phase 3, randomisé 1:1, en plan factoriel 2x2, sans insu sur le traitement, multicentrique. L'essai a été conduite à Abidjan, en Côte d'Ivoire, dans 9 centres de soins, du CHU aux centres de santé communautaires.

IV.2.2.3 Objectifs

Chez des personnes adultes infectées par le VIH n'ayant ni tuberculose maladie en cours ni autre critère OMS à débiter le traitement ARV :

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

IV.2.2.4 Critère d'éligibilité

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

Les critères de non inclusion étaient : grossesse ou allaitement en cours ; sérologie positive pour le VIH-2 seul ; signes cliniques compatibles avec une pathologie sévère dont le diagnostic ne serait

pas encore affirmé, tels que fièvre, amaigrissement, diarrhée ou toux non encore expliquée (liste non exhaustive) ; multithérapie ARV débutée auparavant ; insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère connues.

IV.2.2.5 Traitements de l'essai

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

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

Régime de TARV de première intention pour les personnes avec indication à débiter le TARV :

- Préférentiellement ténofovir-emtricitabine-efavirenz pour les hommes infectés par le VIH-1 seul, ou pour les femmes infectées par le VIH-1 seul remplissant les deux conditions suivantes : contraception efficace effective, et absence d'antécédent de prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine 6 mois avant l'inclusion ;
- Pour les femmes ne prenant pas de contraception et/ou ayant un antécédent de prophylaxie de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine, et pour les personnes co-infectées par les VIH 1 et 2 : ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir pour les personnes des bras 1 et 2, et ténofovir-emtricitabine-zidovudine pour les personnes des bras 3 et 4.

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

IV.2.2.6 Suivi dans l'essai :

Dans l'essai Temprano, le suivi des patients était de 30 mois après l'inclusion. L'analyse principale avait lieu à la fin des 30 mois. Un suivi prolongé a été proposé jusqu'à ce que tous les patients atteignent 30 mois de suivi. Ce suivi prolongé suivait les mêmes procédures. Des examens protocolaires étaient réalisés pendant les périodes initiale et prolongée.

IV.2.2.7 Dépistage des grossesses et datation de l'âge gestationnel:

Le dépistage systématique des grossesses potentielles était réalisé par l'équipe médicale à chaque visite de suivi, programmée à 1, 2, 3 mois, puis tous les 3 mois de M3 à M30. En cas d'aménorrhée ou de tout autre signe clinique évocateur d'une grossesse, un test urinaire de grossesse était systématiquement proposé. Un résultat positif au test urinaire était ensuite corroboré par échographie pour déterminer l'âge gestationnel. En cas de discordance entre le test urinaire et les résultats échographiques, un test de confirmation par mesure des β-hCG urinaire était recommandé. L'âge gestationnel était estimé par échographie réalisée entre 6 et 22 semaines d'aménorrhée. Sans échographie ou si l'échographie était réalisée avant 6 semaines ou après 22 semaines d'aménorrhée, la date des dernières règles était utilisée pour dater la conception. Pour les grossesses interrompues, le moment et le type d'interruption (spontanée, volontaire ou thérapeutique) étaient enregistrés. Pour les naissances vivantes, les caractéristiques du nouveau-né étaient documentées.

IV.3 Approches analytiques

Les approches analytiques employées comprennent essentiellement des modèles de régression logistiques, des modèles de survie de Cox à risques compétitifs, des modèles linéaires mixtes à pente fractionnée.

Concernant les données de la cohorte observationnelle leDEA Afrique de l'Ouest, plusieurs méthodes statistiques ont été utilisées :

- Pour l'évaluation de l'attrition sous traitement antirétroviral à 10 ans, des modèles de régression logistique ont permis de mesurer le risque de perdus de vue après l'initiation. Des modèles à risques compétitifs de type Cox ont ensuite été employés pour analyser l'attrition globale sur 10 ans, en prenant en compte le décès et le transfert vers d'autres centres comme risques compétitifs.
- L'évolution de la réponse immunologique au cours du temps a été modélisée via des modèles linéaires mixtes à pentes fractionnées (double pente). Ce type de modèle permet de prendre en compte l'ensemble des mesures répétées du taux de CD4 chez un même patient, en définissant un point de changement dans la pente de l'évolution.
- Concernant l'analyse du passage vers les traitements à base de dolutégravir, des courbes d'incidence cumulée ont permis de tracer l'évolution des taux d'adoption selon le sexe. Puis des régressions de Cox ont identifié les déterminants de l'initiation d'un traitement par dolutégravir.
- Enfin, l'impact du dolutégravir sur la variation de poids a fait l'objet de deux approches : une analyse avant/après basée sur un modèle linéaire mixte à double pente, et une analyse comparative entre patients avec et sans passage vers le dolutégravir s'appuyant sur une pondération sur l'inverse du score de propension afin de rendre les groupes plus comparables quant au regard de la probabilité de recevoir ou non le traitement.

Pour l'essai clinique TEMPRANO, l'effet du moment d'initiation du traitement antirétroviral sur les issues de grossesses a été étudié au moyen de régressions logistiques avec prise en compte d'un effet aléatoire sur les sites d'inclusion. Trois approches complémentaires ont été utilisées : une analyse en intention de traiter selon la randomisation initiale, une analyse en fonction du traitement effectivement reçu, et une analyse intermédiaire dite "per protocol" excluant les participantes ayant dévié de leur bras de randomisation.

V. Résultats

Ce chapitre résultats de la thèse présente l'aboutissement de travaux que nous avons conduit et qui répondent aux objectifs présentés dans le chapitre précédent. Il résume sous formes de quatre articles originaux et une lettre à l'éditeur les cinq études distinctes que nous avons conduit sur certains enjeux majeurs de la prise en charge des patients vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest.

- Attrition et réponse au traitement antirétroviral sur dix ans : le premier article examine les différences de sexe dans l'attrition et la réponse immunologique au traitement art sur une période de dix ans. Cette étude révèle des taux d'attrition élevés en particulier chez les hommes, avec une meilleure réponse immunologique observée chez les femmes.
- Différence selon le sexe dans la Transition vers le DTG : Le deuxième article explore les disparités de sexe dans l'adoption des régimes thérapeutiques à base de DTG, soulignant les variations dans les taux d'adoption entre les hommes et les femmes au fil du temps avec une hétérogénéité des pratiques et du déploiement du DTG entre les programmes de soins VIH.
- Changements de Poids Associés au DTG : Le troisième article se penche sur l'impact du changement de traitement vers un régime basé sur le DTG sur le poids corporel, notant une augmentation significative du poids, en particulier chez les patients passant d'un traitement à base d'éfavirenz ou de protéase inhibitrice.
- Initiation du Traitement ART et Issues de Grossesse : Le quatrième article évalue l'association entre le moment de l'initiation du traitement ART et les résultats de grossesse, ne trouvant aucune différence significative entre l'initiation immédiate et différée du traitement.
- Thérapie Préventive à l'Isoniazide pendant la Grossesse : Enfin, le cinquième article examine l'incidence des résultats adverses de la grossesse chez les femmes sous thérapie préventive à l'isoniazide, offrant des perspectives importantes sur la sécurité de cette thérapie pendant la grossesse.

Dans les sections suivantes, chaque étude sera présentée en détail, suivie d'une analyse des implications de ces résultats sur la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest, avec une attention particulière portée aux différences de genre et aux défis associés à l'ère du traitement pour tous.

V.1 Attrition et réponse à la thérapie antirétrovirale à long terme en Afrique de l'ouest

V.1.1 Contexte

Le traitement antirétroviral améliore la survie et la qualité de vie des patients PVVIH, mais seulement s'ils restent en permanence dans le système de soins et s'ils adhèrent de manière rigoureuse au traitement. La rétention dans les soins et l'adhésion au traitement antirétroviral sont donc cruciales pour assurer une prise en charge optimale et durable des PVVIH, étant donné la chronicité de cette infection. Retenir les patients dans les soins et leur assurer une réponse optimale au traitement représente des défis majeurs dans la gestion de cette maladie, en particulier en Afrique de l'Ouest où les ressources pour le suivi du VIH sont limitées. Étant donné la nature chronique de l'infection par le VIH et le suivi prolongé des patients dans des cohortes, il est essentiel de comprendre comment les programmes de soins du VIH en Afrique de l'Ouest parviennent à maintenir les patients dans les soins et comment ces patients répondent au traitement sur le long terme. Face à ces enjeux, nous avons mené une étude qui s'est attachée à mesurer l'attrition, ou sortie des soins, et la réponse au traitement antirétroviral sur le long terme chez les patients séropositifs initiant un traitement ARV. La réponse au traitement a été évaluée par l'évolution du taux de lymphocytes T CD4+, le marqueur biologique le plus accessible durant la période d'étude dans les divers programmes de soins du VIH participants.

Par ailleurs, des disparités liées au sexe dans la rétention dans les soins et la réponse immunologique sous ART ont été précédemment rapportées dans la littérature. Cette étude apporte des éclairages importants sur la rétention dans les soins et la réponse immunologique au traitement en fonction du sexe dans le contexte spécifique de l'Afrique de l'Ouest, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des défis et des opportunités pour la prise en charge des PVVIH dans cette région.

V.1.2 Résumé de l'article

Introduction : Des différences entre les sexes ont déjà été rapportés en Afrique subsaharienne en ce qui concerne l'attrition et la réponse immunologique après l'instauration du traitement antirétroviral (TARV), mais le suivi était généralement limité aux deux ou trois premières années suivant l'initiation du TARV. Nous avons évalué les différences entre les hommes et les femmes pour ces mêmes indicateurs au cours des dix années suivant le début du traitement antirétroviral dans des programmes de soins VIH adultes d'Afrique de l'Ouest.

Méthodes : Nous avons utilisé les données des patients inclus dans les cohortes de la collaboration leDEA Afrique de l'Ouest, qui ont initié TARV entre 2002 et 2014. Nous avons modélisé les risques de non-suivi et d'attrition à 10 ans, ainsi que la réponse immunologique en fonction du sexe en utilisant une analyse de régression logistique, une analyse de survie avec effet aléatoire et des modèles linéaires mixtes, respectivement.

Résultats : Au total, 71 283 patients (65,8 % de femmes) ont contribué à 310 007 années-personnes de suivi dans 16 programmes de soins VIH de huit pays d'Afrique de l'Ouest. L'incidence cumulée de l'attrition 10 ans après le début du traitement antirétroviral a atteint 75 % et 68 % pour les hommes et les femmes, respectivement. Le fait d'être un homme était associé à un risque accru de non-suivi après le début du TARV (5,1 % contre 4,0 %, rapport de cotes ajusté : 1,25 [IC 95 % : 1,15-1,35]) et d'attrition tout au long de la période de 10 ans suivant le début du TARV : les rapports de risques ajustés étaient de 1,22 [IC 95 % : 1,17-1,27], 1,08 [IC 95 % : 1,04- 1,12] et 1,04 [IC 95 % : 1,01- 1,08] au cours de la première année, des années 2 à 4 et des années 5 à 10, respectivement. Une meilleure réponse immunologique a été obtenue par les femmes que par les hommes : le gain mensuel de CD4 était de 30,2 et 28,3 cellules/ml au cours des quatre premiers mois et de 2,6 et 1,9 cellules/ μ l par la suite. Au final, les femmes ont atteint le seuil moyen de 500 cellules CD4/ μ l au cours de leur 6ème année de suivi alors que les hommes ne l'ont pas atteint même à la fin de la période de suivi de 10 ans. La proportion de patients atteignant le seuil était beaucoup plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 10 ans depuis le début du traitement antirétroviral (65 % contre 44 %).

Conclusions : En Afrique de l'Ouest, l'attrition est inacceptablement élevée dans les deux sexes. Les hommes sont plus vulnérables que les femmes en ce qui concerne l'attrition et la réponse immunologique au traitement antirétroviral dans les 10 ans qui suivent le début du traitement.


Des stratégies de traçage innovantes et adaptées au sexe sont nécessaires pour les patients pris en charge afin de monitorer l'attrition et de détecter les groupes à haut risque de manière à ce qu'ils puissent rester dans le système de soins avec une infection durablement contrôlée.

V.1.3 Article 1 : Attrition et réponse au traitement antirétroviral sur un suivi de dix ans chez les adultes initiant une trithérapie antirétrovirale

Ce chapitre contient l'article « Ten-year attrition and antiretroviral therapy response among HIV-positive adults: a sex-based cohort analysis from eight West African countries » qui a été publié dans la revue Journal of International AIDS Society (JIAS).

RESEARCH ARTICLE

Ten-year attrition and antiretroviral therapy response among HIV-positive adults: a sex-based cohort analysis from eight West African countries

Thierry Tiendrebeogo^{1,§} , Eug' ene Messou², Shino Arikawa¹, Didier K Ekouevi³, Aristophane Tanon⁴, Vivian Kwaghe⁵, Eric Balestre¹, Marcel Djimon Zannou⁶, Armel Poda⁷, FranJcois Dabis¹, Antoine Jaquet¹, Albert Minga⁸, Renaud Becquet¹ and leDEA West Africa Collaboration

[§]Corresponding author: Thierry Tiendrebeogo, 146 Rue L. eo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex France. Tel: +0033 628 825 830. (kiswend-sida-thierry.tiendrebeogo@u-bordeaux.fr)

Abstract

Introduction: Sex differences have already been reported in sub-Saharan Africa for attrition and immunological response after antiretroviral therapy (ART) initiation, but follow-up was usually limited to the first two to three years after ART initiation. We evaluated sex differences on the same outcomes in the 10 years following ART initiation in West African adults.

Methods: We used cohort data of patients included in the leDEA West Africa collaboration, who initiated ART between 2002 and 2014. We modelled no-follow-up and 10-year attrition risks, and immunological response by sex using logistic regression analysis, survival analysis with random effect and linear mixed models respectively.

Results: A total of 71,283 patients (65.8% women) contributed to 310,007 person-years of follow-up in 16 clinics in eight West African countries. The cumulative attrition incidence at 10-year after ART initiation reached 75% and 68% for men and women respectively. Being male was associated with an increased risk of no follow-up after starting ART (5.1% vs. 4.0%, adjusted Odds Ratio: 1.25 [95% CI: 1.15 to 1.35]) and of 10-year attrition throughout the 10-year period following ART initiation: adjusted Hazard Ratios were 1.22 [95% CI: 1.17 to 1.27], 1.08 [95% CI: 1.04 to 1.12] and 1.04 [95% CI: 1.01 to 1.08] during year 1, years 2 to 4 and 5 to 10 respectively. A better immunological response was achieved by women than men: monthly CD4 gain was 30.2 and 28.3 cells/mL in the first four months and 2.6 and 1.9 cells/ λ L thereafter. Ultimately, women reached the average threshold of 500 CD4 cells/ λ L in their sixth year of follow-up, whereas men failed to reach it even at the end of the 10-year follow-up period. The proportion of patients reaching the threshold was much higher in women than in men after 10 years since ART initiation (65% vs. 44%).

Conclusions: In West Africa, attrition is unacceptably high in both sexes. Men are more vulnerable than women on both attrition and immunological response to ART in the 10 years following ART initiation. Innovative tracing strategies that are sex-adapted are needed for patients in care to monitor attrition, detect early high-risk groups so that they can stay in care with a durably controlled infection.

Keywords: HIV; antiretroviral therapy; sex; attrition; Immunological response; West Africa

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

Received 20 July 2020; Accepted 9 April 2021

Copyright © 2021 The Authors. *Journal of the International AIDS Society* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the International AIDS Society.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1 | INTRODUCTION

In 2016, the World Health Organization recommended that all HIV-infected patients be treated with antiretroviral therapy (ART) irrespective of CD4-cell counts and clinical stage [1]. The introduction of this universal treatment policy has been an important and positive milestone in the fight against HIV/ AIDS. This, however, led to an increased number of patients eligible for ART, thus challenging the delivery of adequate HIV

care to both newly eligible patients and those already on ART in resource-limited settings.

ART improves survival and quality of life in HIV-positive patients, but only when they remain permanently in care and adhere to treatment [2]. As the number of people living with HIV on ART increases, concerns have been raised for long-term retention and response to treatment. Several studies have shown that retention of patients on ART was suboptimal across different settings [3-9]. A systematic review on the

data from 13 sub-Saharan African countries showed 75% and 62% retention rates at 12 and 24 months respectively [9]. Similarly, a meta-analysis on HIV-positive adults in 42 low-and middle-income countries reported retention rates of 78%, 71% and 69% at 12, 24 and 36 months respectively [4]. More recently, the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) group reported that only 52% of African patients were retained in care five years following ART initiation. This rate improved to 66% after accounting for undocumented mortality and self-transfers [6].

Factors behind poor retention have been extensively investigated [8-16], and body of evidence has shown that the reasons behind the loss of patients were generally multi-factorial. Sex was identified, however, as one of the most consistent determinants for loss to care, with male patients showing excess mortality [17] and higher risk of attrition [8,14,18].

Retention in care is the first-level indicator to estimate ART programme's effectiveness [2,19-21] and to evaluate progress towards the United Nations AIDS Programme (UNAIDS) 90-90-90 and 95-95-95 targets [22,23]. However, being retained in care does not guarantee adequate treatment response. In sub-Saharan Africa, CD4 count is the most commonly available biological marker allowing evaluation of treatment response to ART. Previous studies have reported gender differences in immunological response with better immune reconstitution for women than for men [24-26].

Retention in care and immunological response in ART-treated patients have been reported already in many African settings, but less evidence is available from West Africa where the burden of HIV is somewhat lower than in other African regions but where the coverage of care and ART programmes is also far less advanced [27]. In addition, the majority of the available reports assessed the programmatic and clinical outcomes at two to three years following ART initiation only. A previous study on attrition in West Africa did not go further than 12 months of follow-up on ART [3]. Little is therefore known about how HIV care programmes retain patients in care and provide adequate services in a longer time span and whether the sex difference in attrition persists. We evaluated 10-year attrition and immunological response to ART by sex among HIV-infected adults followed in large HIV care programmes throughout West Africa.

2 | METHODS

2.1 | The IeDEA West Africa collaboration

The IeDEA international research consortium was established in 2006 by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) to consolidate, curate and analyse data on care and treatment of HIV to evaluate the outcomes of people living with HIV/AIDS. IeDEA collects such data from seven international regional data centres, including four in Africa, and one each in the Asia-Pacific region, the Central/South America/Caribbean region and North America [28].

We conducted a cohort analysis on the data extracted from the IeDEA West Africa collaboration [29]. The present data set included medical records from 16 HIV-care centres over eight countries participating in this network throughout West Africa: Benin (n = 1), Burkina Faso (n = 2), Co[^]te d'Ivoire (n = 6), Guinee Conakry (n = 1), Mali (n = 2), Nigeria (n = 2),

Senegal (n = 1) and Togo (n = 1). Demographic, clinical, biological and therapeutic information was routinely and prospectively collected at these HIV care centres using a standardized data format and submitted to the IeDEA West Africa data coordinating centre based in Co[^]te d'Ivoire.

Data were collected between January 1, 2002 and December 31, 2016 in all clinics and extended to December 31, 2018 at seven clinics in five countries (Benin, Burkina Faso, Co[^]te d'Ivoire (n = 3), Senegal, Togo).

Eligible patients for this study were HIV-positive adults aged 16 years or older at ART initiation and having started triple combination-based ART between January 1, 2002 and December 31, 2014. Patients with missing information on either sex, date of birth or date of ART initiation were excluded from the analyses. We considered as CD4 count at baseline the measure is taken at the closest date to ART initiation within a window period of six months prior to and one month after ART initiation. CD4 cell count measurement was recommended every six months in all settings but the actual observed frequency varied across HIV-care centres.

2.2 | Statistical analysis

Baseline characteristics of the study population were described by median and frequency and compared by sex using Wilcoxon rank test for quantitative variables and Fisher's exact test for qualitative variables. The overall probability of attrition at 120 months after ART initiation was described by cumulative incidence functions of different types of drop-outs (not returning into care after the first visit, death, loss to follow-up (LTFU) and transfer) and compared by sex.

We distinguished two types of attrition to investigate whether it was influenced by sex. First, we defined patients who never returned into care after ART initiation as "No follow-up." Second, patients who died or were lost to follow-up, that is not returning to the HIV-care centre for six months or more after being engaged into care, were defined as "Loss to care." We used logistic regression models to assess the association between sex and the risk of no follow-up. We then used cause-specific hazard models to assess the association between sex and loss to care. In this later analysis, patients were right-censored at either the date of death, the date of transfer, the last date for which they were known to be alive when patients were not seen at the clinic for at least six months without transfer or death report, the date of database end-point, or 120 months since ART initiation, whichever occurred first. Patients who died but had more than six months of absence from care prior to death were considered as lost to follow-up and were right-censored at the last date for which they were known to be alive. Transfer of patient to another clinic was treated as a competing risk. The overall follow-up time was divided into three periods [Year 1 (M0- M12), Years 2 to 4 (M13-M24) and Years 5 to 10 (M25- M120) following ART initiation], taking into account proportional hazard assumptions. The sample size for each of these three time periods was different since it depended on the number of patients remaining in care at the beginning of the respective period.

In the 10-year following ART initiation, we also investigated the association between sex and immunological response, defined by the evolution of CD4 count. For this purpose, we

included all participants with at least one CD4 count measurement during the follow-up. We estimated CD4 change with a mixed linear model (MLM) with random intercept and random effect on a two-phase slope (e.g. fixed effect on CD4 change). Slope phases were first modelled using MLM without predictor, and slope change timing was then determined by comparing models with different timing of the change. We retained the best model according to the Akaike Information Criterion. Endpoint definitions were the same as in the previous survival analysis. Sex and other covariates alongside their interaction with time were modelled. Gain in CD4 count over time after ART initiation was compared by sex, and the differences were tested using Wald tests. The estimated absolute CD4 T-cell/ μL change over time was then plotted by sex. Residual homoscedasticity and normality were checked graphically.

Sex was the main explanatory variable for both models on attrition and immunological response. Other covariates in these models were age at baseline (<30, 30 to 40 or >40 years), ART starting period (2002 to 2006, 2007 to 2010 or 2011 to 2014). The logistic regression model was adjusted on CD4 count at baseline and the cause-specific hazard models were adjusted on CD4 count as a time depending variable. To take into account unobserved heterogeneity between clinical centres, we adjusted all models for a clinic effect by including the study site as a random effect. Clinical stage and body mass index were described at baseline but not included in the models due to the high frequency of missing values.

All statistical analyses were performed using SAS software (version 9.4 for Windows, Copyright (c) 2002 to 2010 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)

2.3 | Ethical approval

The leDEA West Africa Collaboration obtained authorization from the Ethics committee "Comite de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III" in Bordeaux, France to collect, merge and analyse deidentified data from involved HIV clinics in West Africa. Moreover, each West African site participating in the study obtained authorization from its National Ethics committee.

3 | RESULTS

3.1 | Study population characteristics

A total of 73,243 patients were registered in the leDEA West Africa database. Of these, 1960 were not included due to missing information on sex ($n = 4$) or baseline therapeutic regimen documented as monotherapy or bi-therapy ($n = 1956$). The records of 71,283 patients who initiated triple-based ART between 2002 and 2014 at one of the leDEA West Africa HIV care centres were included in the analyses.

Table 1 shows baseline characteristics of the study sample according to sex. Two-thirds of patients were women (46,893/71,283). Men were significantly older than women at ART initiation with median ages of 40.8 years (Inter Quartile Range [IQR]: 35.1 to 47.2) and 34.0 years (IQR: 29.0 to 40.6) respectively. Overall, CD4 count at baseline was low, but statistically significantly higher in women (184 cells/ μL (IQR: 86 to 301)) than in men (140 cells/ μL (IQR: 55 to 250)). A substantial proportion of patients had missing CD4 count at

baseline (29.8% in men and 28.2 in women). More than half of both male and female patients were started on ART between 2006 and 2010 (55.9% and 56.2% in men and women respectively).

3.2 | Ten-year risk of attrition since ART initiation by sex

Figure 1 represents the cumulative incidence of attrition by sex. Men consistently had a higher probability of attrition compared to women. The probabilities of attrition were 24% and 19% at 12 months, 49% and 43% at 60 months and 74% and 67% at 120 months, for men and women respectively.

Figure 2 shows the stacked plot of cumulative incidence of attrition by attrition type (No follow-up, loss to follow-up, death, transfer). Overall attrition was 21%, 45% and 71% at 12, 60 and 120 months following ART initiation respectively. Overall, patients lost to follow-up accounted for 85% of patient's loss to care. We presented the same figure by sex in Figure S1.

Table 2 shows predictors of no follow-up visit and attrition during Year 1, Years 2 to 4 and Years 5 to 10 following ART initiation. Men were at a higher risk of never returning into care after ART initiation (5.1% in men vs. 4.0% in women, adjusted Odds Ratios [ORa]: 1.25 [95% CI: 1.15 to 1.35]). Throughout the 10-year period following ART initiation, men had an increased risk of attrition compared to women: the adjusted Hazard Ratios (HRa) were 1.22 during Year 1 (95% CI: 1.17 to 1.27; 22.6/100 PY in men and 17.5/100 PY in women), 1.08 during Years 2 to 4 (95% CI: 1.04 to 1.12; 10.3/100 PY in men and 8.9/100 PY in women) and 1.05 during Years 5 to 10 (95% CI: 1.01 to 1.08; 11.9/100 PY in men and 10.3/100 PY in women). Having less than 30 years at ART initiation was associated with a higher risk of no-follow-up as well as a higher risk of attrition during the follow-up. Patients who started on ART between 2006 and 2010 or between 2011 and 2014 were significantly more likely to be at-risk of attrition when compared to those who started on treatment before 2006. This was true for each of the three calendar periods following ART initiation. Low baseline CD4 count (<100 Cells/ μL) was associated with no follow-up and time-dependent CD4 count values were associated with attrition over calendar time, with the risk of attrition decreasing when CD4 increased.

3.3 | Ten-year immunological response by sex

At ART initiation, the median CD4 count was as low as 184 (86 to 301) and 140 (55 to 250) cells/ μL among women and men respectively. The median number of available CD4 measurements all over the 10-year period was 5 per patient (IQR: 3 to 11). Figure 3 shows the average gain in the number of CD4 cells during the 10 years following ART initiation by sex. A steady increase in the first four months following ART initiation was observed; with an average monthly CD4 gain of 28.3 and 30.2 cells/ λL in men and women ($p < 0.001$) respectively. Thereafter, this average monthly CD4 gain was much lower: 1.9 and 2.6 cells/ λL in men and women ($p < 0.001$) respectively.

Consequently, the evolution in the average number of CD4 cells was more pronounced in women than in men (Figure 3).

Table 1. Characteristics of HIV-positive adults initiating antiretroviral treatment in HIV clinics participating to the leDEA West Africa collaboration 2002 to 2018 (N = 71,283)

	Men (N = 24,390)		Women (N = 46,893)		p-value
	n	%	n	%	
Median age at baseline (year) (IQR)	40.8 (35.1 to 47.2)		34.1 (28.9 to 40.7)		<0.001 ^a
Age at Baseline (years)					
16 to 30	2194	9.0	14140	30.2	<0.001 ^b
30 to 40	9107	37.3	19930	42.5	
>40	13089	53.7	12823	27.3	
Median CD4 cell count (Cells/ μ L) (IQR)	140 (55 to 250)		184 (86 to 301)		<0.001 ^a
Baseline CD4 cell count (Cells/ μ L)					
<100	6566	38.3	9449	28.1	<0.001 ^b
100 to 199	4536	26.5	8547	25.4	
200 to 349	3988	23.3	9454	28.1	
350 to 499	1215	7.1	3295	9.8	
\geq 500	817	4.8	2913	8.7	
Unknown (%)	7268 (29.8)		13235 (28.2)		
Year of ART initiation					
Prior to 2006	6064	24.9	10873	23.2	0.0143 ^b
2006 to 2010	13630	55.9	26340	56.2	
2011 to 2014	4696	19.3	9680	20.6	
Initial ART regimen					
2 NRTIs +1 PI	2625	10.8	4477	9.5	<0.001 ^b
2 NRTIs + EFV	11219	46.0	15477	33.0	
2 NRTIs + NVP	9914	40.6	25898	55.2	
Other	632	2.6	1041	2.2	
Body mass index					
Low weight	2362	27.5	5628	31.5	<0.001 ^b
Normal	5053	58.7	9272	51.9	
Overweight	1189	13.8	2981	16.7	
Unknown (%)	15786 (64.7)		29012 (61.9)		
Baseline clinical stage					
CDC A/B. WHO I/II	2669	49.6	6302	55.9	<0.001 ^b
CDC C. WHO III/ IV	2711	50.4	4970	44.1	
Unknown (%)	19010 (77.9)		35621 (76.0)		

^ap-value from Wilcoxon rank sum test.

^bp-value from Fisher's exact test.

The average CD4 count in women reached the 500 CD4 cells/ λ L threshold in their sixth year of follow-up while that in men barely reached this threshold at the end of the 10-year follow-up period. Of the patients who were retained in care after 10 years since ART initiation, 65% and 44% reached the threshold of 500 CD4 cells/ λ L in women and men respectively.

We run three separate sensitivity analyses. The first included baseline CD4 count as a confounder in the model and showed similar estimates with persisting sex difference (data not shown). The second looked at patients who remained in care at 10 years and showed similar estimates with persisting sex difference (Figure S2). The third looked at patients with the same baseline CD4 range and showed persisting sex differences for all CD4 ranges (<100; 100 to 200; 200 to 350; >350) (Figure S3).

4 | DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to provide long-term follow-up data aimed at addressing both attrition and immunological response by sex among HIV-positive adults on ART in West Africa. This analysis was performed on a very large sample of 71,283 adult patients, covering 16 HIV-care centres across eight countries over a 10-year period.

Our study confirms the findings of previous studies that men had a higher risk of attrition when compared to women and suggests that this increased risk in men is likely to persist in the long-term [15,30,31]. A study from the leDEA Southern Africa collaboration showed an excess risk of mortality and LTFU in men during the first 36 months following ART initiation when compared to women [30]. Likewise, studies in Zimbabwe and the Democratic Republic of Congo [8,18] found a

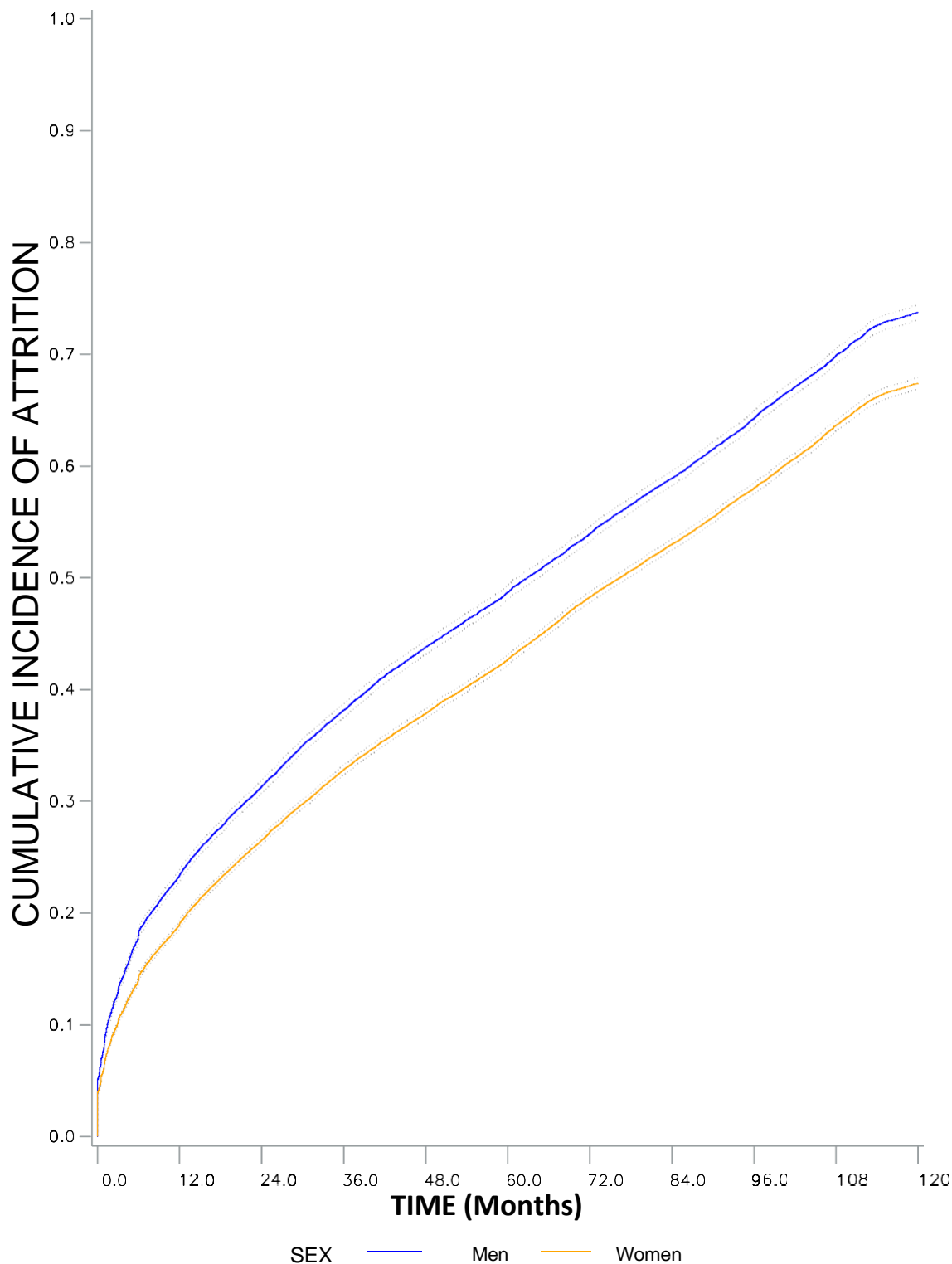


Figure 1. Ten-year cumulative incidence function of attrition and 95% CI by sex. leDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

higher risk of attrition in men in the first 12 and 36 months following ART initiation when compared with women. In 2014, a study from three East African countries (Tanzania, Uganda and Zambia) reported an increased risk of attrition among

men, however, such sex difference was not found when the health facility benefited from a community-based approach [14]. In a systematic review published in 2018 including 30 reports from both developed and developing countries, sex

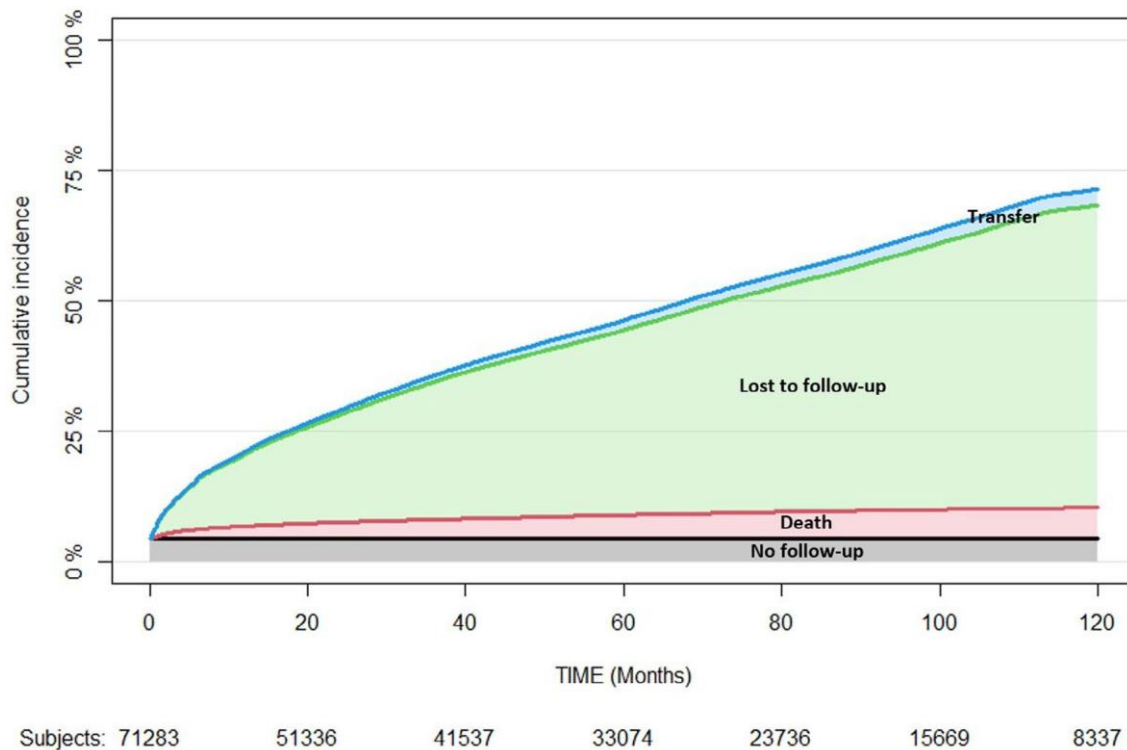


Figure 2. Ten-year stacked plot of cumulative incidence function of attrition by attrition types. leDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

was associated with retention in HIV care: men had an increased risk of attrition in resource-constrained settings while this risk was higher in women in more developed countries [11]. These results highlight the potential role of sex on care-seeking behaviours, which are different from one place to another and depend on socio-cultural and environmental factors. This is the primary reason why differentiated care strategies might offer certain benefits to men's degree of engagement in care [32].

Our results have also shown that the immunological response was better in women compared to men in the 10 years following ART initiation, regardless of their baseline CD4 count. Women reached the 500 CD4 threshold in their sixth year on ART, whereas men did not reach this threshold after the completion of the 10-year follow-up. Our findings are in line with the results of previous studies that showed a better immunological response in women compared to men [33]. In sub-Saharan Africa, only a few studies investigated the association between sex and CD4 count evolution over time. Available data generally suggest better immunological response in women than men, although the magnitude of the CD4 gain varied across studies [25,30]. A study from the leDEA Southern Africa collaboration found a better immunological response in women than men [30] and another large-scale study incorporating 27 cohorts throughout Africa found no difference between men and women [34]. Such heterogeneity suggests that sex-specific assumptions should be taken into account in a more specific way, specifically the behavioural differences between women and men in relation to access and use of HIV care services.

Men's increased risk of attrition and poorer immunological response might be partly explained by the fact that men usually initiate ART at a more advanced stage compared to women [30,35]. Timely ART initiation in women is related to pregnancy, allowing them to start treatment through the prevention of mother-to-child transmission of HIV programmes. On the other hand, men usually initiate ART through standard counselling and testing services [36,37]. Studies also hypothesized that perceptions of masculinity could play a role in discouraging men to stay in care. Cultural belief that men are independent and invulnerable, even in the event of a disease, may constitute barriers to their engagement into care and ultimately motivate an early exit from HIV care [38-43].

The extremely high cumulative attrition incidence is worth mentioning, reaching 71% at 10 years after ART initiation, with LTFU contributing to the largest number of attrition cases. This was also observed in Malawi with a retention rate as low as 48% after eight years of follow-up [7]. These LTFU patients might be either dead or too severely ill to attend health facilities, but they could as well be silent transfers. This raises the issue of traceability of patients in HIV care. A recent meta-analysis carried out in East, Southern and Central Africa, estimated that 15% of patients classified as LTFU were actually self-transfers [44]. Another systematic review showed that silent transfers could account for up to 24% of LTFU cases when tracing efforts were successfully put in place [45]. In this systematic review, the authors also reported that the proportion of silent transfers increased over time. The transfer might have occurred due to heavy patient load or insufficient workforce at the health facility to efficiently track patients.

Table 2. Predictors of no follow-up visit and attrition during Year 1, Years 2 to 4 and Years 5 to 10 following ART initiation among HIV-positive adults in West Africa. leDEA West-Africa collaboration, 2002 to 2018

No follow-up (n = 71,283)	Year 1 (n = 56,811 PY = 50,375)			Years 2 to 4 (n = 51,985 PY = 129,348)				Years 5 to 10 (n = 37,204 PY = 130,284)				p-value				
	n	%	ORa [IC 95%]	p-value	PY	IR/100 PY	HRa [IC 95%]	p-value	PY	IR/100 PY	HRa [IC 95%]		p-value			
Sex				<0.001				<0.001				<0.001	0.016			
Men	24390	5.1	1.25 [1.15; 1.35]		16498	22.6	1.22 [1.17; 1.27]		41930	10.3	1.08[1.04; 1.12]		41621	11.9	1.05[1.01; 1.08]	
Women	46893	4.0	1		33877	17.5	1		87418	08.9	1		88663	10.3	1	
Age at baseline				<0.020				<0.001				<0.001				0.001
<30 years	16334	4.0	1		11497	20.1	1		29141	10.7	1		29517	12.7	1	
30 to 40 years	29037	4.2	0.88 [0.79; 0.97]		20745	18.3	0.87 [0.83; 0.92]		53689	08.9	0.84 [0.80; 0.87]		55297	10.4	0.90 [0.86; 0.94]	
>40 years	25912	4.8	0.87 [0.78; 0.96]		18133	19.6	0.90[0.85; 0.95]		46518	09.1	0.83 [0.79; 0.87]		45470	10.1	0.93 [0.89; 0.97]	
Year of ART initiation				<0.001				<0.001				<0.001				<0.001
Prior to 2006	16937	3.7	1		10896	16.4	1		32059	07.6	1		51484	07.5	1	
2006 to 2010	39970	4.2	1.51 [1.27; 1.79]		29114	17.9	1.10 [1.04; 1.16]		79803	08.4	1.08 [1.03; 1.14]		74682	13.0	2.34 [2.25; 2.44]	
2011 to 2014	14376	5.7	2.23 [1.85; 2.68]		10365	25.7	1.61 [1.52; 1.72]		17485	17.1	2.65 [2.51; 2.80]		4118	13.5	7.22 [6.53; 7.98]	
Baseline CD4 cell count (Cells/ μ L)				<0.001												
<100	16015	4.0	1													
100 to 199	13083	2.5	0.61 [0.53; 0.70]													
200 to 349	13442	2.3	0.52 [0.46; 0.60]													
350 to 500	4510	2.8	0.59 [0.48; 0.71]													
\geq 500	3730	4.0	0.80 [0.66; 0.96]													
Missing	20503	7.7	2.27 [2.05; 2.50]													
Time depending CD4 cell count (Cells/ μ L)								<0.001				<0.001				<0.001
<100					7283	53.1	1		9820	24.6	1		6134	11.1	1	
100 to 199					10576	21.1	0.56[0.54; 0.59]		14598	15.5	0.53 [0.50; 0.56]		8519	11.1	0.55 [0.52; 0.59]	
200 to 349					15370	13.6	0.44 [0.41; 0.46]		32131	09.6	0.36 [0.35; 0.38]		21309	10.5	0.35 [0.33; 0.37]	
350 to 500					9205	8.5	0.37 [0.34; 0.40]		30896	06.8	0.31 [0.29; 0.33]		28276	12.3	0.31 [0.29; 0.33]	
\geq 500					7940	8.6	0.38 [0.35; 0.41]		41903	05.4	0.29 [0.27; 0.31]		66046	14.0	0.31 [0.29; 0.32]	

HRa, adjusted cause-specific Hazard Ratio estimated by Cox regression models; IR/100 PY, incidence rate per 100 person-years; ORa, adjusted Odd Ratio estimated by the logistic regression model.

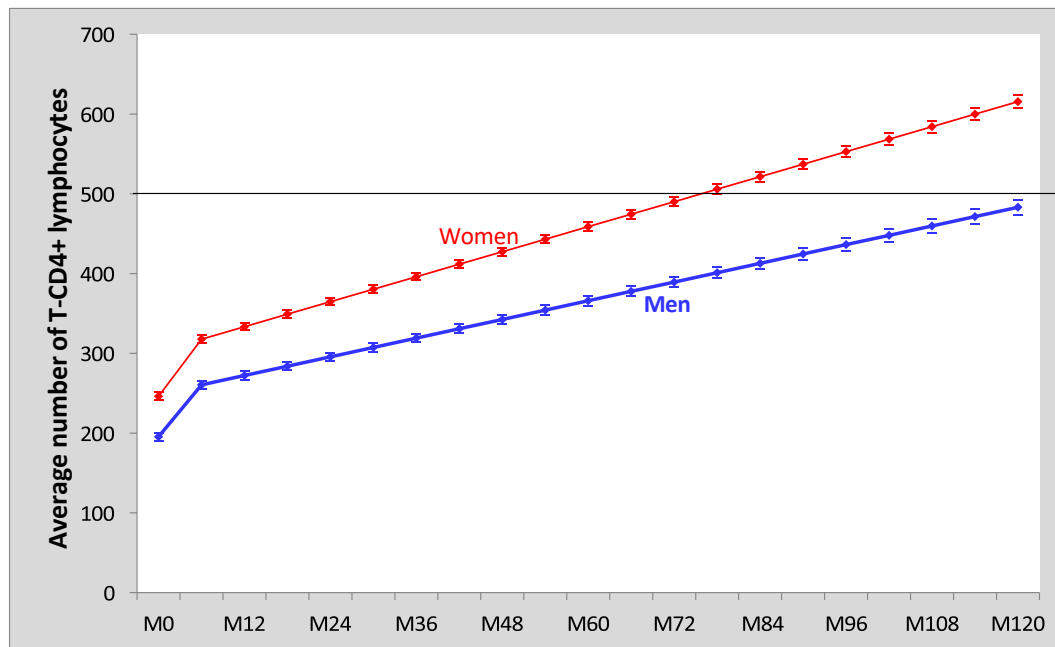


Figure 3. Linear mixed model on the predictive evolution in the average number of CD4 count (95% CI) among women and men in the 10 years following ART initiation. leDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

Our attrition rate of 71% might have been overestimated since no strategy was in place to trace LTFU patients and to check whether they had been transferred to another HIV care facility or not. Moreover, a number of unreported deaths might have been classified as LTFU. A recent meta-analysis undertaken in Africa found that 21.8% of patients were confirmed to be dead four years after the last clinical visit [44]. Mortality among LTFU patients was known to be high in the first months and tended to decrease over time whereas undocumented transfers and treatment interruptions tended to increase [45]. We can thus reasonably assume that the mortality rate in our study was probably underestimated, however, the magnitude of such underestimation is difficult to quantify given the context of West Africa where there is no effective vital registry to ascertain death.

Our study has the following limitations. HIV care facilities selected to participate in the leDEA West Africa collaboration were mostly located in densely populated urban areas and were therefore not representative of all facilities in this region. Limitations also include issues surrounding the completeness, harmonization and management of collected data. These limitations are inherent to this type of cohort analysis, bringing together independent sites with site-specific modes of operation. The lack of variables characterizing HIV care facilities included in the study that would have allowed us to better adjust our regression models was partly taken into account by the integration of a random component on the site. A large number of missing values in baseline CD4 count was a major challenge, which was overcome to a certain extent by sensitivity analyses focusing on the group of patients with baseline CD4 count. Treatment interruptions were not taken into account in this study, although they are important to understand in order to achieve successful management of programmatic care. Immunological response

measured in our study through the estimation of CD4 gain was important for evaluating biological response but incomplete. It is now necessary to apply more direct biological monitoring of ART success by routinely measuring the HIV-RNA viral load so that the proportion of patients on ART achieving an undetectable HIV-RNA viral load can be adequately assessed. This requires the strengthening of local laboratory capacities in the West African context largely underserved by international and national HIV programmes.

5 | CONCLUSIONS

Our study highlights men's vulnerability to attrition and poorer immunological response to ART in the 10 years following ART initiation. Understanding the reasons behind such a persistent sex difference is important to inform HIV policies and programmes at local level in West Africa in order to achieve the UNAIDS 95-95-95 targets by 2030. Bearing in mind the extremely high cumulative attrition incidence among both women and men in the first 10-year following ART initiation, innovative tracing strategies for LTFU patients are needed for both sexes to better interpret such high attrition rates and to support patients so that they can stay in care in a more sustainable way.

AUTHORS' AFFILIATIONS

¹University of Bordeaux, Inserm, French National Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Research Center, Team IDLIC, UMR 1219, Bordeaux, France; ²Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation (Aconda-CePREF), Abidjan, Côte d'Ivoire; ³Département des Sciences Fondamentales et Santé Publique, Université de Lomé, Lomé, Togo; ⁴Service de Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), Treichville Teaching Hospital, Abidjan, Côte d'Ivoire; ⁵University of Abuja Teaching Hospital, Abuja, Nigeria; ⁶Centre de Traitement Ambulatoire (CTA), Centre National Hospitalier

Universitaire (CNHU), Cotonou, Benin; ⁷Institut Supérieur des Sciences de la Santé, Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso; ⁸Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), Abidjan, Côte d'Ivoire

COMPETING INTEREST

The authors have no conflict of interests to declare.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

RB and TT developed the study concept. TT and EB were in charge of the data management. TT performed the statistical analysis. TT, SA and RB interpreted the analyses. TT wrote the first draft of the manuscript with significant inputs from SA and RB. RB supervised the analysis, interpretation and writing process and was primarily responsible for the final content of the manuscript. EM, DE, AT, VK, EB, MDZ, AP, FD, AJ and AM reviewed, provided critical inputs and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge all the patients in the participating sites. We also thank the staff and investigators from all participating sites. We acknowledge Karen Lefondre (Inserm UMR 1219, Bordeaux) for having advised the study team on statistical aspects.

FUNDING

Thierry Tiendrebeogo was a PhD fellow of the French National Research Agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS, Grant ANRS 12360 B92). The study was conducted within the International epidemiology Database to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa collaboration grants. It was mainly co-funded by the National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Grant # 5U01AI069919, Primary investigator: Françoise Dabis). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. This study received additional funding from the French charity SIDACTION, Paris, France (Aide aux e.quipes 15-2-AEQ-06-01).

REFERENCES

1. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2016 [cited 2020 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
2. Giordano TP, Gifford AL, White AC Jr, Suarez-Almazor ME, Rabeneck L, Hartman C, et al. Retention in care: a challenge to survival with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1493-9.
3. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Trop Med Int Health*. 2010;15:34-42.
4. Fox MP, Rosen S. Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007-2009: systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;2009:1-15.
5. Fox MP, Rosen S. Retention of adult patients on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(1):98-108.
6. Haas AD, Zaniewski E, Anderegg N, Ford N, Fox MP, Vinikoor M, et al. Retention and mortality on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: collaborative analyses of HIV treatment programmes. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25084.
7. Mugglin C, Haas AD, van Oosterhout JJ, Msukwa M, Tenthani L, Estill J, et al. Long-term retention on antiretroviral therapy among infants, children, adolescents and adults in Malawi: a cohort study. *PLoS One*. 2019;14:e0224837.
8. Mutasa-Apollo T, Shiraishi RW, Takarinda KC, Dzangare J, Mugurungi O, Murungu J, et al. Patient retention, clinical outcomes and attrition-associated factors of HIV-infected patients enrolled in Zimbabwe's National Antiretroviral Therapy Programme, 2007-2010. *PLoS One*. 2014;9:e86305.
9. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2007;4:e298.
10. Alvarez-Uria G, Naik PK, Pakam R, Midde M. Factors associated with attrition, mortality, and loss to follow up after antiretroviral therapy initiation: data from an HIV cohort study in India. *Glob Health Action*. 2013;6:21682.
11. Bulsara SM, Wainberg ML, Newton-John TRO. Predictors of adult retention in HIV care: a systematic review. *AIDS Behav*. 2018;22(3):752-64.
12. Cornell M, Myer L, Kaplan R, Bekker LG, Wood R. The impact of gender and income on survival and retention in a South African antiretroviral therapy programme. *Trop Med Int Health*. 2009;14(7):722-31.
13. Janssen S, Wieten RW, Stolp S, Cremers AL, Rossatanga EG, Klipstein-Grobusch K, et al. Factors associated with retention to care in an HIV clinic in Gabon, Central Africa. *PLoS One*. 2015;10:e0140746.
14. Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kvesigabo G, Menten J, Mulenga M, et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health*. 2014;19(12):1397-410.
15. Takarinda KC, Harries AD, Shiraishi RW, Mutasa-Apollo T, Abdul-Quader A, Mugurungi O. Gender-related differences in outcomes and attrition on antiretroviral treatment among an HIV-infected patient cohort in Zimbabwe: 2007-2010. *Int J Infect Dis*. 2015;30:98-105.
16. Tsague L, Koulla SS, Kenfak A, Kouanfack C, Tejiokem M, Abong T, et al. Determinants of retention in care in an antiretroviral therapy (ART) program in urban Cameroon, 2003-2005. *Pan Afr Med J*. 2008;1:2.
17. Beckham SW, Beyrer C, Luckow P, Doherty M, Negussie EK, Baral SD. Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):21106.
18. Koole O, Kalenga L, Kiumbu M, Menten J, Ryder RW, Mukumbi H, et al. Retention in a NGO supported antiretroviral program in the Democratic Republic of Congo. *PLoS One*. 2012;7:e40971.
19. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule 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*. 2006;367(9513):817-24.
20. Stringer JS, 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;296(7):782-93.
21. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore N, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS*. 2008;22(7):873-82.
22. UNAIDS. The Gap Report. Geneva: UNAIDS; 2014 [cited 2020 Jan 2]. Available from: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
23. UNAIDS General Assembly. Resolution No A/RES/70/266, Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast Track to Accelerate the Fight against HIV and to End the AIDS Epidemic by 2030. 2016 [cited 2020 Jan 2]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_en.pdf
24. Balestre E, Eholie SP, Lokossue A, Sow PS, Charurat M, Minga A, et al. Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2012;26(8):951-7.
25. Maman D, Pujades-Rodriguez M, Subtil F, Pinoges L, McGuire M, Ecochard R, et al. Gender differences in immune reconstitution: a multicentric cohort analysis in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2012;7:e31078.
26. Sempa JB, Kiragga AN, Castelnuovo B, Kanya MR, Manabe YC. Among patients with sustained viral suppression in a resource-limited setting, CD4 gains are continuous although gender-based differences occur. *PLoS One*. 2013;8:e73190.
27. UNAIDS. Global AIDS Update - Seizing the moment-Tackling entrenched inequalities to end epidemics. Geneva: UNAIDS; 2020 [cited 2020 Jul 9]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf
28. IeDEA International epidemiology Databases to Evaluate AIDS [Internet]. IeDEA International epidemiology Databases to Evaluate AIDS [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.iedea.org/>
29. Egger M, Ekouevi DK, Williams C, Lyamuya RE, Mukumbi H, Braitstein P, et al. Cohort Profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1256-64.
30. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, et al. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS Medicine*. 2012;9:e1001304.
31. Cornell M, Johnson LF, Wood R, Tanser F, Fox MP, Prozesky H, et al. Twelve-year mortality in adults initiating antiretroviral therapy in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:21902.
32. Hagey JM, Li X, Barr-Walker J, Penner J, Kadima J, Oyaro P, et al. Differentiated HIV care in sub-Saharan Africa: a scoping review to inform antiretroviral

therapy provision for stable HIV-infected individuals in Kenya. *AIDS Care*. 2018;30(12):1477–87.

33. Nash D, Katyal M, Brinkhof MW, Keiser O, May M, Hughes R, et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2008;22(17):2291–302.
34. Novelli S, Delobel P, Bouchaud O, Avettand-Fenoel V, Fialaire P, Cabie A, et al. Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection: results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25485.
35. Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A. Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi. *Malawi Med J*. 2010;22(2):49–56.
36. Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One*. 2012;7:e37125.
37. Ndawinz JD, Chaix B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Okoua B, Abanda A, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(6):1388–99.
38. Cornell M. Gender inequality: bad for men's health. *South Afr J HIV Med*. 2013;14(1):12–4.
39. Fitzgerald M, Collumbien M, Hosegood V. "No one can ask me 'Why do you take that stuff?'": men's experiences of antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Care*. 2010;22(3):355–60.
40. Jacques-Avinio C, Garcia de Olalla P, Gonzalez Antelo A, Fernandez Quevedo M, Roman, i O, Cayla JA. The theory of masculinity in studies on HIV. A systematic review. *Glob Public Health*. 2019;14(5):601–20.
41. Nyamhanga TM, Muhondwa EP, Shayo R. Masculine attitudes of superiority deter men from accessing antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *Glob Health Action*. 2013;6:21812.
42. Siu GE, Seeley J, Wight D. Dividuality, masculine respectability and reputation: how masculinity affects men's uptake of HIV treatment in rural eastern Uganda. *Soc Sci Med*. 2013;89:45–52.

43. Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Mupambireyi Z, Nyamukapa C, Gregson S. Masculinity as a barrier to men's use of HIV services in Zimbabwe. *Global Health*. 2011;7:13.
44. Chammartin F, Zurcher K, Keiser O, Weigel R, Chu K, Kiragga AN, et al. Outcomes of patients lost to follow-up in AFRICAN antiretroviral therapy programs: individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1643–52.
45. Zurcher K, Mooser A, Anderegg N, Tymejczyk O, Couvillon MJ, Nash D, et al. Outcomes of HIV-positive patients lost to follow-up in African treatment programmes. *Trop Med Int Health*. 2017;22(4):375–87.

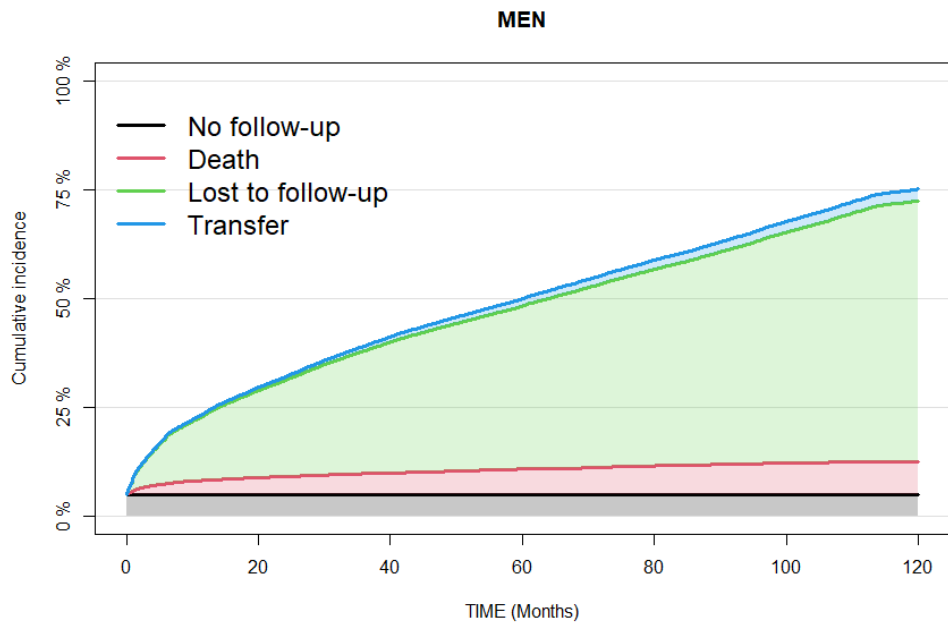
SUPPORTING INFORMATION

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

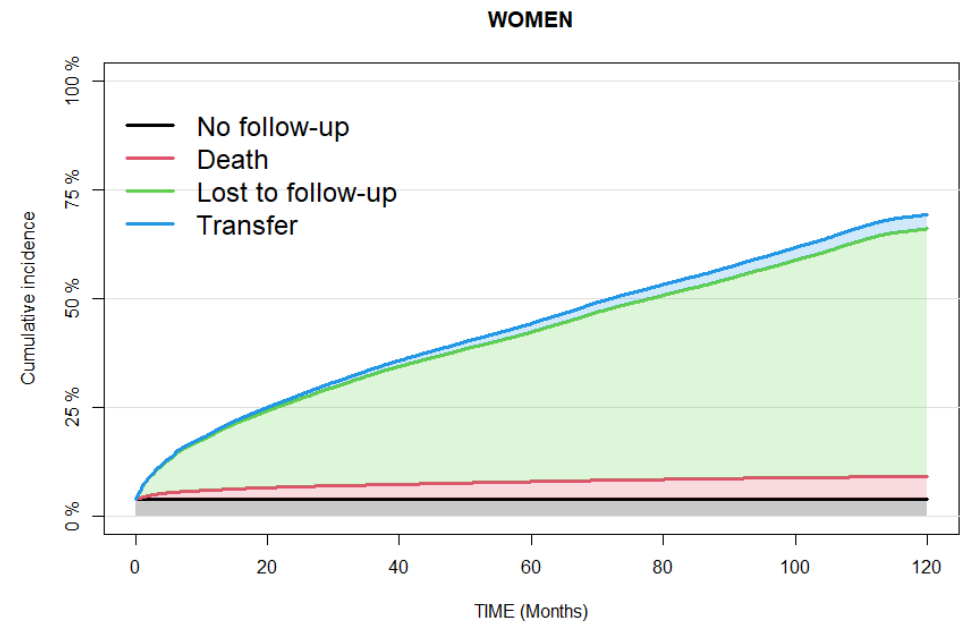
Figure S1. 10-year stacked plot of cumulative incidence function of attrition by attrition types in men and women. IeDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

Figure S2. Linear mixed model on the predictive evolution in the average number of CD4 count among women and men retained in care in the 10 years following ART initiation. IeDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

Figure S3. Linear mixed model on the predictive evolution in the average number of CD4 count among women and men by baseline CD4 count category in the 10 years following ART initiation. IeDEA West Africa Collaboration, 2002 to 2018.

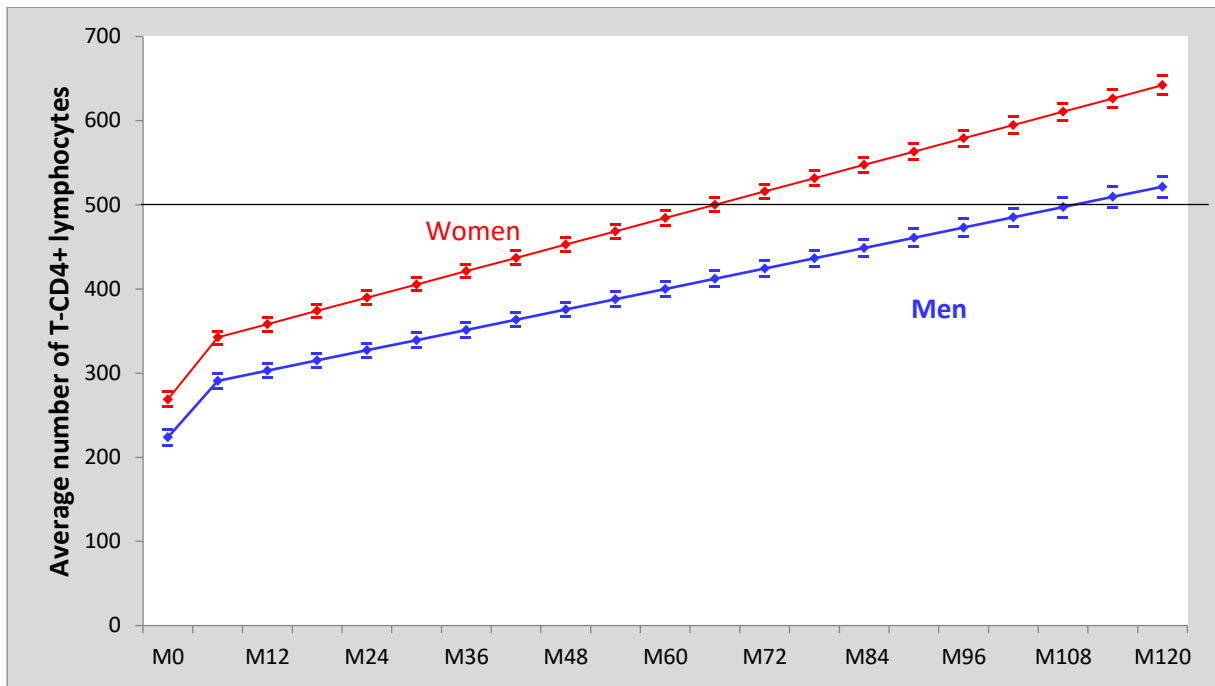


Subjects: 24390 16865 13465 10642 7606 4949 2599

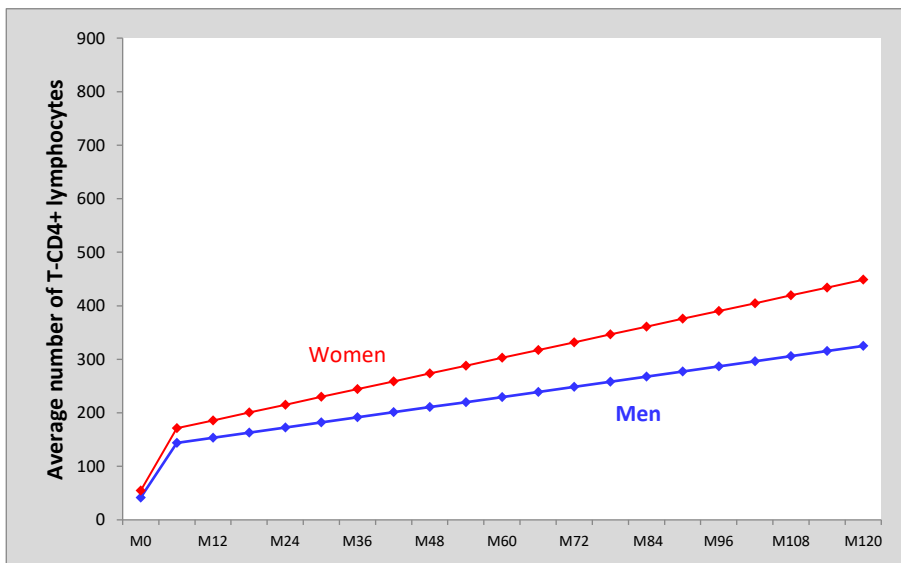


Subjects: 46893 34471 28072 22432 16130 10720 5738

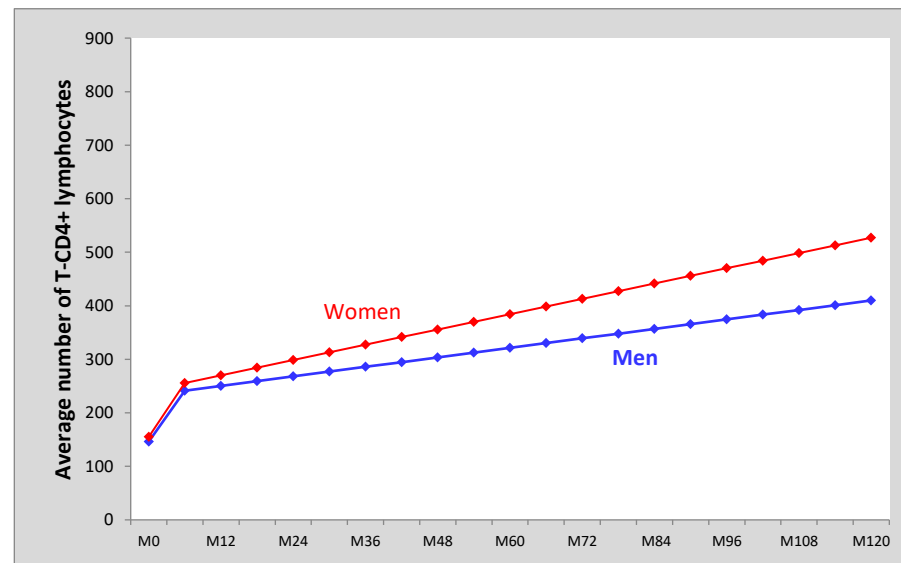
Supplementary Fig 1. 10-year stacked plot of cumulative incidence function of attrition by attrition types in men and women. leDEA West Africa Collaboration, 2002-2018.



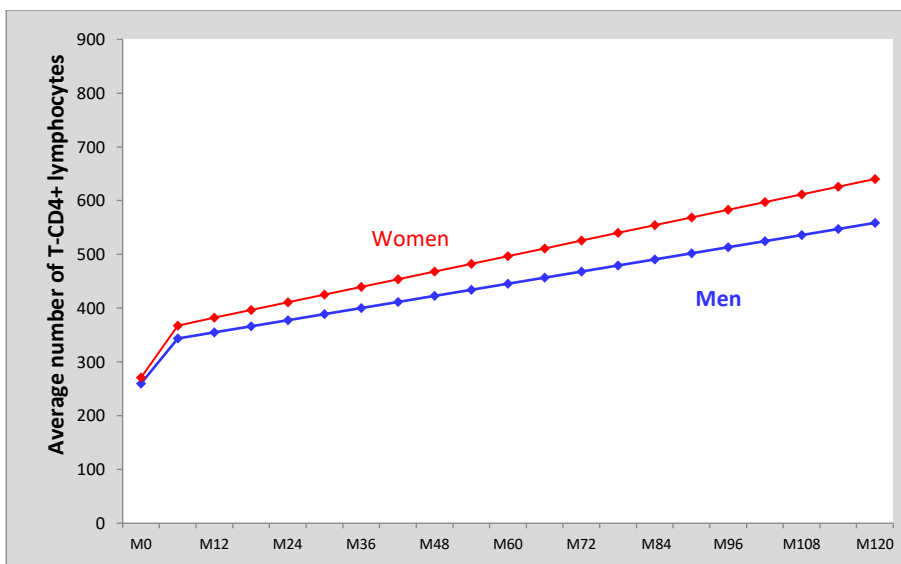
Supplementary Fig 2. Linear mixed model on the predictive evolution in the average number of CD4 count among women and men retained in care in the 10 years following ART initiation. IeDEA West Africa Collaboration, 2002-2018.



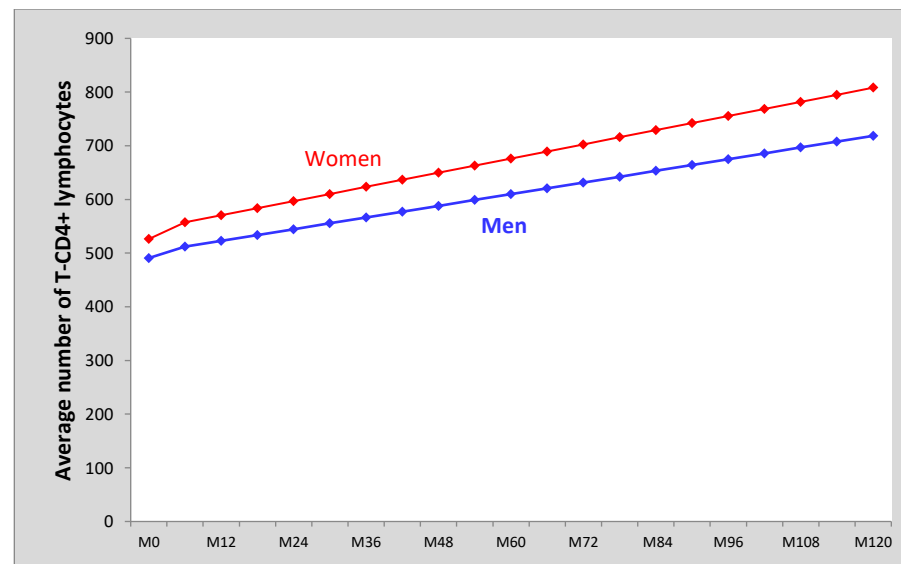
Baseline CD4 count <100 cells/ μ l



100 cells/ μ l <=Baseline CD4 count <200 cells/ μ l



200 cells/ μ l <=Baseline CD4 count <350 cells/ μ l



Baseline CD4 count >=350 cells/ μ l

Supplementary Fig 3. Linear mixed model on the predictive evolution in the average number of CD4 count among women and men by baseline CD4 count category in the 10 years following ART initiation. leDEA West Africa Collaboration, 2002-2018.

V.2 Transition vers les régimes thérapeutique à base de DTG et impact sur la variation du poids corporel dans les programmes de soins VIH en Afrique de l'Ouest

V.2.1 Introduction

L'histoire de la prise en charge du VIH a été marquée par une évolution constante des recommandations thérapeutiques, visant à proposer les traitements les plus efficaces avec le minimum d'effets secondaires. Initialement, dans les années 1990, les trithérapies à base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) étaient privilégiées [1]. Puis, à partir des années 2000, les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP) sont progressivement venus compléter l'arsenal thérapeutique [2]. Jusqu'en 2013, l'OMS recommandait l'initiation d'un traitement antirétroviral selon des critères immunitaires, avec un seuil de $CD4 \leq 500$ cellules/mm³ [3]. Cependant, en 2015, l'OMS a publié de nouvelles recommandations prônant un traitement antirétroviral pour toutes les personnes séropositives, quel que soit leur statut immunitaire ("traitement pour tous"), afin d'endiguer l'épidémie [4]. Depuis 2017, l'OMS recommande l'utilisation préférentielle des régimes à base de DTG, un inhibiteur de l'intégrase, en première ligne de traitement [5]. Cependant, le passage à grande échelle vers ces nouveaux régimes dans les programmes de prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest doit être monitoré attentivement. D'une part, pour s'assurer de la bonne mise en place de cette transition thérapeutique au niveau opérationnel, dans le contexte du "traitement pour tous" qui accroît le défi d'accès aux traitements. D'autre part, pour surveiller les effets secondaires potentiels, notamment métaboliques, qui ont déjà été rapportés dans la littérature concernant le DTG, tels que la prise de poids [6]. Les deux articles présentés dans cette partie visent donc à évaluer la transition vers les régimes à base de DTG d'une part, et son impact métabolique d'autre part, au sein de grandes cohortes de patients sous traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest.

V.2.2 Transition vers les régimes thérapeutiques à base de DTG

V.2.2.1 Contexte

Il est important de noter que, des inquiétudes initiales ont émergé quant à de potentiels malformations du tube neural chez les nourrissons nés de femmes sous DTG lors de la conception [112, 113]. Dans ses recommandations provisoires de juillet 2018, l'OMS a alors préconisé de la prudence quant à l'utilisation du DTG chez les femmes et adolescentes en âge de procréer [23]. En juillet 2019, l'OMS, sur la base de nouvelles données suggérant un risque plus faible a levé ces restrictions finalement recommandé le DTG comme traitement de première et de seconde ligne pour toutes les populations [22]. La transition vers le DTG a effectivement débuté en 2019 pour la plupart des pays d'Afrique de l'ouest et en particulier au Burkina Faso, au Bénin, en Côte d'Ivoire, au Nigéria et au Togo, pays hébergeant les sites adultes de la collaborations leDEA WA [134]. Bien que des rapports précoces dans les pays à revenu faible et intermédiaire aient montré des disparités d'accès selon le sexe [6–8], il existe peu d'informations sur l'avancée de cette transition et aucune preuve claire que l'écart d'accès au DTG selon le sexe se soit résorbé avec le temps. Cet article vise donc à évaluer l'adoption du DTG et à examiner les prédicteurs de cette adoption parmi les personnes vivant avec le VIH sous ART en Afrique de l'Ouest sur la période 2019-2021.

V.2.2.2 Résumé de l'article

Introduction : Le dolutégravir (DTG), un inhibiteur d'intégrase de deuxième génération, est devenu l'option privilégiée pour le traitement du VIH. Cependant, des inquiétudes sur la sécurité du DTG pendant la grossesse ont entraîné des retards dans la transition vers des régimes à base de DTG, en particulier chez les femmes. Cette étude visait à évaluer l'adoption du DTG et ses déterminants chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans les programmes de soins VIH en Afrique de l'Ouest.

Méthodes : Une analyse rétrospective de cohortes a été réalisée chez 21 167 PVVIH sous TARV dans 5 centres de soins VIH en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso et au Nigéria entre 2019-2021. Nous avons estimé et tracé des courbes d'incidence cumulée du switch vers le DTG pour chaque site et selon le sexe par la méthode de Kaplan-Meier et identifié les prédicteurs du switch vers le DTG par des modèles de régressions de Cox à risques compétitifs.

Résultats : Le déploiement du DTG a montré des différences selon les centres. Dans certains, les hommes ont initialement eu un meilleur accès mais les femmes ont rattrapé leur retard après 15 mois. Être de sexe masculin était associé à un switch plus élevé du DTG durant les 15 premiers

mois (RR ajusté=5,23) puis l'association s'est inversée (RR ajusté=0,8). Un âge <50 ans, une charge virale indétectable et des traitements ART non boostés aux inhibiteurs de protéase étaient également associés à une transition accrue vers le DTG.

Conclusion : Malgré des disparités initiales d'accès au DTG entre hommes et femmes liées aux inquiétudes sur la sécurité périnatale, l'écart se réduit progressivement en Afrique de l'Ouest. Cependant, l'hétérogénéité demeure selon les centres de soins VIH. La transition vers le DTG doit être continuellement suivie pour assurer un accès équitable et universel à des ART de qualité pour les PVVIH.

V.2.2.3 Manuscrit de l'article

Ce chapitre contient le manuscrit « Sex-Based Disparities in the Transition to Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in West African HIV Cohorts ». Il a été soumis à la revue *Clinical Infectious Disease* (CID).

Sex-Based Disparities in the Transition to Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in West African HIV Cohorts

Authors:

Thierry Tiendrebeogo^{1§}, Karen Malateste¹, Armel Poda², Albert Minga³, Eugene Messou⁴, Henri Chenal⁵, Oliver Ezechi⁶, Didier k. Ekouevi^{1,7}, Igho Ofotokun⁸, Antoine Jaquet¹, on behalf of the leDEA West Africa Collaboration

Affiliations:

- 1) University of Bordeaux, National Institute for Health and Medical Research (INSERM) UMR 1219, Research Institute for Sustainable Development (IRD) EMR 271, Bordeaux Population Health Research Centre, Bordeaux, France
- 2) Department of Infectious Diseases, Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
- 3) Centre médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Centre National de Transfusion Sanguine Côte d'Ivoire (CNTSCI), Abidjan, Côte d'Ivoire.
- 4) Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation (CePReF), Abidjan, Côte d'Ivoire ; Programme PACCI/ANRS Research Center, Abidjan, Cote d'Ivoire ; Département de Dermatologie et d'Infectiologie, Unite de Formation et de Recherche des Sciences Médicales, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Cote d'Ivoire.
- 5) Virology Laboratory, Integrated Centre for Bioclinical Research in Abidjan (CIRBA), BP 2071 Abidjan 18-Côte d'Ivoire.
- 6) Office of the Central Secretariat, Nigeria Institute for Medical Research, Yaba, Lagos, Nigeria.
- 7) Université de Lomé, Département de Santé Publique, Lomé, Togo.
- 8) Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Keywords/Search terms: HIV, dolutegravir transition, west Africa

§ Corresponding author: Thierry Tiendrebeogo: ORCID 0000-0002-9393-9732

BPH, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

Email: kiswend-sida-thierry.tiendrebeogo@u-bordeaux.fr

Abstract

Transition to Dolutegravir among 21,167 antiretroviral therapy-experienced individuals in West Africa showed heterogeneous timelines and uptake. Initially reported sex disparities tended to catch-up over time with persisting disparities according to contributing HIV clinics. Key factors facilitating Dolutegravir uptake were male sex, age under 50, viral suppression, and non-protease inhibitor-based regimens.

Keywords: HIV; dolutegravir; uptake; sex disparities; West Africa

Introduction

Dolutegravir (DTG), a second-generation integrase strand transfer inhibitor (INSTI), has become a first-line antiretroviral therapy (ART) option for HIV treatment due to its high efficacy, tolerability, and resistance profile [18-21]. In 2018, the World Health Organization (WHO) recommended DTG-based ART (DTG-ART) as preferred first-line ART globally [23]. Subsequently, many countries in sub-Saharan Africa, including in West Africa, introduced DTG-ART through their national HIV programs. However, initial safety concerns emerged about potential neural tube defects in infants born to women taking DTG at conception [113]. In its July 2018 interim guidance, WHO advised caution using DTG in women and adolescent girls of childbearing age. By July 2019, with more safety data available and risk–benefit analyses from modeling studies, WHO recommended DTG as the preferred drug for first-line and second-line ART in all populations, including pregnant women and those of child-bearing age [22]. Since then, most countries in West Africa have started transitioning to DTG-ART [135]. While early reports from Low- and Middle-income Countries (LMICs) have shown early gender disparities in access to DTG, there is limited information on transition’s progress and no clear evidence that the gap in access to DTG among women has closed over time [134, 136-138]. We aimed to assess DTG uptake and examine predictors of DTG uptake among ART-experienced Persons Living with HIV (PLHIV) in West Africa during the 2019-2021 period.

Methods

Data sources

De-identified standardized routine clinical data were used as part of the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS West Africa (IeDEA-WA) collaboration (<http://iedea-wa.org>). Five HIV clinics in three countries with sufficiently updated contributed to the present analysis: The ‘Centre medical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), The “Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation” (CePreF), and the Virology Laboratory, Integrated Centre for Bioclinical Research (CIRBA) in Abidjan, Côte d’Ivoire; the Souro Sanou University Hospital Center (CHUSS) in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso; and the National Institute of Medical Research (NIMR) in Lagos, Nigeria.

Study design & population

A retrospective cohort analysis was conducted. We included all treatment-experienced PLHIV, aged 16 years or older, who were receiving care at one of the participating HIV clinics. The baseline follow-up visit was defined as the closest routine visit to the date of DTG introduction at each study site.

Participants were followed until database closure. The study period ranged from January 1, 2019 to June 30, 2021.

Outcomes & covariate

The outcome of interest was DTG-ART uptake define as the switch from a non-DTG regimen to a DTG ART regimen. Covariates considered included sex assigned at birth (sex), age categories, duration on ART, CD4 count, virological status at the date of DTG introduction at site level (DISL), and contributing HIV clinic. For CD4 count and HIV viral load, the closest measure to the date of DISL within a window period of six months was retained.

Statistical analysis

Baseline characteristics of the study population were described using medians and frequencies. Cumulative incidence functions for DTG uptake among ART-experienced individuals were computed over the follow-up period, stratified by sex in each cohort. However, we depicted all cumulative incidence curves on a common timeline across sites, with the origin set at January 1, 2019, in order to highlight the site-specific introduction of DTG along the same calendar timeline. Predictors of the switch to DTG were explored using cause-specific Cox proportional hazards models, with transfer, death, and loss to follow-up as competing risk events and treating the HIV program as a random effect. To meet the proportional hazards assumption for the variable sex, the overall follow-up time was divided into two periods using separate Cox models: early period from baseline to month 15 (first period) and late period from month 15 to the database closure date (second period).

Ethical approval

The IeDEA-WA Collaboration obtained authorization from Ethics committee in France: IRB00012788; Côte-d'Ivoire: IRB00009111; Burkina-Faso: IRB00004738; Nigeria: IRB00003224. Written informed consent requirements were deferred to the local institutional review boards.

Results

Studied populations

A total of 21,167 ART-experienced PLHIV were included, mainly female (69.4%) with a median age at DISL was 45 years (IQR: 39-52) and median follow-up since ART initiation was 8 years (IQR: 4-11). HIV Viral load at the time of DISL was documented in 49.5% of PLHIV and was detectable in 11.7% of

them. Antiretroviral regimens were Efavirenz (EFV)-based (63.0%), Nevirapine (NVP)-based (30.9%) and protease inhibitor (PI)-based.

DTG uptake among ART-experienced individuals

Transition to DTG-ART regimens started in 2019 in all contributing sites. Patterns of DTG rollout differed both between and within countries with some cohorts (CePreF, CMSDS, NIMR) showing an initial rapid increase in DTG uptake among men compared to women, followed by a catch-up phase among women in the later period, others (CHUSS) showing a persistent gap in women accessing DTG while no sex differences were found in DTG uptake in the CIRBA cohort. As of June 2021, DTG uptake in men reached 94% at CMSDS, 65% at CePREF and 48.4% at CHUSS, while in women, these figures were 69%, 51%, and 35%, respectively. CIRBA and NIMR sites exhibited similar rates for both sexes, with 85% and 76% of DTG uptake, respectively (**Fig. 1**). Stratifying the present analysis on age found that the sex disparity in the DTG-ART uptake was observed only in patients under 50 years old.

Predictors of the switch to DTG

Cox regression analysis, adjusted for sex, age, ART regimen and virologic status showed that male sex was associated with a higher probability of switching to DTG during the first period, (adjusted hazard ratio (aHR): 5.23, 95% CI: 4.92-5.57) particularly among participants under 50 years old. This association was reversed in the second period (aHR: 0.8, 95% CI: 0.7-0.9). Additionally, a suppressed HIV viral load was significantly associated with an increased switch to DTG during both periods as well as receiving NVP-based and EFV-based ART compared to PI-based ART (**Supplementary Table**).

Discussion

In this study of 21 167 ART-experienced PLHIV, the uptake of DTG-ART in West Africa revealed marked variations in progress towards transition according to contributing cohorts. Initial rollout was generally faster in men, although women later exhibited catch-up phases. In our multivariate analyses, male sex was associated with DTG uptake in the early period following its introduction but the association then reversed in the later period supporting the catch-up of women in access to DTG.

Previous studies have reported sex differences in the real-world rollout of DTG [134, 136, 138]. In early years, Romo et al., using data from other regions of the IeDEA consortium, observed persisting sex difference in access to DTG as of March 2020, despite WHO restrictions being lifted [134]. Completing the picture on DTG transition in the IeDEA consortium, our study confirms early concerns in access to DTG for women in West Africa but also offers reassuring information with regards to

access to DTG uptake in women that have globally recently increased, progressively closing the gap between men and women. But our results have also highlighted heterogeneity in DTG transition between and within countries in real-world contexts. heterogeneity in access to DTG have also been reported by Shah et al. in Uganda, Kenya, Tanzania and Nigeria, they identified sex-based gap, with disparity between cohorts [138]. In South Africa, Dorward's et al. recently documented a catch-up among women versus men but did not highlight any heterogeneity in DTG uptake across HIV sites [136].

Aside sex and age, likely linked to the WHO's safety alert, a suppressed HIV viral load was found to be significantly associated with an increased switch to DTG. This could be attributed to practices among HIV clinics, some requiring a suppressed HIV viral load before switching to DTG, while others did not.

This study has some limitations. First, the HIV clinics involved in these analyses may not be fully representative of all HIV facilities in their respective countries. Second, given that the study period partially overlapped with the COVID-19 pandemic (2020-2021), the rollout may have been impacted by restricted healthcare provision. Finally, as the study database closure was June 2021, we did not capture recent practices in the rollout of DTG. Despite its limitations, this study provides valuable real-world evidence on the rollout of DTG-ART for first- and second-line regimens across diverse HIV clinics in West Africa, adding value to the existing literature.

Conclusion

Despite initial sex disparity in DTG transition likely due to perinatal safety concerns, the gap is gradually closing in West Africa, although heterogeneity persists across HIV cohorts. Continual monitoring of DTG implementation is essential, not only to ensure universal and equitable access to ART for PLHIV, but also to comprehend disparities, gauge progress, and assess the role of DTG in reducing HIV drug resistance, particularly in resource-constrained settings.

Competing interest

None to declare.

Authors' contributions

TT and AJ conceived the study concept. TT and KM were in charge of the data management. TT performed the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript with significant inputs from AJ. KM, AP, AM, EM, OE, DKE, IO, and AJ reviewed, provided critical inputs and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The leDEA West Africa Collaboration 2021-2026:

Site investigators and cohorts

Adult cohorts: Marcel Djimon Zannou, CNHU, Cotonou, Benin; Armel Poda, CHU Sourou Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso; Oliver Ezechi, National Institute of Medical Research (NIMR), Lagos, Nigeria. Eugene Messou, ACONDA CePreF, Abidjan, Cote d'Ivoire; Henri Chenal, CIRBA, Abidjan, Cote d'Ivoire; Kla Albert Minga, CMSDS, Abidjan, Cote d'Ivoire; Aristophane Tanon, CHU Treichville, Cote d'Ivoire; Moussa Seydi, CHU de Fann, Dakar, Senegal; Ephrem Mensah, Clinique EVT, Lomé, Togo.

Pediatric cohorts: Caroline Yonaba, CHU Yalgado Ouadraogo, Ouagadougou, Burkina Faso; Lehila Bagnan Tossa, CNHU, Cotonou, Benin; Jocelyn Dame, Korle Bu Hospital, Accra, Ghana; Sylvie Marie N'Gbeche, ACONDA CePreF, Abidjan, Cote d'Ivoire; Kouadio Kouakou, CIRBA, Abidjan, Cote d'Ivoire; Madeleine Amorissani Folquet, CHU de Cocody, Abidjan, Cote d'Ivoire; François Tanoh Eboua, CHU de Yopougon, Abidjan, Cote d'Ivoire; Fatoumata Dicko Traore, Hopital Gabriel Toure, Bamako, Mali; Agatha David, NIMR, Lagos, Nigeria; Elom Takassi, CHU Sylvanus Olympio, Lomé, Togo. Coordination & data centers

Antoine Jaquet (PI), Didier Koumavi Ekouevi (PI), François Dabis, Renaud Becquet, Charlotte Bernard, Karen Malateste, Olivier Marcy, Marie Kerbie Plaisy, Elodie Roubourdin, Thierry Tiendrebeogo, ADERA, Isped & INSERM U1219/IRD, Bordeaux, France.

Désiré Dahourou, Sophie Desmonde, Julie Jesson, Valeriane Leroy, Inserm U1295, Toulouse, France Raoul Moh, Jean-Claude Azani, Jean Jacques Koffi, Eric Komona, Maika Bengali, Abdoulaye Cissé, Guy Gnepa, Apollinaire Horo, Simon Boni, Eulalie Kangah, Corinne Moh, Jeanne Eliam, PACCI, CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Partner institutions

Ighovwerha Ofotokun (PI), Chris Martin, Emory University; Noelle Benzekri, Geoffrey Goettlieb, Washington University; Olivia Keiser, Geneva University

Executive committee: Antoine Jaquet, Didier Ekouevi, Ighovwerha Ofotokun, François Dabis, Valérie Leroy

Steering committee: Renaud Becquet, Noelle Benzekri, Charlotte Bernard, Simon Boni, François Dabis, Désiré Dahourou, Sophie Desmonde, Didier Koumavi Ekouevi, Antoine Jaquet, Julie Jesson, Eric Komona, Valeriane Leroy, Karen Malateste, Ighovwerha Ofotokun, Marie Kerbie Plaisy, Elodie Roubourdin, Thierry Tiendrebeogo.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding

Research reported in this publication is supported by the U.S. National Institutes of Health's National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health & Human Development, the National Heart, Lung, And Blood Institute, the National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Diseases, the National Institute On Drug Abuse, the National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism, the Fogarty International Center and the National Cancer Institute, under Award Number U01AI069919. This work is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of any of the institutions mentioned.

Reference

1. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, Gibbons S, McAllister K, Scherrer AU, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients of the Swiss HIV Cohort Study in the Era of HIV Integrase Inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2145-e52.
2. Fantauzzi A, Mezzaroma I. Dolutegravir: clinical efficacy and role in HIV therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(4):164-77.
3. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(11):e510-e20.
4. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36.
5. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>. Accessed 16 October 2023.
6. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*. 2018;379(10):979-81.
7. Policy brief: update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>. Accessed 16 October 2023.
8. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsonde D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(7):e25961.
9. Dorward J, Sookrajh Y, Khubone T, van der Molen J, Govender R, Phakathi S, et al. Implementation and outcomes of dolutegravir-based first-line antiretroviral therapy for people with HIV in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e284-e94.
10. Lahuerta M, Syowai M, Vakil S, Odhiambo J, Gitonga M, Sugandhi N, et al. Monitoring the transition to new antiretroviral treatment regimens through an enhanced data system in Kenya. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232104.
11. Romo ML, Patel RC, Edwards JK, Humphrey JM, Musick BS, Bernard C, et al. Disparities in Dolutegravir Uptake Affecting Females of Reproductive Age With HIV in Low- and Middle-Income Countries After Initial Concerns About Teratogenicity : An Observational Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(1):84-94.
12. Shah N, Esber A, Sean Cavanaugh J, Agaba P, Dear N, Iroezindu M, et al. Transitioning women to first-line preferred TLD regimen is lagging in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2022;76(3): e766–e72.

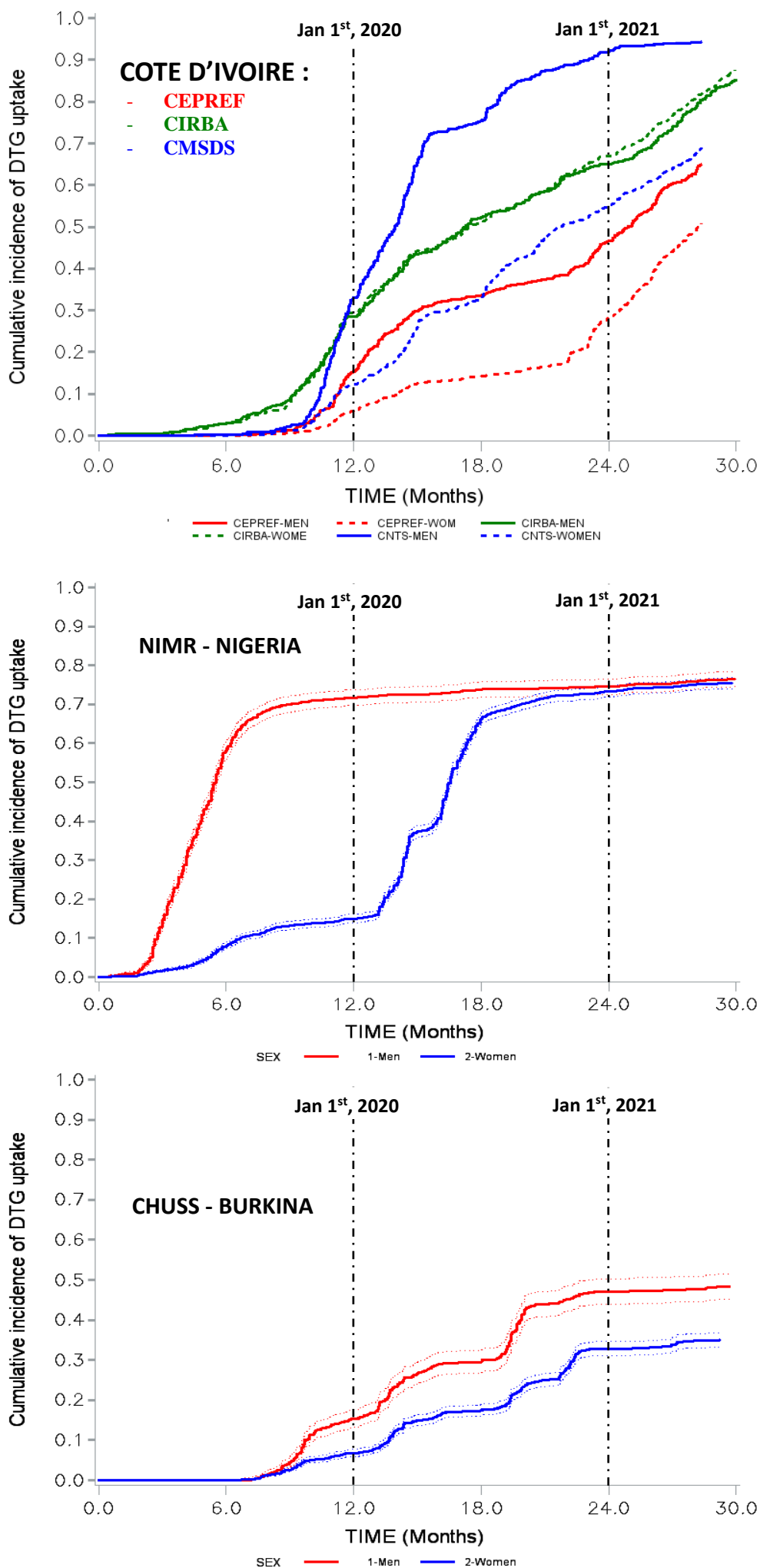


Figure 1. Cumulative incidence function of Dolutegravir uptake by sex according to participating cohorts & countries. The IeDEA West Africa Collaboration 2019-20

Supplementary table. Predictors of the uptake of dolutegravir-based antiretroviral therapy during the 30 months following the dolutegravir introduction at site level among HIV-positive adults undergoing non-DTG ART in West Africa. IeDEA West-Africa collaboration, 2019 to 2021.

	Period 1 (Month-0 to Month-15)					Period 2 (Month-15 to Month-30)				
	PY	IR/100 PA	aHR	IC95%	P-value	PY	IR/100 PA	aHR	IC95%	P-value
Sex assigned at birth										<0.001
Female			-	-	-	5675	69.1	1	1	
Male			-	-		1770	51.3	0.78	[0.72 ; 0.84]	
Age <=49 year					0.029					-
Female	12741	19.3	1	1				-	-	
Male	3008	66.9	5.23	[4.92 ; 5.57]				-	-	
Age > 49 years					<0.001					-
Female	3030	54.3	1	1				-	-	
Male	2470	59.6	1.08	[1.01 ; 1.16]				-	-	
ART Regimen					<0.001					<0.001
2NRTIs+PI	4836	30.7	1	1		1966	48.5	1	1	
2NRTIs+ EFV	13437	32.2	1.30	[1.22 ; 1.38]		4815	68.4	1.68	[1.55 ; 1.82]	
2NRTIs+ NVP	2790	60.8	3.41	[3.15 ; 3.69]		620	85.4	2.56	[2.29 ; 2.87]	
Virological status at DTG introduction in the site					<0.001					<0.001
Detectable	1218	33.1	1	1		443	48.7	1	1	
Suppressed	9259	39.7	1.36	[1.18 ; 1.57]		3169	72.6	1.36	[1.18 ; 1.57]	
Unavailable	10771	32.6	1.18	[1.06 ; 1.31]		3834	60.3	1.21	[1.05 ; 1.40]	
CD4 count cells/mm3					<0.001					<0.001
<350	1591	41.3	1	1		575	43.9	1		
350-500	1617	45.9	0.87	[0.78 ; 0.97]		557	54.2	0.98	[0.83 ; 1.15]	
>=500	5125	42.7	0.99	[0.91 ; 1.08]		1642	72.7	1.25	[1.10 ; 1.41]	
Unavailable	12917	30.0	0.84	[0.78 ; 0.91]		4671	65.2	1.09	[0.96 ; 1.23]	

aHR, adjusted cause-specific Hazard Ratio estimated by Cox regression models; IR/100 PY, incidence rate per 100 person-years

V.2.3 Association entre les régimes thérapeutiques à base de DTG et l'évolution pondérale

V.2.3.1 Contexte

Comme présenté dans l'article précédent, le déploiement des régimes thérapeutiques à base de DTG est effectif dans les pays d'Afrique de l'ouest. Cependant, l'introduction du DTG a été associée à des effets métaboliques notables, en particulier une prise de poids. Bien que le DTG offre de nombreux avantages en termes d'efficacité et de tolérance, les rapports croissants sur ses effets métaboliques indésirables, notamment dans les pays développés, soulèvent des questions importantes sur son impact en Afrique. La prise de poids sous ART, souvent interprétée comme un « effet de retour à la santé » dans les contextes où le traitement antirétroviral est initié à un stade avancé de l'infection par le VIH, peut néanmoins poser des risques pour la santé, notamment en augmentant le risque de maladies cardio-métaboliques comme l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. Dans ce cadre, nous avons réalisé cette étude pour évaluer les changements de poids corporel chez les PVVIH déjà sous TARV en Afrique de l'Ouest. Nous avons choisi de conduire cette étude uniquement chez les patients déjà sous traitement car les enjeux sont différents. Alors que la prise de poids à l'initiation peut être bénéfique dans le contexte du « retour à la santé », elle est plus délétère chez des patients stabilisés en particulier dans une population pour laquelle l'obésité est croissante.

Cette analyse est essentielle pour comprendre les implications métaboliques du DTG dans des contextes variés, étant donné que des facteurs ethniques et contextuels tels que les pratiques culturelles et alimentaires peuvent influencer la prise de poids.

V.2.3.2 Résumé de l'article

Introduction : Des effets métaboliques indésirables liés au dolutégravir (DTG) sont de plus en plus rapportés au fur et à mesure que les pays adoptent des régimes à base de DTG comme traitement antirétroviral (ART) de première ligne, mais il existe peu de données en Afrique subsaharienne. Nous avons étudié les changements de poids avant et après le passage à un régime à base de DTG et évalué l'association entre le passage au DTG et une prise de poids significative (PPS), définie comme une augmentation $\geq 10\%$ sur une période de 12 mois, chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sous ART en Afrique de l'Ouest.

Méthodes : Nous avons d'abord inclus toutes les PVVIH suivies dans les cohortes leDEA Afrique de l'Ouest ayant un passage documenté au DTG entre 2019-2021 et suivies depuis ≥ 36 mois au

moment du passage. Le changement de poids a été estimé à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes à deux pentes avec point de changement à la date du passage. Dans une analyse secondaire, en utilisant une régression logistique avec pondération par score de propension, nous avons comparé la survenue de PPS entre les PVVIH passé vers le DTG et celles n'étant pas passé (groupe de référence).

Résultats : Nous avons d'abord inclus 6705 PVVIH du Burkina Faso, de Côte d'Ivoire et du Nigéria. L'âge médian au moment du switch était de 48 ans (IQR : 42-54) avec un suivi médian de 9 ans (IQR : 6-12), 63% étaient des femmes. La plupart des patients passaient d'un traitement à base d'éfavirenz (EFV) (56,6%) ou de névirapine (NVP) (30,9%). Le gain de poids annuel moyen (GPAM) post-switch était significativement plus élevé à 3,07 kg/an [IC95% : 2,33-3,80] comparé au GPAM pré-switch qui était de 0,62 kg/an [IC95% : 0,36-0,88]. Le GPAM post-switch était plus important chez les patients auparavant sous EFV et inhibiteurs de protéase comparé à ceux sous NVP. Dans les analyses de régression logistique incluant 3682 PVVIH, le switch vers le DTG était significativement associé à une PPS chez les patients sous EFV (aOR=2,55 ; IC95%=[1,80-3,61]) et inhibiteurs de protéase (aOR=3,98 ; IC95%=[2,53-6,26]) mais pas ceux sous NVP (aOR=1,13 ; IC95%=[0,61-2,09]).

Conclusions : En Afrique de l'Ouest, une exposition de 12 mois au DTG était associée à une prise de poids substantielle, en particulier chez les PVVIH auparavant sous EFV et inhibiteurs de protéase. Un suivi rigoureux du poids et du métabolisme dans les cohortes VIH est indispensable pour délimiter l'impact cardio-métabolique à long terme du DTG, étant donné que les patients avec ou à risque élevé de maladies cardiovasculaires pourraient bénéficier de schémas thérapeutiques alternatifs.

V.2.3.3 Manuscrit de l'article

Ce chapitre contient le manuscrit « Impact of switching to a dolutegravir-based regimen on body weight changes : Insights from West African adult HIV cohorts ». Il a été soumis à la revue Journal of the International AIDS Society (JIAS) et est en cours d'évaluation par les reviewers.

Impact of switching to a dolutegravir-based regimen on body weight changes: Insights from West African adult HIV cohorts

Thierry Tiendrebeogo^{1§}, Karen Malateste¹, Armel Poda², Albert Minga³, Cecile D. Lahiri⁴, Oliver Ezechi⁵, Didier k. Ekouevi^{1,6}, Igbo Ofotokun⁴, Antoine Jaquet¹, on behalf of the leDEA West Africa Collaboration

1. University of Bordeaux, National Institute for Health and Medical Research (INSERM) UMR 1219, Research Institute for Sustainable Development (IRD) EMR 271, Bordeaux Population Health Research Centre, Bordeaux, France
2. Department of Infectious Diseases, Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
3. Centre médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS), Centre National de Transfusion Sanguine Côte d'Ivoire (CNTSCI), Abidjan, Côte d'Ivoire.
4. Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA
5. Office of the Central Secretariat, Nigeria Institute for Medical Research, Yaba, Lagos, Nigeria.
6. Université de Lomé, Département de Santé Publique, Lomé, Togo.

§ Corresponding author: Thierry Tiendrebeogo: ORCID 0000-0002-9393-9732

BPH, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux, France

Email: kiswend-sida-thierry.tiendrebeogo@u-bordeaux.fr

Abstract

Introduction: Adverse metabolic effects related to dolutegravir (DTG) are increasingly reported as countries are adopting DTG-based regimens as first-line antiretroviral therapy (ART), but there is limited data from sub-Saharan Africa. We explored changes in body weight pre- and post-switch to a DTG-based regimen and assessed the association between DTG switch and significant weight gain (SWG) defined as a $\geq 10\%$ increase over a 12-month period in people living with HIV (PLHIV) on ART in West Africa.

Methods: We first included all PLHIV followed in the leDEA West Africa cohorts with a documented switch to DTG during 2019-2021 and in care ≥ 36 months at the day of switch. Weight change was estimated using a two slope piecewise linear mixed model with change point at the switch date. A secondary analysis, using inverse probability of treatment weighting logistic regression analysis, compared SWG occurrence between PLHIV who switched to DTG and those who did not (reference group).

Results: We first included 6,705 PLHIV from Burkina, Côte d'Ivoire and Nigeria. The median age at the time of switch was 48 years (IQR: 42-54) with a median follow-up of 9 years (IQR: 6-12), 63% were female. Most patients switched from Efavirenz (EFV)-based ART (56.6%) and Nevirapine (NVP)-based ART (30.9%). The overall post-switch average weight gain per year (AWG) was significantly elevated at 3.07 kg/year [95%CI: 2.33-3.80] compared to the pre-switch AWG which stood at 0.62 kg/year [95%CI: 0.36-0.88]. The post-switch AWG was greater in patients previously on EFV and PI-based ART compared to those on NVP-based ART. In logistic regressions analyses including 3,682 PLHIV, switching to DTG was significantly associated with a SWG in patients on EFV (aOR= 2.55; 95%CI= [1.80-3.61]) and PI (aOR= 3.98; 95%CI= [2.53-6.26]), but not in those on NVP (aOR= 1.13; 95% CI = [0.61-2.09]).

Conclusions: In West Africa, a 12-month DTG exposure was associated with substantial weight gain, especially in PLHIV previously on EFV and PI-based ARTs. Rigorous weight and metabolic profiling is imperative in HIV cohorts to delineate the long-term cardiometabolic impact of DTG as patients with, or at elevated risk for cardiovascular diseases might benefit from alternative ART regimens.

Keywords: HIV; Antiretroviral therapy; Dolutegravir; Weight gain; Observational cohort study; West Africa

Introduction

Despite the widespread use of antiretroviral therapy (ART), the HIV/AIDS epidemic remains a major global public health issue [139, 140]. The use of ART has presented many challenges including drug resistance, toxicity and side effects which collectively contribute to slow progress toward the UNAIDS third 95 target. Addressing these concerns, second-generation integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), dolutegravir (DTG) have demonstrated superior efficacy, improved tolerability, and a higher barrier to the development of drug resistance [18-21].

While advances in ART have significantly improved the health and life expectancy of people living with HIV (PLHIV) [141], the HIV care landscape is continuously changing and presenting new challenges. Indeed, the rising occurrence of non-communicable diseases (NCDs), especially cardiometabolic diseases, is a major concern in the current era of long-term HIV management [142-145], especially as the risk of developing cardiometabolic diseases is greater in PLHIV who gain weight compared to persons without HIV [146, 147]. Weight gain is a well-known and expected effect that often follows the initiation of ART primarily attributed to metabolic changes and a decrease in HIV-induced inflammation [24, 25, 27]. In this situation, weight gain can be interpreted as “return to health” effect, particularly in contexts where ART is initiated at a more advanced stage of HIV infection [148, 149]. However, in patients on stable ART, progression to overweight and obesity may predispose to non-communicable diseases such as cardiovascular disease and type 2 diabetes [147, 150-152], which contribute significantly to morbidity and mortality in this population.

In recent years, several studies have shown that ART-experienced PLHIV often experience weight gain following a switch to INSTI-based treatments, especially DTG. Given its favorable profile, DTG was endorsed by the World Health Organization in 2018 as a preferred component of ART for HIV management, marking a significant shift in worldwide HIV care [23, 115]. Consequently, many Sub-Saharan African countries highly impacted by the HIV epidemic, including West African countries, have transitioned from predominantly non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based ART to DTG-based ART [135, 136, 153-155]. Despite the growing number of reports highlighting adverse metabolic effects of DTG in developed countries [156, 157], and more recently in a few African settings [30],

available information from Sub-Saharan Africa remained limited. Although DTG's benefits are well-established, it is critical to investigate its metabolic effects in diverse settings, as ethnicity and contextual factors (such as cultural and dietary practices) might affect weight gain.

The objectives of the present analyses were to evaluate changes in body weight in ART-experienced PLHIV before and after they switch to a DTG-based regimen and to assess if switching to a DTG-based regimen was associated with a significant weight gain (SWG), defined as a $\geq 10\%$ increase, compared to a reference population that remained on an NNRTI- or PI-based ART.

Methods

Population and data sources

This study used routinely recorded, anonymized data from the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS West Africa (IeDEA-WA) collaboration. The IeDEA-WA, as part of the global IeDEA consortium has been previously described elsewhere [158], (<http://iedea-wa.org>). As part of the IeDEA-WA collaboration, contributing HIV clinics share and merge data from PLHIV routine medical visits including medical records and laboratory test results. Research staff centrally extracted and validated all laboratory and clinical data, including anthropometric measures (weight) and medication start and stop dates, from the electronic medical record. For this analysis, data from the latest version of the IeDEA-WA database (Version 8.0 – 04/13/2022) comprising nearly 50,000 adult PLHIV who ever initiated ART from seven HIV programs in Benin, Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Nigeria, and Togo were used. Due to the unavailability of weight measures in four cohorts, we have restricted this analysis to three sites in three countries: The National Blood Transfusion Center (CNTSCI) in Abidjan, Côte d'Ivoire, the Souro Sanou University Hospital Center in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, and the National Institute of Medical Research in Lagos, Nigeria. These programs contributed data collected from January 2017 to the database's closure in June 2021. Weight was collected and recorded in kilograms (kg) during routine study visits using a single measurement on a mechanical scale.

Study design & population

We conducted a cohort analysis using two different approaches.

The first approach (A1) aimed to evaluate weight changes before and after switching to a DTG-based regimen. This part of the study included all ART-experienced PLHIV, aged 18 years or older, who were receiving care in one of the participating HIV clinics, and had switched to a DTG-based regimen between 01/01/2019 and 02/01/2022. Participants were required to have been on ART for a minimum of three years prior to the DTG switch with at least one recorded weight measurement in the 24-month pre-switch and the 12-month post-switch periods. The period of study ranged from 24 months before the switch (inclusion date) to 12 months thereafter.

The second approach (A2) aimed to assess the association between switching to DTG and SWG. This part of the study involved ART-experienced PLHIV on ART for a minimum of 12 months at the introduction of DTG in the site. Participants were categorized into two groups: the switch group, comprising participants who had switch to DTG, and the reference group, those who did not. Two weight measurements were required for all participants. For the switch group, the first weight measurement considered was the one closest to the switch date within a +/- 3-month window, and the second, 12 months later within a similar interval. For the reference group, the initial weight measurement considered was the first from the DTG introduction date, and the second, 12 months afterward within a +/- 3-month window. Pregnant women were excluded from both analyses.

Outcomes & covariate

Two primary outcomes were assessed in this study: the average weight gain (AWG) before and after the switch in the first part of analysis (A1), and the occurrence of SWG, defined as an increase in weight of 10% or more[27, 159], over a twelve-month period (A2). Considered covariates included sex assigned at birth (sex), age categories, duration on ART, body mass index (BMI) classes, CD4 count, virological status at the date of DTG switch (A1) or at the date of inclusion (A2), and contributing HIV clinic. For both analyses, measures of CD4 count, HIV viral load and BMI considered in the models were the closest measure to switch or inclusion date within a window period of six months.

Statistical analysis

Piecewise linear mixed modelling of repeated weight measurements

In our first analysis, weight change trajectories over the study period were modelled using piecewise linear mixed models (LMMs). We included all weight measurements within the study period. Change point was fixed at the date of the switch to estimate the AWG before and after the switch to DTG-based ART. We modelled piecewise (with two slopes) LMMs without covariates, testing progressively the contribution of random effects on the intercept and each of the two slopes. Random effects also accounted for the correlation of repeated measurements within each subject. Unstructured and diagonal covariance matrices were also compared. A LMM with random intercept and random slopes and with unstructured covariance were selected through the smallest Akaike information criterion. Univariable LMMs were used to assess covariate effects, and a manual backwards selection method was used to select significant covariates in a multivariable LMM. Covariates included sex, age classes, BMI, ART regimen prior to DTG switch, and study site. To assess the adequacy of the model, residual homoscedasticity and normality were checked graphically. The average weight estimates were plotted and stratified by ART regimen, sex and age classes.

Propensity score-based IPTW

In our second analysis, to account for selection bias and confounding factors between the two groups when comparing SWG, Inverse Probability of treatment weighting (IPTW) analysis was performed to balance differences in baseline characteristics between patients who did and did not switch to DTG. We first estimated a Propensity Score (PS) for everyone as the predicted probability of switch compared to non-switch from a multivariable logistic regression. Covariates included were sex, age classes, ART regimen, duration on ART, HIV viral load suppression, and CD4 count. We then calculated weights from the predicted PS. If the participant has switched, then the PS weight (PSW) was $1/PS$. If the participant did not switch, then the PSW was $1/(1-PS)$. To address the extremely low probability of switching to DTG for certain participants, we used stabilizing weights by dividing the PSW by the mean weight.

Participant characteristics were compared according to switch groups using the standardized mean differences (SMDs), with a threshold <0.1 indicating a non-meaningful difference. Finally, we performed an IPTW logistic regression model to compare SWG between participants in the switch group and those in the reference group. The ART regimen modified the association between the switch to DTG and the SWG. We therefore excluded ART regimen from PS estimation, included it in the final IPTW LRM and stratified our result consequently.

To assess the association of other covariates with the SWG, we performed additional IPTW logistic models excluding the relative covariate each time from the PS estimation and adjusting the IPTW LRM on this covariate and the switch group. All statistical analyses were conducted using SAS version 9.4 software (SAS Institute Inc., North Carolina).

Ethical approval

The leDEA-WA Collaboration obtained authorization from the Ethics committee “Comite de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III” in Bordeaux, France (IRB00012788) to collect, merge and analyse deidentified data from involved HIV clinics in West Africa. Moreover, each participating site obtained authorization from its National Ethics committee (Cote d’Ivoire: IRB00009111; Burkina Faso: IRB00004738; Nigeria (NIMR): IRB00003224). Written informed consent requirements were deferred to the local institutional review boards. The analysis only used de-identified data collected from routine clinical care.

Results

Studied populations

Across the three contributing HIV clinics, 15,000 PLHIV have been monitored since the introduction of DTG, of which 13,909 patients were already on ART. Among these PLHIV, 7,957 subsequently switched to a DTG-based regimen and 5,962 did not switch by the database closure date (**Figure 1**). Of those who switched, a total of 6,705 participants were included in our primary analysis after excluding PLHIV who had less than three years of follow-up by the date of the switch (N=734), those without documented weight measurement (N=32), women who had become pregnant at least once during the study period (N=420), and all other patients for whom the ART regimen was missing or not clearly defined (N=54).

For the second analysis, we selected 1,966 patients who had switched to DTG and 1,766 patients who did not from the group of 7,947 switchers and 5,962 non-switchers, respectively, resulting in a total sample size of 3,686 participants. For A2, our selection process involved excluding patients who had less than 12 months of follow-up at the inclusion of the study (403 switchers and 895 referent patients), those lacking two weight measurements taken 12 months apart (5486 and 3210, respectively), and women who experienced pregnancies during the follow-up period (69 and 119, respectively). Additionally, we excluded patients with missing or not clearly defined ART regimens (23 and 22, respectively).

Weight changes before and after switching to DTG

Participants were predominantly female (63%). The median age at inclusion was 48 years (IQR: 42-54). Median follow-up since ART initiation was 9 years (IQR: 6-12). An HIV Viral load at the time of DTG switch was documented in 66.2% of participants and among them, 277 (6.2%) were detectable. Most of these participants had transitioned from Efavirenz (EFV)-based (56.6%) and Nevirapine (NVP)-based (30.9%) ART. The prevalence of overweight (BMI= [25-30]) and obesity (BMI>=30) were 24.7% and 17.2% respectively, while BMI was missing in 22.1% of participants (**Table 1**).

Overall, initial mean weight was 68.00 kg (95% CI: 67.37-69.06) and adjusted AWG per year were estimated at 0.62 kg (95% CI: 0.36-0.88) and 3.07 kg (95% CI: 2.33- 3.80) before and after the switch, respectively. Predicted weight trajectories over the study follow-up period are shown in **Figure 2.a, 2.b & 2.c** by sex, age classes and ART regimen, respectively.

Females, compared to males, had a lower initial weight (65 kg versus 71 kg) and a lower AWG before the switch (0.36 kg versus 0.88 kg), but a greater AWG in the year following the switch (3.53 kg versus 2.61 kg) (**Table 2**). This leads to slightly reduced weight gap between men and women during the post-switch period (**fig. 2.A**). Weight gain was also correlated with age, with an annual AWG decreasing with age, both before the switch (1.42 kg for those under 30 years, 0.34 kg for those between 30-50 years, and non-significant for those over 50 years) and after the switch (3.74 kg for those under 30 years, 3.31 kg for those between 30-50 years, and 2.14 kg for those over 50 years). In the pre-switch period, patients on NVP-based ART were less likely to gain weight before the switch (0.42 kg) than those on an EFV-based regimen (0.56 kg) and those on PI-based ART (1.89 kg). During the post-switch period, AWG was moderate for patients switched from NVP (1.97 kg) compared to those on switched from EFV and PI (3.5 kg and 3.73 kg, respectively) (**fig. 2.c**).

Association between switching to DTG and SWG

Compared to the non-switchers, the DTG switch group had a higher proportion of participants with male sex (44.1% vs 20.4%), over 50 years old (43.3 vs 20.3%), with suppressed HIV viral load (71.8 vs 54.0 %), on EFV-based ART (79.6 vs 55.9 %), and from the CNTSCI site (79.6 vs 55.9 %). The corresponding SMDs were 0.52, 0.44, 0.38, 0.43, and 0.70, respectively. The

distribution of CD4 count categories between the two groups was similar, with over 40% of patients having a CD4 count >500 cells/mm³. The same held true for the duration of follow-up since the initiation of treatment (dichotomized), with one in four patients having <5 years of follow-up. Obesity and overweight accounted for 18.2% and 26.5% in the referent group versus 16.3% and 27% in the switching group, respectively. After weighting, it was verified that the variables included in the estimation of the propensity score and used for inverse probability of treatment weighting were well balanced between the two groups, with SMDs of <0.1 (**supplementary table**).

Of the 3,682 participants, 396 (10.8%) experienced SWG over the 12-month follow-up period. Specifically, within the switch group, 260 (13.2%) experienced SWG, compared to 136 (7.9%) in the reference group. Using IPTW logistic model adjusted for switch group and ART regimen, and further adjusted for study site and baseline BMI, there was no increased risk of SWG in patients under NVP-based ART (IPTW aOR= 1.13; 95% CI =0.61-2.09) (**Table 3**). Conversely, patients on EFV-based ART (IPTW aOR= 2.55; 95% CI =1.80-3.61) and on PI-based ART (IPTW aOR= 3.98; 95% CI =2.53-6.26) were at increased risk of SWG. In independent IPTW models, the risk of SWG was increased among female participants (IPTW aOR= 2.00; 95% CI =1.56-2.56) and decreased with age; IPTW aOR was 0.60(95% CI =0.37-0.98) and 0.47(95% CI =0.28-0.78) for participants between 30 & 50 years old and those older than 50 respectively compared to participants under 30. Virological status and BMI were also associated to SWG as participants with detectable HIV viral load were at greater risk of SWG compared to virologically suppressed participants; Compared to obese participants IPTW aOR was 8.00 (95% CI = 4.88-13.12), 4.32 (95% CI = 2.96- 6.30) and 1.98 (95% CI = 1.31- 2.99) for underweight, normal weight, and overweight participants respectively.

Discussion

In this observational study, we assessed the impact of switching to DTG on weight gain in ART-experienced PLHIV prospectively monitored in real-world HIV care programs in West Africa. We found a greater AWG of 3.1 kg in the 12 months following the switch to DTG, compared with an AWG of 0.6 kg in the two years prior to the switch. Our findings highlighted greater weight gain among patients switching from EFV and PI-based ART compared to NVP-based ART.

In line with previously published literature on switch to DTG in resource-rich settings [31, 157, 160, 161] and more recently by the AFRICOS study group [30] and by Brennan et al. [162] in Sub-Saharan Africa, we confirmed a substantial overall AWG following the switch to DTG. In contrast, Burn et al. in United Kingdom [156], Guaraldi et al in Italy [163] and Hickey et al in Rural Kenya [164] found no or limited weight gain after the switch to DTG. The difference in findings may partly be attributed to population characteristics, with the British cohort having a high BMI at the time of the switch, while the Italian cohort was a geriatric one and both cohorts were predominantly males. Furthermore, we also observed that patients who gained the least weight after the switch were overweight/obese and the elderly. These results are corroborated by findings from earlier studies [27, 30] but mitigated by other studies which found greater weight gain among elderly patients [157, 160] and those with BMI ≥ 18.5 kg/m² (vs. < 18.5 kg/m²) [162]. In the Kenyan cohort which consisted of individuals from rural areas, food insecurity was notably prevalent. This raises a credible hypothesis that dietary practices inherent to such rural settings could be influential in the complex mechanisms contributing to DTG-related weight gain.

In previously published studies on ART-experienced PLHIV switching to INSTIs and particularly to DTG, switching from EFV was mostly associated with greater weight gain [30, 157, 160, 162]. Our study includes patients mainly on EFV-based ART as prior ART regimen strongly supports these findings. One potential mechanism suggests that the weight gain associated with the switch to DTG might result from the elimination of the weight-suppressive effect inherent to the preceding ART regimen [165], predominantly EFV in sub-Saharan Africa [166]. Other studies have proposed that DTG might exert a specific effect on weight gain through the activation of the melanocortin-4 receptor and could directly enhance adipogenesis and insulin resistance [167]. In contrast to reports showing no or limited weight gain following the switch from PI-based regimen to DTG, [31, 168], PI-based ART at the time of switch was associated with increased AWG and SWG in our study. However, the Post Hoc analysis of the 96-Week NEAT-022 Randomized Trial found that switching from PI to DTG in PLHIV with high cardiovascular risk led to modest weight gain limited to the first 48 weeks. Lake *et al* had specifically shown a significant increase annualized weight gain when switching from a PI to DTG [157].

Prior studies have also reported consistent findings on the association between female sex (compared to male) and weight gain following the switch to DTG [28, 30, 157, 164]. Although

the mechanism underlying sex difference remains unclear, mid-life hormonal changes in women could contribute to the differential in weight gain [169, 170].

A few studies have monitored weight changes over a period exceeding a 12-month follow-up. Findings suggest that beyond two years, the weight gain linked to DTG switch is no longer significant [161]. Due to limited follow-up duration, evidences describing the metabolic effects or other implications of weight gain with INSTIs is still scarce. Some studies show an increased risk of hypertension or diabetes, while others have highlighted an increased risk of dyslipidemia [171-174]. Conversely, others found no clinical implications of this weight gain associated with INSTIs [175, 176]. Further long-term studies are needed to consistently address these questions.

Some limitations need to be considered when interpreting the results of this study. First, as the study took place during programmatic transition to DTG regimen, there was an inherent difference between participants who switched to DTG and those who did not. We addressed this potential selection bias using the participants' own weight trajectory prior to the switch among switchers and using the IPTW to balance confounding factors to minimize the inherent differences between the two groups. Second, important unmeasured factors such as lifestyle-related elements (e.g., dietary habits, physical activity), adherence to ART, or sociopsychological conditions that might influence weight fluctuations, could potentially affect our results, especially since these factors were not considered in IPTW. Third, our choice to use a 10% weight increase threshold to define SWG is not consensual although widely used in prior analyses and evidences suggesting that a >5% weight gain was linked to insulin resistance in a cohort of people with HIV [161]. However, the absence of a universal agreement on what constitutes a clinically meaningful weight gain threshold could affect implications of our findings.

Conclusion

Our study provides evidence that switching to DTG in ART-experienced PLHIV is associated with a significant AWG, especially when transitioning from EFV and PI-based ART regimens in West Africa. Our results underscore the substantial weight gain among individuals switching from EFV-based ART, potentially due to the cessation of weight-suppressive effects of the previous regimen or direct effects of DTG on weight. Notably, the impact of DTG on weight

seems more pronounced in females, a pattern observed in other studies as well. Questions remain about the long-term metabolic implications of this weight gain. Given the potential impact on hypertension, diabetes, and other cardiovascular events, ongoing research into the long-term effects of DTG-related weight gain requires a continuing, rigorous weight and metabolic profiling in HIV cohorts.

Competing interest

None to declare.

Authors' contributions

TT and AJ conceived the study concept. TT and KM were in charge of the data management. TT performed the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript with significant inputs from AJ. KM, AP, AM, CDL, OE, DKE, IO, and AJ reviewed, provided critical inputs and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

The leDEA West Africa Collaboration 2021-2026:

Site investigators and cohorts

Adult cohorts: Marcel Djimon Zannou, CNHU, Cotonou, Benin; Armel Poda, CHU Sourou Sanou, Bobo Dioulasso, Burkina Faso; Oliver Ezechi, National Institute of Medical Research (NIMR), Lagos, Nigeria. Eugene Messou, ACONDA CePreF, Abidjan, Cote d'Ivoire; Henri Chenal, CIRBA, Abidjan, Cote d'Ivoire; Kla Albert Minga, CMSDS, Abidjan, Cote d'Ivoire; Aristophane Tanon, CHU Treichville, Cote d'Ivoire; Moussa Seydi, CHU de Fann, Dakar, Senegal; Ephrem Mensah, Clinique EVT, Lomé, Togo.

Pediatric cohorts: Caroline Yonaba, CHU Yalgado Ouadraogo, Ouagadougou, Burkina Faso; Lehila Bagnan Tossa, CNHU, Cotonou, Benin; Jocelyn Dame, Korle Bu Hospital, Accra, Ghana; Sylvie Marie N'Gbeche, ACONDA CePreF, Abidjan, Cote d'Ivoire; Kouadio Kouakou, CIRBA, Abidjan, Cote d'Ivoire; Madeleine Amorissani Folquet, CHU de Cocody, Abidjan, Cote d'Ivoire; François Tanoh Eboua, CHU de Yopougon, Abidjan, Cote d'Ivoire; Fatoumata Dicko Traore, Hopital Gabriel Toure, Bamako, Mali; Agatha David, NIMR, Lagos, Nigeria; Elom Takassi, CHU Sylvanus Olympio, Lomé, Togo. Coordination & data centers

Antoine Jaquet (PI), Didier Koumavi Ekouevi (PI), François Dabis, Renaud Becquet, Charlotte Bernard, Karen Malateste, Olivier Marcy, Marie Kerbie Plaisy, Elodie Rabourdin, Thierry Tiendrebeogo, ADERA, Isped & INSERM U1219/IRD, Bordeaux, France.

Désiré Dahourou, Sophie Desmonde, Julie Jesson, Valeriane Leroy, Inserm U1295, Toulouse, France

Raoul Moh, Jean-Claude Azani, Jean Jacques Koffi, Eric Komona, Maika Bengali, Abdoulaye Cissé, Guy Gnepa, Apollinaire Horo, Simon Boni, Eulalie Kangah, Corinne Moh, Jeanne Eliam, PACCI, CHU Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Partner institutions

Ighowwerha Ofotokun (PI), Chris Martin, Emory University; Noelle Benzekri, Geoffrey Goettlieb, Washington University; Olivia Keiser, Geneva University

Executive committee: Antoine Jaquet, Didier Ekouevi, Ighowwerha Ofotokun, François Dabis, Valérie Leroy

Steering committee: Renaud Becquet, Noelle Benzekri, Charlotte Bernard, Simon Boni, François Dabis, Désiré Dahourou, Sophie Desmonde, Didier Koumavi Ekouevi, Antoine Jaquet, Julie Jesson, Eric Komona, Valeriane Leroy, Karen Malateste, Ighowwerha Ofotokun, Marie Kerbie Plaisy, Elodie Rabourdin, Thierry Tiendrebeogo.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding

Research reported in this publication is supported by the U.S. National Institutes of Health's National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health & Human Development, the National Heart, Lung, And Blood Institute, the National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Diseases, the National Institute On Drug Abuse, the National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism, the Fogarty International Center and the National Cancer Institute, under Award Number U01AI069919. This work is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of any of the institutions mentioned.

References

1. Babatunde AO, Akin-Ajani OD, Abdullateef RO, Togunwa TO, Isah HO. Review of antiretroviral therapy coverage in 10 highest burden HIV countries in Africa: 2015-2020. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28320.
2. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Accessed 17 July 2023.
3. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(11):e510-e20.
4. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36.
5. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, Gibbons S, McAllister K, Scherrer AU, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients of the Swiss HIV Cohort Study in the Era of HIV Integrase Inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2145-e52.
6. Fantauzzi A, Mezzaroma I. Dolutegravir: clinical efficacy and role in HIV therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(4):164-77.
7. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18(4):256-66.
8. Haregu TN, Setswe G, Elliott J, Oldenburg B. National Responses to HIV/AIDS and Non-Communicable Diseases in Developing Countries: Analysis of Strategic Parallels and Differences. *J Public Health Res*. 2014;3(1):99.
9. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, Ekoru K, Asiki G, Mayanja BN, et al. Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1754-71.
10. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
11. McGettrick P, Barco EA, Mallon PWG. Ageing with HIV. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(1).
12. Godfrey C, Bremer A, Alba D, Apovian C, Koethe JR, Koliwad S, et al. Obesity and Fat Metabolism in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: Immunopathogenic Mechanisms and Clinical Implications. *J Infect Dis*. 2019;220(3):420-31.
13. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(2):228-36.
14. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379-89.
15. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):50-8.
16. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1852-9.
17. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, Chi BH, Nyirenda CK, Limbada MI, et al. Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(4):507-13.
18. Madec Y, Szumilin E, Genevier C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, et al. Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *Aids*. 2009;23(7):853-61.

19. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(5):600-5.
20. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *Aids.* 2012;26(3):303-14.
21. Cechin L, Norcross C, Oliveira A, Hopkins D, McGowan B, Post FA. Obesity and diabetes in people of African ancestry with HIV. *HIV Med.* 2023;24(4):380-8.
22. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
23. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
24. Brown JA, Nsakala BL, Mokhele K, Rakuoane I, Muhairwe J, Urda L, et al. Viral suppression after transition from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor- to dolutegravir-based antiretroviral therapy: A prospective cohort study in Lesotho (DO-REAL study). *HIV Med.* 2022;23(3):287-93.
25. Schramm B, Temfack E, Descamps D, Nicholas S, Peytavin G, Bitilinyu-Bangoh JE, et al. Viral suppression and HIV-1 drug resistance 1 year after pragmatic transitioning to dolutegravir first-line therapy in Malawi: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2022;9(8):e544-e53.
26. Dorward J, Sookrajh Y, Khubone T, van der Molen J, Govender R, Phakathi S, et al. Implementation and outcomes of dolutegravir-based first-line antiretroviral therapy for people with HIV in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet HIV.* 2023;10(5):e284-e94.
27. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsonde D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(7):e25961.
28. Wilson HI, Mapesi H. Rollout of dolutegravir-based antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and its public health implications. *Pan Afr Med J.* 2020;37:243.
29. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, Runcie-Unger I, Milinkovic A, Candfield S, et al. No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV. *Aids.* 2020;34(1):109-14.
30. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):e471-e7.
31. Esber AL, Chang D, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, Owuoth J, et al. Weight gain during the dolutegravir transition in the African Cohort Study. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(4):e25899.
32. Chammartin F, Dao Ostinelli CH, Anastos K, Jaquet A, Brazier E, Brown S, et al. International epidemiology databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa, 2012-2019. *BMJ Open.* 2020;10(5):e035246.
33. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, et al. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(6):ofaa195.
34. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):527-31.
35. Milic J, Renzetti S, Ferrari D, Barbieri S, Menozzi M, Carli F, et al. Relationship between weight gain and insulin resistance in people living with HIV switching to integrase strand transfer inhibitors-based regimens. *Aids.* 2022;36(12):1643-53.
36. Tse J, Prajapati G, Zhao X, Near AM, Kumar PN. Weight gain following switch to integrase inhibitors from non-nucleoside reverse transcriptase or protease inhibitors in people living with HIV

- in the United States: analyses of electronic medical records and prescription claims. *Curr Med Res Opin.* 2023;1-16.
37. Brennan AT, Nattey C, Kileel EM, Rosen S, Maskew M, Stokes AC, et al. Change in body weight and risk of hypertension after switching from efavirenz to dolutegravir in adults living with HIV: evidence from routine care in Johannesburg, South Africa. *EClinicalMedicine.* 2023;57:101836.
 38. Guaraldi G, Calza S, Milic J, Calcagno A, Foca E, Rota M, et al. Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV. *AIDS.* 2021;35(6):939-45.
 39. Hickey MD, Wafula E, Ogachi SM, Ojwando H, Orori G, Adede RO, et al. Weight Change Following Switch to Dolutegravir for HIV Treatment in Rural Kenya During Country Roll-Out. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2023;93(2):154-61.
 40. Griesel R, Maartens G, Chirehwa M, Sokhela S, Akpomemie G, Moorhouse M, et al. CYP2B6 Genotype and Weight Gain Differences Between Dolutegravir and Efavirenz. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3902-e9.
 41. World Health Organization. Updated Recommendations on First-Line and Second-Line Antiretroviral Regimens and Post-Exposure Prophylaxis and Recommendations on Early Infant Diagnosis of HIV. World Health Organization; 2018.
 42. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):e549-e60.
 43. Waters L, Assoumou L, Gonzalez-Cordon A, Rusconi S, Domingo P, Gompels M, et al. Limited Weight Impact After Switching From Boosted Protease Inhibitors to Dolutegravir in Persons With Human Immunodeficiency Virus With High Cardiovascular Risk: A Post Hoc Analysis of the 96-Week NEAT-022 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2023;76(5):861-70.
 44. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravoux I, Dhiver C, Mokhtari S, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS.* 2017;31(10):1499-500.
 45. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1552-8.
 46. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3).
 47. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV Med.* 2016;17(4):255-68.
 48. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Neesgaard B, Sarcletti M, Matulionyte R, Braun DL, et al. Incidence of hypertension in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral regimens in the RESPOND cohort consortium. *HIV Med.* 2022;23(8):895-910.
 49. Galdamez R, García JA, Fernández M, Robledano C, Agulló V, García-Abellán J, et al. Short-term Increase in Risk of Overweight and Concomitant Systolic Blood Pressure Elevation in Treatment-Naïve Persons Starting INSTI-Based Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz491.
 50. Summers NA, Lahiri CD, Angert CD, Aldredge A, Mehta CC, Ofotokun I, et al. Metabolic Changes Associated With the Use of Integrase Strand Transfer Inhibitors Among Virally Controlled Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(3):355-62.
 51. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, Bernardino JI, Bogner JR, Duprez D, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
 52. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803-15.

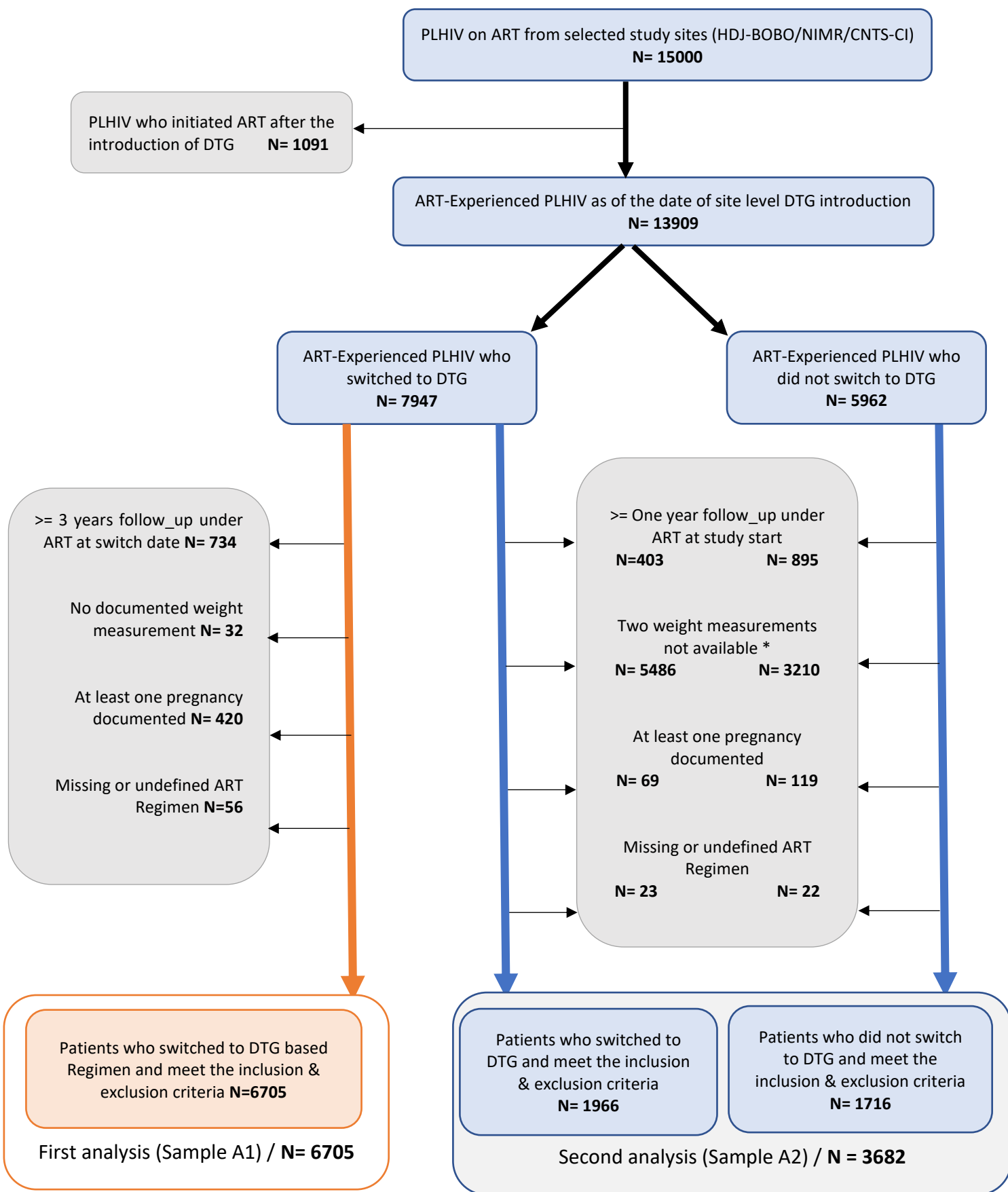


Figure 1. Flow diagram of the selection of the studied populations

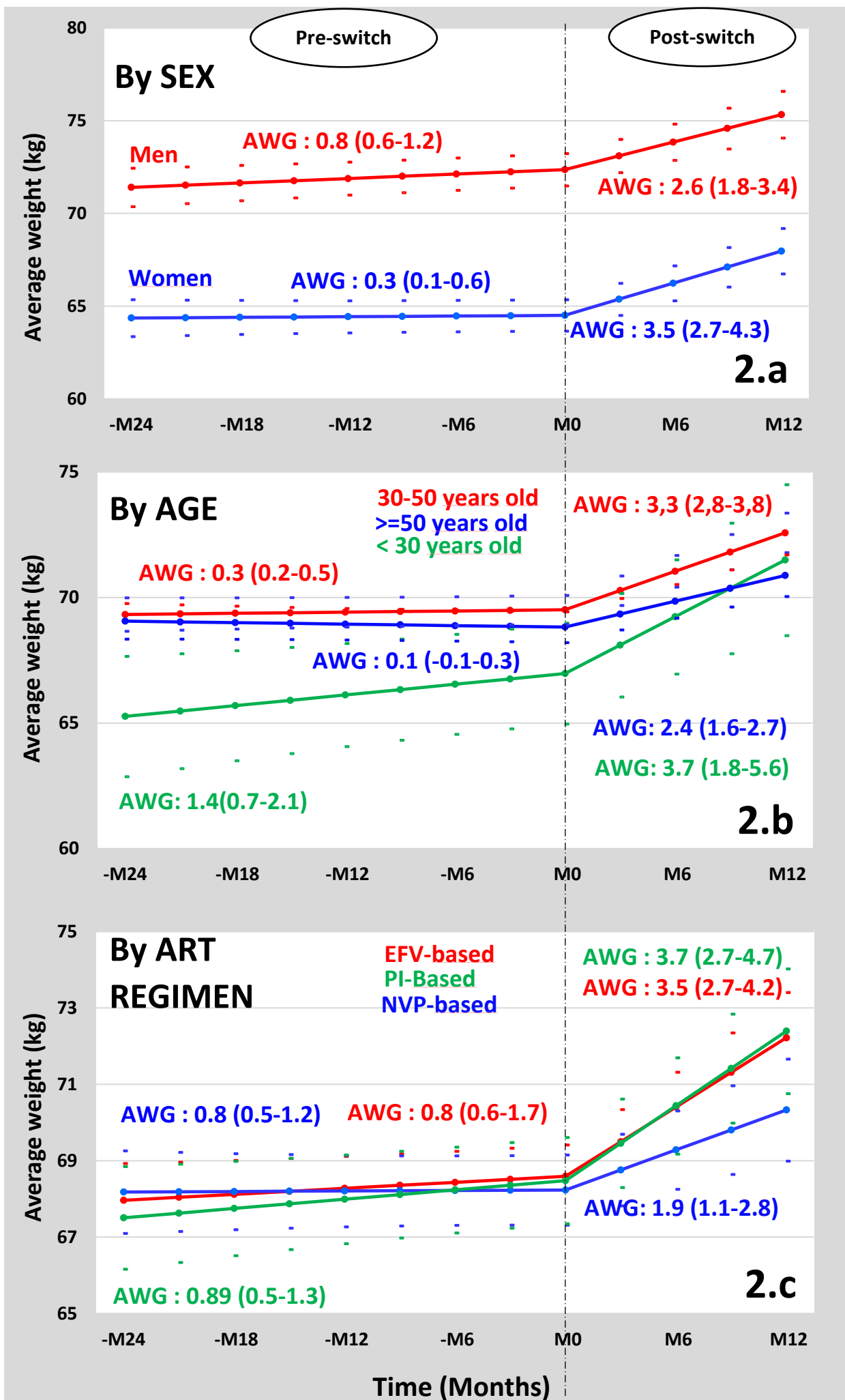


Figure 2. Weight evolution from month-24 pre-switch to month-12 post-switch to DTG according to sex, age and ART regimen pre-switch

Table 1. Participants characteristics at switch for assessing weight changes before and after the switch to DTG-based ART (N=6,705). leDEA West Africa collaboration. 2017-2022

	n	%
Age in years (median) (IQR)		
Follow-up since ART initiation (median) (IQR)		
Sex assigned at birth		
Male	2473	36.88
Female	4232	63.12
Age classes		
<30 years	122	1.82
30-50 years	4322	64.46
> 50 years	2261	33.72
CD4 count cells/mm³		
<350	821	12.24
350-500	1130	16.85
>500	3653	54.48
Missing	1101	16.42
Viral load suppression (<1000 copies/mL)		
Yes	4162	62.07
No	277	4.13
Missing	2266	33.80
Pre-switch ART regimen		
2NRTIs+EFV	3797	56.63
2NRTIs+NVP	2076	30.96
2NRTIs+PI	832	12.41
Follow-up duration since ART initiation		
<=5 years	830	12.38
> years	5875	87.62
BMI at switch		
Underweight (BMI <18.5)	226	3.37
Normal (BMI= [18.5-25[)	2186	32.60
Overweight (BMI= [25-30[)	1656	24.70
Obese (BMI >=30)	1153	17.20
Unavailable	1484	22.13
Study site		
HDJ-BOBO	1340	19.99
CNTSCI	1623	24.21
NIMR	3742	55.81

NRTIs : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

EFV : Efavirenz NVP : Nevirapine PI : Protease inhibitor

HDJ-BOBO : Sourou Sanou University Hospital Center in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

CNTSCI : The National Blood Transfusion Center in Abidjan, Côte d'Ivoire

NIMR : National Institute of Medical Research in Lagos, Nigeria

Table 2. Predicted initial weight and annualized average weight gain before and after the switch to DTG-based regimen from piecewise LMM (two slope). leDEA West Africa collaboration. 2017-2022

Variable at time of switch	Adjusted Initial weight (kg) mean (95% CI)	Adjusted Average Weight Gain (kg per year)	
		Before the switch mean (95% CI)	After the switch mean (95% CI)
Overall	68.22(67.37 ; 69.06)	0.62 (0.36 ; 0.88)	3.07 (2.33 ; 3.80)
* Sex assigned at birth			
Male	71.09 (70.17 ; 72.01)	0.88 (0.60 ; 1.17)	2.61(1.81 ; 3.40)
Female	65.35 (64.47 ; 66.22)	0.36 (0.09 ; 0.62)	3.53 (2.76 ; 4.29)
*Age			
<30 years	65.04 (62.89 ; 67.19)	1.42 (0.74 ; 2.11)	3.74 (1.84 ; 5.65)
30-50 years	70.10 (69.50 ; 70.69)	0.34 (0.17 ; 0.50)	3.31 (2.79 ; 3.84)
> 50 years	69.51 (68.86 ; 70.17)	0.10 (-0.08 ; 0.29)	2.14 (1.57 ; 2.70)
ART regimen			
2NRTIs+EFV	68.30 (67.44 ; 69.17)	0.56 (0.29 ; 0.82)	3.50 (2.75 ; 4.26)
2NRTIs+ PI	67.87 (66.78 ; 68.95)	0.89 (0.54 ; 1.23)	3.73 (2.75 ; 4.70)
2NRTIs+ NVP	68.48 (67.48 ; 69.48)	0.42 (0.12 ; 0.73)	1.97 (1.10 ; 2.84)
*Follow-up duration since ART initiation			
<=5 years	68.88 (67.86 ; 69.90)	0.62 (0.36 ; 0.88)	3.64 (2.74 ; 4.54)
>5 years	67.55 (66.73 ; 68.38)		2.49(1.76 ; 3.22)
BMI			
Underweight (BMI <18.5)	51.42 (49.75 ; 53.10)	-1.54 (-2.06 ; -1.02)	5.86 (4.47 ; 7.25)
Normal (BMI= [18.5-25[)	59.99 (59.11 ; 60.87)	0.38 (0.12 ; 0.65)	3.59 (2.82 ; 4.35)
Overweight (BMI= [25-30[)	72.08 (71.13 ; 73.03)	1.20 (0.91 ; 1.49)	2.15 (1.31 ; 2.98)
Obese (BMI >=30)	87.23 (86.18 ; 88.28)	2.14 (1.82 ; 2.46)	1.03 (0.11 ; 1.94)
Unavailable	70.36 (69.34 ; 71.38)	0.92 (0.57 ; 1.27)	2.71 (1.72 ; 3.71)
Study site			
CNTSCI	68.13 (67.17 69.10)	0.92 (0.62 ; 1.23)	3.63 (2.79 ; 4.46)
NIMR	69.10 (68.19 70.03)	0.30 (0.02 ; 0.58)	3.52 (2.73 ; 4.32)
HDJ-BOBO	67.41 (66.37 68.46)	0.64 (0.32 ; 0.96)	2.05 (1.11 ; 2.99)

NRTIs : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

EFV : Efavirenz NVP : Nevirapine PI : Protease inhibitor

HDJ-BOBO : Souro Sanou University Hospital Center in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

CNTSCI : The National Blood Transfusion Center in Abidjan, Côte d'Ivoire

NIMR : National Institute of Medical Research in Lagos, Nigeria

Table 3. Factors associated with significant weight gain ($\geq 10\%$ increase) over 12 months on DTG (Switch group) and non DTG (reference group). Inverse probability of treatment weighting (IPTW) logistic regression models. leDEA West Africa collaboration. 2017-2022

	N	n (%)	^a aOR [IC95%]	P-value
Switch group*				
NVP-based ART				
Reference	257	22 (8.6)	1	0.701
Switch	333	28 (8.4)	1.13 [0.61 ; 2.09]	
EFV-based ART				
Reference	963	69 (7.2)	1	<0.001
Switch	1401	183 (13.1)	2.55 [1.80 ; 3.61]	
PI-Based ART				
Reference	496	45 (9.1)	1	<0.001
Switch	232	49 (21.1)	3.98 [2.53 ; 6.26]	
Sex assigned at birth **				
Men	1217	110 (9.0)	1	<0.001
Women	2467	286 (11.6)	2.00 [1.56 ; 2.56]	
Age ***				
< 30 years	131	23 (17.2)	1	<0.001
30-50 years	2407	258 (10.7)	0.60 [0.37 ; 0.98]	
>50 years	1141	115 (10.1)	0.47 [0.28 ; 0.78]	
BMI at switch ****				
Obese (BMI ≥ 30)	693	33 (4.8)	1	<0.001
Underweight (BMI <18.5)	193	43 (22.3)	8.00 [4.88 ; 13.12]	
Normal (BMI= [18.5-25[)	1642	226 (13.8)	4.32 [2.96 ; 6.30]	
Overweight (BMI= [25-30[)	994	79 (7.9)	1.98 [1.31 ; 2.99]	
Unavailable	160	15 (9.4)	2.09 [1.15 ; 3.82]	
Study site ****				
HDJ-BOBO	1125	98 (8.7)	1	<0.001
CNTSCI	1221	167 (13.7)	1.92 [1.45 ; 2.55]	
NIMR	1336	131 (9.8)	2.15 [1.62 ; 2.85]	

*IPTW using Sex assigned at birth, Age at the switch, Time under ART, Virological status, and CD4 at switch as confounders for propensity score estimation.

** IPTW using ART regimen, Age at the switch, Time under ART, Virological status, and CD4 at switch

*** IPTW using ART regimen, Sex at birth, Time under ART, Virological status, and CD4 at switch

**** IPTW using ART regimen, Sex at birth, Age at the switch, Time under ART, Virological status, and CD4 at switch

*ORa : IPTW Multivariate logistic regression with additional adjustment on BMI, the study site, and the ART regimen

NRTIs : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

EFV : Efavirenz NVP : Nevirapine PI : Protease inhibitor

HDJ-BOBO : Souro Sanou University Hospital Center in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

CNTSCI : The National Blood Transfusion Center in Abidjan, Côte d'Ivoire

NIMR : National Institute of Medical Research in Lagos, Nigeria

Supplementary table: Inclusion characteristics of the study population according to the switch to DTG before and after weighting (N=3,682). leDEA West Africa collaboration. 2017-2022

	Before weighting (N =3,682)				After weighting (N =3,682)					
	Reference (N=1,716)		Switch (N=1,966)		Reference		Switch		SMDs	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
*SEX					0.524					0.010
Male	350	20.4	867	44.1	594.05	32.44	609.61	32.94		
Female	1366	79.6	1099	55.9	1237.03	67.56	1241.31	67.06		
*AGE					0.438					0.056
>30 years	94	5.5	40	2.0	62.334	3.40	66.324	3.58		
30-50 years	1274	74.2	1133	57.6	1203.88	65.75	1213.21	65.55		
> 50 years	348	20.3	793	40.3	564.86	30.85	571.39	30.87		
*Viral load suppression (<1000 copies/mL)					0.380					0.001
Yes	926	54.0	1412	71.8	1161.79	63.45	1173.10	63.38		
No	113	6.6	73	3.7	92.01	5.02	93.045	5.03		
Missing	677	39.5	481	24.5	577.28	31.53	584.79	31.59		
*CD4 cells count /mm3					0.076					0.046
<350	214	12.5	211	10.7	210.14	11.48	223.70	12.09		
350-500	249	14.5	248	12.6	251.70	13.75	247.23	13.36		
>500	707	41.2	874	44.5	776.80	42.42	788.13	42.58		
Missing	546	31.8	633	32.2	592.44	32.35	591.86	31.98		
*Follow-up duration since ART initiation					-0.095					0.022
<=5 years	390	22.7	371	18.9	373.53	20.40	394.14	21.29		
>5 years	1326	77.3	1595	81.1	1457.55	79.60	1456.78	78.71		
ART regimen					0.433					0.419
2NRTIs+EFV	963	56.1	1401	71.3	1044.84	57.06	1285.43	69.45		
2NRTIs+NVP	257	15.0	333	16.9	225.92	12.34	322.88	17.44		
2NRTIs+PI	496	28.9	232	11.8	560.32	30.60	242.61	13.11		
BMI					0.115					0.155
Underweight (BMI <18.5)	103	6.0	90	4.6	108.03	5.90	87.29	4.72		
Normal (BMI= [18.5-25])	781	45.5	861	43.8	859.84	46.96	777.59	42.01		
Overweight (BMI= [25-30])	455	26.5	539	27.4	476.58	26.03	484.48	26.18		
Obese (BMI >=30)	313	18.2	380	19.3	311.47	17.01	384.51	20.77		
Unavailable	64	3.7	96	4.9	75.16	4.10	117.04	6.32		
Study site					0.703					0.640
HDJ-BOBO	786	45.8	339	17.2	840.09	45.88	344.92	18.64		
CNTSCI	358	20.9	863	43.9	337.31	18.42	686.15	37.07		
NIMR	572	33.3	764	38.9	653.68	35.70	819.85	44.29		

SMDs : standardized mean differences

NRTIs : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

HDJ-BOBO : Souro Sanou University Hospital Center in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

NIMR : National Institute of Medical Research in Lagos, Nigeria

*Covariates used for propensity score estimation

EFV : Efavirenz NVP : Nevirapine PI : Protease inhibitor

CNTSCI : The National Blood Transfusion Center in Abidjan, Côte d'Ivoire

V.3 Impact du traitement antirétroviral et de la Chimio prophylaxie à l'Isoniazide sur les issues de grossesse

V.3.1 Introduction

La grossesse chez les femmes séropositives au VIH constitue un enjeu majeur dans la gestion de l'infection par le VIH, tant pour la santé de la femme elle-même que pour la prévention de la transmission verticale du virus de la mère à l'enfant. Cette période représente également une opportunité importante d'entrée dans les soins, en particulier pour celles qui ignoraient leur statut sérologique VIH, ceci notamment grâce au dépistage du VIH proposé lors des consultations prénatales.

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant est une priorité pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ONUSIDA dans leur stratégie visant à mettre fin à l'épidémie, en raison des conséquences significatives en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants exposés au VIH durant la grossesse. En l'absence de traitement, environ un tiers des enfants infectés par le VIH décèdent avant leur premier anniversaire, et la moitié avant l'âge de deux ans [177]. La prise en charge de cette population confronte aujourd'hui à de nombreux défis, se traduisant par des indicateurs particulièrement préoccupants chez les enfants et les adolescents. Les directives de l'OMS pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant ont évolué au fil des années, passant des options B à B+ pour la mise sous traitement antirétroviral de la femme enceinte, même lorsque les critères d'éligibilité basés sur l'évolution clinique et biologique n'étaient pas remplis. Cette stratégie, combinée à diverses interventions durant la grossesse, l'accouchement et la période d'allaitement, s'est avérée efficace. Elle permet de réduire la charge virale chez la mère et de diminuer le taux de transmission verticale à moins de 5% [178-181].

Cependant, un effet secondaire de ces stratégies est l'exposition simultanée du fœtus aux antirétroviraux. Plusieurs études ont associé l'utilisation des ARV à des issues défavorables de grossesse, bien que les résultats restent globalement controversés. La naissance prématurée est l'effet le plus fréquemment documenté en lien avec cette exposition durant la grossesse ou suite à une initiation du traitement avant la conception. D'autres issues défavorables, telles que le faible poids à la naissance, le petit poids pour l'âge gestationnel, la mort fœtale et le décès néonatal, ont également été explorées dans la littérature scientifique.

En Afrique subsaharienne, la tuberculose représente l'infection opportuniste la plus courante et la principale cause de mortalité chez les adultes infectés par le VIH, indépendamment de leur niveau d'immunité [68]. Chez les femmes, en particulier celles en âge de procréer, la tuberculose active est particulièrement prévalente durant la grossesse et la période postnatale précoce [182-184]. Le développement de la tuberculose pendant la grossesse ou en post-partum est associé à des

conséquences néfastes pour la mère, le déroulement de la grossesse et l'enfant [185-190]. Par conséquent, la prévention de cette maladie est cruciale dans la prise en charge des PVVIH, en particulier chez les femmes en âge de procréer. Pour lutter contre la tuberculose associée à l'infection au VIH, l'OMS recommande la chimioprophylaxie antituberculeuse, qui consiste à traiter une infection tuberculeuse latente dans le but de prévenir l'évolution vers une forme active de la maladie [191].

Dans ce chapitre résultats nous présenterons les travaux que nous avons réalisé sur les issues de grossesses en lien avec le timing d'initiation du traitement ARV et de la stratégie de traitement précoce dans un premier temps et dans un second temps en lien avec l'exposition à la chimioprophylaxie antituberculeuse à l'isoniazide (IPT).

V.3.2 Timing d'initiation du traitement antirétroviral et issue de grossesses dans l'essai TEMPRANO

V.3.2.1 Contexte

L'essai randomisé TEMPRANO, conduit par notre équipe à Abidjan, en Côte d'Ivoire, de 2008 à 2015, a impliqué la randomisation de PVVIH pour recevoir un traitement antirétroviral soit immédiatement (de manière précoce), soit en différé, en attendant de répondre aux critères d'éligibilité cliniques et biologiques. La grossesse constituait un critère non inclusion dans cet essai. Cependant, un nombre substantiel de femmes sont tombées enceintes au cours du suivi, indépendamment de leur assignation au groupe de traitement immédiat ou différé. Alors que les femmes enceintes sont généralement exclues des essais cliniques, la survenue de ces grossesses dans les deux groupes de randomisation a offert une opportunité unique d'évaluer l'impact du traitement précoce sur l'évolution de la grossesse. Cela a également permis d'investiguer si le moment d'initiation du traitement ARV - avant ou après la conception - était corrélé à des issues défavorables de la grossesse, comme l'ont suggéré certaines études, alors que d'autres n'ont pas trouvé de telles associations.

V.3.2.2 Résumé

Introduction : L'OMS recommande l'initiation immédiate d'un traitement antirétroviral à vie pour toutes les personnes vivant avec le VIH, indépendamment des critères cliniques ou biologiques. Cela a conduit à une augmentation du nombre de femmes devenant enceintes sous ART. Bien que le traitement antirétroviral soit bénéfique, les preuves sur l'innocuité de l'exposition in utero aux médicaments antirétroviraux sont contradictoires. Certaines études suggèrent que le traitement antirétroviral avant la conception pourrait accroître les risques d'issues de grossesses défavorables.

Méthodes : Nous avons mené une analyse post-hoc utilisant les données de l'essai contrôlé randomisé TEMPRANO ANRS 12136 en Côte d'Ivoire. L'essai comparait l'initiation immédiate versus différée de l'ART chez des adultes séropositifs. Nous avons examiné l'association entre la stratégie d'initiation (immédiate versus différée) et le timing d'initiation (pré-conception versus post-conception) du traitement antirétroviral et les issues de grossesse/naissance chez les femmes séropositives incluses dans l'essai. Les issues étaient : fausse couche, mortinatalité, prématurité, petit poids de naissance, petit pour l'âge gestationnel, et critères composites. Des analyses par

régressions logistiques avec effet groupe par site d'étude ont été réalisées selon trois approches : en intention de traiter, selon le protocole, et le traitement reçu.

Résultats : 197 issues de grossesses ont été examinées, montrant des taux élevés d'issues défavorables (48% de taux combiné de prématurité, petit poids de naissance, ou petit pour l'âge gestationnel). Aucune différence significative n'a été trouvée dans les issues de grossesse/naissance défavorables entre initiation immédiate versus différée du traitement antirétroviral, ou entre initiation pré-conception versus post-conception. Des différences marginales dans le groupe initiation différée suggéraient une tendance non significative vers des taux plus élevés de prématurité et petit poids de naissance.

Conclusion : Dans cette analyse post-hoc de l'essai randomisé TEMPRANO, l'initiation immédiate versus différée et l'exposition au traitement antirétroviral en pré-conception versus post-conception n'étaient pas associées à un surrisque d'issues de grossesse/naissance défavorables. Les résultats n'indiquent pas de risques accrus liés au timing d'initiation du traitement antirétroviral, soutenant les recommandations actuelles de l'OMS pour une initiation immédiate et à vie, indépendamment de la grossesse. Une surveillance continue des issues de grossesses avec l'évolution des schémas thérapeutiques VIH reste importante.

V.3.2.3 Manuscrit de l'article

Ce chapitre contient le manuscrit « Timing of initiation of ART is not associated with adverse pregnancy/birth outcomes: findings from the ANRS 12136 TEMPRANO trial in Côte d'Ivoire. ». Cet article est en préparation. La version présentée est en relecture par les co-auteurs.

Timing of initiation of ART is not associated with adverse pregnancy/birth outcomes: findings from the ANRS 12136 TEMPRANO trial in Côte d'Ivoire.

Thierry TIENDREBEOGO¹, Anani BADJE^{1,2}, Shino ARIKAWA¹, Marie-Louise NEWELL³, Christine DANEL², Delphine GABILLARD¹, Serge EHOLIE², Xavier ANGLARET^{1,2}, Renaud BECQUET¹ and the ANRS 12136 TEMPRANO trial team

¹ Université de Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, Bordeaux, France

² Programme PAC-CI, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) Research Center, Abidjan, Cote D'Ivoire

³ University of Southampton, Global Health Research Institute, Southampton, United Kingdom

Name and address of the author responsible for correspondence:

TIENDREBEOGO Kiswend-Sida Thierry

Université de Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center (INSERM U1219), Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED)

146 rue Léo Saignât, 33 076 Bordeaux cedex, France

Phone: 0033 628 825 830

Email: kiswend-sida-thierry.tiendrebeogo@u-bordeaux.fr

ABSTRACT

Background: The WHO recommends immediate initiation of lifelong antiretroviral therapy (ART) for all people living with HIV regardless of clinical or biological criteria. This has led to an increase in women becoming pregnant while on ART. While ART provides benefits, there is conflicting evidence on the safety of in-utero exposure to antiretroviral drugs. Some studies suggest pre-conception ART may increase risks of adverse birth outcomes.

Methods: We conducted a post-hoc analysis using data from the TEMPRANO ANRS 12136 randomized controlled trial in Côte d'Ivoire. The trial compared immediate versus deferred ART initiation in HIV-positive adults. We examined the association between ART initiation strategy (immediate vs deferred ART initiation) and timing (pre-conception vs post-conception) and pregnancy/birth outcomes among HIV-positive women enrolled in the trial. Outcomes included spontaneous abortion, stillbirth, preterm delivery, low birth weight, small for gestational age, and composites. Analyses using logistic regression models with cluster effect on study site were performed by intention-to-treat, as-treated, and per-protocol approaches.

Results: A total of 197 pregnancy outcomes were examined, showing high overall rates of adverse birth outcomes (48% combined rate of preterm delivery, low birth weight, or small for gestational age). No significant differences were found in adverse pregnancy or birth outcomes when comparing immediate versus deferred ART initiation strategies, or when comparing pre-conception versus post-conception ART initiation. Marginal differences in the deferred ART group suggested a non-significant trend towards higher rates of preterm delivery and low birth weight.

Conclusion: In this post hoc analyses of the TEMPRANO randomized controlled trial, immediate versus deferred ART initiation and pre-conception versus post-conception ART exposure were not associated with increased risk of adverse pregnancy or birth outcomes. The results do not indicate elevated risks related to timing of ART initiation, supporting current WHO recommendations for immediate lifelong ART regardless of pregnancy. Ongoing monitoring of pregnancy outcomes with evolving HIV regimens remains important.

Keywords: HIV, Antiretroviral therapy, Pregnancy outcomes, Côte d'Ivoire

BACKGROUND

In light of the findings from the TEMPRANO and START trials, which demonstrated significant clinical benefits associated with early antiretroviral therapy (ART) [72, 110], the World Health Organization (WHO) has, since 2015, recommended the immediate initiation of lifelong ART for all individuals living with HIV, regardless of clinical or biological criteria [192]. This recommendation has led to a marked increase in the number of women who became pregnant while on ART, as women comprise the majority of people living with HIV in sub-Saharan Africa.

ART not only provides established advantages for maternal health and overall survival but also plays a pivotal role in reducing the vertical transmission of HIV. It is an essential component of efforts to eliminate mother-to-child transmission of HIV. Despite these considerable benefits, there exists a scarcity of evidence concerning the safety of in-utero exposure to antiretroviral drugs, and the available data can at times be conflicting [193].

Some observational studies suggest ART initiation before conception (or very early in pregnancy) may increase the risk of adverse birth outcomes compared to later initiation, in both low- and high-income settings [194-197]. A meta-analysis of 11 studies by Uthman et al found a significantly increased risk of preterm delivery (PTD), and low birth weight when conceiving on ART compared to post conception ART initiating [198]. A more recent meta-analysis of 25 study by Sexton et al. found PTD as the only adverse pregnancy outcome associated with the timing pre- vs post conception of ART initiation [199]. Some data attributed adverse pregnancy outcomes to the exposition of the fetus to protease inhibitors during early pregnancy [200-202], and others suggested that these adverse outcomes might be the result of nevirapine-based or efavirenz-based ART exposition [197, 203]. However, some data did not find a difference in risk of adverse outcomes and the evidence remains conflicting [204-208]. In addition to possible selection bias in earlier studies which have all been observational might explain the difference in risk of adverse outcomes [209]. Another important question that nuance the question of the timing of ART initiation and not yet resolved is whether immediate ART increases or not the risk of adverse pregnancy outcomes compared to deferred treatment.

The objective of this study was to assess whether the timing and strategy of ART initiation affects the risk of adverse pregnancy outcomes. Specifically, we aimed to compare the risks of adverse pregnancy and birth outcomes among HIV-positive pregnant women who initiated ART immediately versus those who deferred ART, as well as among those who initiated ART pre-conception versus post-conception. We analyzed data from the Temprano randomized controlled trial in Côte d'Ivoire to examine these associations.

METHODS

Study design & population

We used data from the Temprano ANRS 12136, a 2×2 factorial randomized controlled trial carried out between 2008 and 2015 in Abidjan (Côte d'Ivoire). Detailed trial design and methods were previously described (1). In summary, the trial was designed to evaluate the benefits and risks of early ART and six months of isoniazid chemoprophylaxis prior to ARV use in adults with CD4 cell count between 250 and 800 / mm³. 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. Early ART plus IPT (group 4), in which ART was started immediately and 6-month IPT was prescribed. Randomization was done with a computer-generated, sequentially numbered, block randomization list (block size 12), and was stratified by the study clinic.

The present analysis specifically focuses on female participants from the Temprano trial who conceived during the period of trial follow-up. To maintain the analytical focus on the impact of ART on pregnancy and birth outcomes, instances of induced abortions and pregnancies with unknown outcomes were systematically excluded from the study.

Pregnancy screening & datation

Systematic evaluation for potential pregnancies was conducted by the medical team at each follow-up visit, scheduled at months, one, two, tree and then at 3-months intervals from Month 3 (M3) through to Month 30 (M30). When amenorrhea or any other clinical indicators suggestive of pregnancy were present, a urinary pregnancy test was routinely offered. A positive result on the urine test was subsequently corroborated by ultrasound imaging to establish gestational age. In situations of discordance between urine test results and

ultrasound findings, a confirmatory test utilizing Urine β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) was recommended. Gestational age was estimated by ultrasound performed between 6-22 weeks amenorrhea. Without ultrasound or if performed before 6 weeks or after 22 weeks amenorrhea, the last menstrual period was used to date conception. For interrupted pregnancies, timing and type (spontaneous, elective) were recorded. For live births, newborn characteristics were documented.

Outcome classification

Pregnancy and birth outcomes were classified as spontaneous abortion (SA), stillbirth (SB), low birth weight (LBW), preterm delivery (PTD), and small for gestational age (SGA). SA included interrupted pregnancies before 22 weeks gestation. SB was defined as fetal death at or after 22 weeks gestation (including both macerated and fresh stillbirths). LBW was birth weight under 2500g. PTD was delivery before 37 weeks gestation. SGA was birth weight below the 10th percentile for gestational age based on gender-specific INTERGROWTH-21st growth charts (15). Two additional composite outcomes were also defined for a more nuanced understanding of the data: 1) any SA or SB, and 2) any SA, SB, or PTD.

Antiretroviral exposure & confounders

ART regimens for women changed over the trial period (2008-2015) along with evolving WHO recommendations. From April 2008 to August 2010, all ART-eligible trial participants received TDF-FTC-EFV or TDF-FTC-LPV/r unless they exhibited dual HIV-1 and HIV-2 infection or declined proposed contraception.

When pregnancies occurred, participants on the aforementioned regimens were transitioned to AZT-3TC-LPV/r for the duration of the gestation period. Similarly, for pregnant women in the deferred ART arm who had not initiated treatment at conception, AZT-3TC-LPV/r was systematically administered starting from the second trimester until the end of the pregnancy. Post-August 2010, in alignment with WHO 2010 guidelines [210], only those women on a TDF-FTC-EFV regimen who were identified as pregnant during the first trimester were switched to a TDF-FTC-LPV/r regimen. Consequently, all pregnancies in the immediate ART arm occurred while the participants were actively undergoing ART. In contrast, pregnancies in the deferred ART arm primarily occurred prior to ART initiation, except in cases where women had met the eligibility criteria and initiated ART prior to conceiving.

Due to the Temprano trial design, we systematically incorporated IPT exposure in our analysis as a confounder. Given the link between immunodeficiency and adverse pregnancy outcomes in prior studies [211, 212], CD4 cell count before conception was included as covariate. Additional covariates included women's age at conception and educational level. Information on parity and previous preterm delivery was not collected in the trial.

Statistical analysis

Analysis were restricted to singleton due to the well-established relationship between multiple births and preterm delivery, LBW and SGA [213-215].

To estimate the effects of early versus deferred treatment (ART randomization arms) and timing of ART initiation before versus during pregnancy, we employed three analytical approaches, delineated as follows. (1) An intent-to-treat (ITT) analysis comparing immediate and deferred ART arm. This strategy adhered strictly to the initial treatment assignment, irrespective of subsequent changes in treatment. (2) An as-treated (AT) analysis comparing pregnancy outcomes among women who conceived while on ART to those who conceive while not on ART. Specifically, women in the deferred ART arm who initiated ART for any reason and subsequently conceived were reclassified as part of the immediate ART arm for this analysis. (3) A Per-protocol (PP) analysis comparing pregnancy outcomes among women who conceived on ART compared to those who conceive while not conceive on ART but excluded women who crossed over from one treatment arm to the other during the study. Both the AS and PP allowed to classify and compare pre-conception ART initiation group to post-conception ART initiation group. All three strategies used similar methodology for each outcome analysis.

Characteristics of maternal demographics, as well as clinical and biological markers at the time of conception were summarized using medians and frequencies according to the two groups for each strategy. To assess the association of the timing of ART initiation and pregnancy or birth outcome, unadjusted and adjusted logistic regression models with study site as a cluster effect to account for variations across study sites were performed. Analyses of pregnancy outcomes (SA, SB, and therapeutic abortion) included all pregnant women. Analyses of birth outcomes (PT, LBW, and SGA) were restricted to live births. Covariates in adjusted analyses were determined through stepwise selection with retention of variables with $p < 0.2$ except for

IPT exposition included in finals models regardless of statistical significance. Analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS institute, Cary, NC).

Ethics considerations

The protocol for the Temprano study received formal approval from the National Ethics Committee for Health Research in Côte d'Ivoire and was registered under ClinicalTrials.gov with the identifier NCT00495651. All participants provided informed consent prior to enrollment in the trial.

RESULTS

Selection of study population

Between the year 2008 and 2015, a total of 1,614 women participated in the Temprano clinical trial. During the trial follow-up, 241 women became pregnant. Exclusions were made for one instance of maternal death, 27 induced abortions (per patient self-report), three twin pregnancies and 13 unknown pregnancy outcomes. Subsequently, our analysis focused on 197 pregnancy outcomes. In line with the initial trial's initial randomization strategy (ITT), 95 women were allocated in immediate treatment arm and 102 to the deferred treatment arm. Within the deferred treatment group, 22 women have initiated ART prior to conception whereas the remaining 80 initiated ART during pregnancy. Finally, 117 pregnancies under the "As Treated" analysis strategy and 95 under the "Per Protocol" analysis strategy were exposed to ART pre-conception, while 80 and 102 pregnancies, respectively, were exposed to ART during pregnancy (Figure 1).

Maternal characteristics

Baseline maternal characteristics were similar between both the deferred and immediate ART arms in terms of age, educational level, and marital status. The median age stood at 30 years (IQR 29-31). Sixty percent had a primary school level or less, and fifty percent reported being in a couple relationship. This distribution was comparable in the AT and PP analysis comparing pre- and post-conception ART initiation groups. The Proportion of women with remunerated activity was significantly higher in the deferred ART arm (72%) versus the immediate ART arm (62%), and also differed significantly between pre- and post-conception ART initiation groups. IPT exposure was significantly higher in the differed ART arm (55%) compared to the immediate ART arm (40%). Viral suppression rates and CD4 cell counts at conception were

significantly different between compared groups. The majority of women in the immediate ART arm achieved viral suppression at conception (68%) whereas the proportion was low among women in deferred ART arm (29%). This difference was more pronounced when comparing pre- and post-conception ART initiation in the AT and PP approaches, with only 12.5% having viral suppression at conception in the post-conception ART group.

Similar to viral suppression, immunologic status at conception was significantly better in the immediate ART and pre-conception ART groups compared to the deferred ART and post-conception ART groups, respectively, in both the ITT and as-treated/per-protocol analyses. Alcohol or tobacco consumption during pregnancy was less than 10% and did not differ significantly between groups in any of the three analysis approaches. Around 15% in immediate ART arm and 18% in deferred ART arm had been exposed to ART during a previous pregnancy due to PMTCT. These frequencies were similar in AS and PP analyses.

Pregnancy exposure to ART

Of the 197 pregnancies under investigation, 113 were exposed to ART initiated prior to conception. Among these, 49 (43.4%) were exposed to TDF-FTC-EFV and 54 (47.8%) were exposed to a PI-based regimen specifically TDF-FTC-LPV/r. During the first trimester an additional 11 women have initiated ART, leading to 124 fetuses exposed to ART in early pregnancy. Of these early exposures, 91 (73.4%) were to a protease inhibitor-based regimen, with 58.9% exposed to TDF-FTC-LPV/r and 14.5% exposed to AZT-3TC-LPV/r (Supplementary table 1). Among pregnancies carried to term, 81% were exposed to a PI-based regimen during gestation (55.3% to TDF-FTC-LPV/r and 25.5% to AZT-3TC-LPV/r).

Frequency of adverse pregnancy and birth outcomes

Of the 197 pregnancies in the analysis, there were 19 spontaneous abortions, 4 therapeutic abortions, 14 stillbirths, and 160 livebirths. Among the 174 pregnancies resulting in a delivery, the median gestational age at delivery was 38 weeks (IQR: 37-40). Abortion occurred at 10-week median gestational age (IQR:8-12). Among the 160 live births, the overall rates of PTD, LBW, and SGA were 25% (40/160), 21% (33/154), and 22% (34/154), respectively. The total rate of any adverse birth outcome (PTD, LBW, or SGA) stood at 48% (74/154).

Adverse pregnancy outcome by timing of ART initiation

In the Intent-to-treat analysis, the Temprano trial strategy of starting ART immediate versus deferred ART initiation were not associated with any individual adverse pregnancy outcomes

(SA, SB and TA) or composite adverse outcomes (SA or SB and at least one of SA, SB, TA) (Table 2). The AS and PP analyses comparing pre- vs post-conception ART initiation showed results largely consistent with the ITT findings, with the exception of therapeutic abortions, all four cases of which occurred exclusively in the group that initiated ART prior to conception.

Adverse birth outcome by timing of ART initiation

Table 3 resumed the results of the association of ART initiation randomization arm (early vs. deferred ART) and timing of ART initiation (pre- vs post-conception) with adverse birth outcomes analyzed separately (PD, LBW and SGA) and in composite form (any PD, LBW and SGA). As with adverse pregnancy outcomes, the strategy of immediate or deferred ART initiation was not associated with PD, LBW, SGA or any composite adverse birth outcomes. These results were comparable in AS and PP analysis showing no association between timing of pre- vs post-conception ART initiation and adverse birth outcomes. Although not reaching statistical significance, the frequencies of PD and LBW in ITT analysis were marginally elevated in the deferred ART arm (26.3% and 22.1% respectively) compared to immediate ART arm (23.8 and 20.8%).

DISCUSSION

The TEMPRANO clinical trial, conducted in Côte d'Ivoire between 2008 and 2015, randomized naive HIV-positive individuals, predominantly women at 65%, to either immediate or deferred treatment. Some women in both groups became pregnant after enrollment, providing a unique opportunity to compare pregnancy outcomes following immediate vs. deferred treatment strategies, as well as between women exposed to antiretroviral drugs (ARVs) pre-conception versus post-conception. This post hoc analysis leveraging the randomization groups from the TEMPRANO trial examined the association between the timing of ART initiation and the risk of adverse pregnancy and birth outcomes among these HIV-infected pregnant women. The key findings were that immediate versus deferred ART initiation had no significant impact on adverse pregnancy and birth outcomes including miscarriage, stillbirth, PTD, LBW, SGA, any of miscarriage & SB, and any of PTD, LBW & SGA. Similarly, no increased risk was found with pre-conception versus post-conception initiation of ART.

The rates of adverse birth outcomes in our sample were high, with nearly half of all live births experiencing preterm delivery, low birth weight, or small for gestational age. This level is

concerning and highlights the need for optimized maternal and child health services for this population. Comprehensive ascertainment and standardized outcome definitions likely contributed to the elevated rates.

There is a relatively substantial body of evidence linking pre-conception ART initiation an increased risk of PTD both from observational studies[197, 203, 216-219] and meta-analyses [198, 199]. However, evidence remains conflicting as several studies have found no association[205-208, 220-222], in line with our results. Some observational studies have even found a reduced risk of prematurity with ART initiation before conception [194, 223]. In a simulation study of preconception HIV-infected women by Stoner et al., half were randomly allocated to receive immediate ART and half had ART delayed until presenting for pregnancy care. This study suggested preconception ART initiation was not associated with preterm birth, and that associations found in some observational studies may be partly attributable to selection bias[209]. Therefore, it supports our findings. In low income settings where women present later in pregnancy and gestational age is self-reported, selection bias could be more significant and impact study results.

When examining the others adverse pregnancy outcomes beyond preterm delivery, the inconsistencies in the scientific literature are less pronounced, although conflicting results remain. Regarding LBW, our results are more aligned with and corroborate numerous previous studies[204-206, 208, 218-221]. However, they contradict some other reports [217, 224], most notably the post-hoc analysis from the PROMISE trial [225]. The parent PROMISE randomized trial, conducted in sub-Saharan Africa and India, initially randomized pregnant women based on an index pregnancy to either continue or discontinue ART after the mother-to-child transmission risk period [226]. The post-hoc analysis found preconception ART exposure (ART continued from the index pregnancy) compared to post-conception ART initiation (ART discontinued after index pregnancy) increased the risk of adverse outcomes including low birth weight and the composite of stillbirth, neonatal death, or very preterm delivery. Although not examining preterm delivery, this trial like ours leveraged randomization to assess associations between ART initiation timing and pregnancy outcomes. While SGA has been linked to preconception ART initiation by few studies[197, 221], a large body of evidence showed no association[203, 205, 206, 208, 218, 219, 222, 227].

Most pregnancies in our analysis involved ART regimens containing a PI, reflecting the evolving guidelines over the study period. While some studies have raised concern about protease

inhibitor exposure during early pregnancy[202, 228-230], our findings do not indicate associated risks.

The World Health Organization now recommended dolutegravir-based antiretroviral therapy (DTG-ART) as the preferred first-line treatment globally[231]. Many countries have introduced DTG-ART into national HIV programs[134, 138], meaning women of reproductive age in these programs may have DTG-exposed pregnancies. Initial safety concerns regarding neural tube defects with periconception DTG use[112], have been quickly relieved[22]. While recent studies on DTG impact show no increased risk of adverse pregnancy outcomes[232], continued monitoring is warranted as alternatives regimen are investigated. Ongoing assessment of pregnancy outcomes remains important when new HIV regimens are implemented, to systematically evaluate risks of adverse events.

Although the Temprano trial randomized participants to evaluate the effect of early versus delayed treatment on mortality and morbidity, pregnancies occurred in both arms, allowing for comparison of adverse pregnancy and birth outcomes while maintaining the advantages of randomization. As comparability between arms was not fully maintained due to actual treatment in the immediate ART arm and some women in the delayed treatment arm initiating treatment before pregnancy, our three-pronged analysis strategy enabled us to address this research question.

Our study has some limitations that warrant consideration. Firstly, the lack of data on potential confounders including maternal medical and gynecological history. Although randomization within the intention-to-treat analysis partly compensates for these missing variables, the availability of such data could have facilitated more precise adjustments in as-treated and per-protocol analyses. Secondly, the incidence of very preterm deliveries, infants with very low birth weight (VLBW), and those significantly small for gestational age (very SGA) was too low to enable a robust assessment of these specific outcomes individually. Thirdly, the sample size of our study is relatively modest, which constrains the capacity to draw robust conclusions.

CONCLUSION

In this post hoc analyses of the TEMPRANO randomized trial of HIV-positive pregnant women in Côte d'Ivoire, we did not find evidence that immediate ART initiation or pre-conception ART

exposure increased the risk of adverse pregnancy or birth outcomes compared to deferred or post-conception initiation. Specifically, rates of spontaneous abortion, stillbirth, preterm delivery, low birth weight, and small for gestational age did not significantly differ based on timing of ART initiation. The results support current WHO recommendations for immediate lifelong ART in all HIV-positive individuals regardless of pregnancy status. Ongoing monitoring of pregnancy outcomes with new HIV treatment regimens remains important.

References

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
2. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
3. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf (accessed July 07, 2020).
4. Mofenson LM. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcome: The Elephant in the Room? *J Infect Dis*. 2016;213(7):1051-4.
5. Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med*. 2014;15(4):233-8.
6. Ades V, Mwesigwa J, Natureeba P, Clark TD, Plenty A, Charlebois E, et al. Neonatal mortality in HIV-exposed infants born to women receiving combination antiretroviral therapy in Rural Uganda. *J Trop Pediatr*. 2013;59(6):441-6.
7. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348-60.
8. Chen JY, Ribaud H, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1695-705.
9. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e21-e30.
10. Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Shi C, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2023;24(2):111-29.
11. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Leidner J, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis*. 2011;204(4):506-14.
12. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med*. 2008;9(1):6-13.
13. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006;193(9):1195-201.

14. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1057-64.
15. Chagomerana MB, Harrington BJ, DiPrete BL, Wallie S, Maliwichi M, Wesevich A, et al. Three-year outcomes for women newly initiated on lifelong antiretroviral therapy during pregnancy - Malawi option B. *AIDS Res Ther.* 2023;20(1):37.
16. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1678-89.
17. Moseholm E, Katzenstein TL, Pedersen G, Johansen IS, Wienecke LS, Storgaard M, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnancy and association with birth outcome among women living with HIV in Denmark: A nationwide, population-based cohort study. *HIV Med.* 2022;23(9):1007-18.
18. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, Rickenbach M, Kind C, Aebi-Popp K, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med.* 2011;12(4):228-35.
19. Santosa WB, Staines-Urias E, Tshivuila-Matala COO, Norris SA, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV and antiretroviral therapy in pregnancies with accurate gestational age in South Africa. *Aids.* 2019;33(10):1623-33.
20. Stoner MCD, Cole SR, Price J, Winston J, Stringer JSA. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy and Risk of Preterm Birth in Studies of HIV-infected Pregnant Women: The Role of Selection Bias. *Epidemiology.* 2018;29(2):224-9.
21. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1&i_sAllowed=y (accessed October 30, 2023).
22. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(8):836-48.
23. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, De Clercq A, Bazubagira A, Van de Perre P, et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. *Pregnancy and HIV Study Group. Aids.* 1998;12(6):643-50.
24. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(13):1-47.
25. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One.* 2013;8(8):e70549.
26. Yoo EH, Chun D, Kim MJ, Cha HH, Seong WJ. Comparison of perinatal outcomes in late preterm birth between singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(5):421-6.
27. European Collaborative S, Swiss M, Child HIVCS. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy *Aids.* 2000;14(18):2913-20.
28. Machado ES, Hofer CB, Costa TT, Nogueira SA, Oliveira RH, Abreu TF, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect.* 2009;85(2):82-7.
29. Ramokolo V, Goga AE, Lombard C, Doherty T, Jackson DJ, Engebretsen IM. In Utero ART Exposure and Birth and Early Growth Outcomes Among HIV-Exposed Uninfected Infants Attending Immunization Services: Results From National PMTCT Surveillance, South Africa. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx187.
30. Zash R, Rough K, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, et al. Effect of Gestational Age at Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz Initiation on Adverse Birth Outcomes in Botswana. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):e148-e51.

31. Aniji CD, Towobola OA, Hoque ME, Mashamba TJ, Monokoane S. Impact of antiretroviral therapy on pregnancy outcomes. *South Afr J HIV Med.* 2013;14(4):176-8.
32. Snijdwind IJM, Smit C, Godfried MH, Bakker R, Nellen J, Jaddoe VWV, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191389.
33. Malaba TR, Mukonda E, Matjila M, Madlala HP, Myer L, Newell ML. Pregnancy outcomes in women living with HIV and HIV-negative women in South Africa: Cohort analysis based on bias-corrected gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36(4):525-35.
34. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single-center cohort study. *J Infect Dis.* 2007;196(4):558-61.
35. Kowalska A, Niemiec T, El Midaoui A, Burkacka E. Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women. *Med Wieku Rozwoj.* 2003;7(4 Pt 1):459-68.
36. Theron G, Brummel S, Fairlie L, Pinilla M, McCarthy K, Owor M, et al. Pregnancy Outcomes of Women Conceiving on Antiretroviral Therapy (ART) Compared to Those Commenced on ART During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e312-e20.
37. Currier JS, Britto P, Hoffman RM, Brummel S, Masheto G, Joao E, et al. Randomized trial of stopping or continuing ART among postpartum women with pre-ART CD4 \geq 400 cells/mm³. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176009.
38. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:135030.
39. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;46:101368.
40. Mesfin YM, Kibret KT, Taye A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health.* 2016;13:30.
41. Favarato G, Townsend CL, Bailey H, Peters H, Tookey PA, Taylor GP, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *Aids.* 2018;32(2):243-52.
42. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. (accessed October 30, 2023).
43. Shah N, Esber A, Sean Cavanaugh J, Agaba P, Dear N, Iroezindu M, et al. Transitioning women to first-line preferred TLD regimen is lagging in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2022;76(3): e766–e72.
44. Romo ML, Patel RC, Edwards JK, Humphrey JM, Musick BS, Bernard C, et al. Disparities in Dolutegravir Uptake Affecting Females of Reproductive Age With HIV in Low- and Middle-Income Countries After Initial Concerns About Teratogenicity : An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(1):84-94.
45. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019;381(9):827-40.
46. Policy brief: update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>. Accessed 16 October 2023.
47. Patel K, Huo Y, Jao J, Powis KM, Williams PL, Kacanek D, et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. *N Engl J Med.* 2022;387(9):799-809.

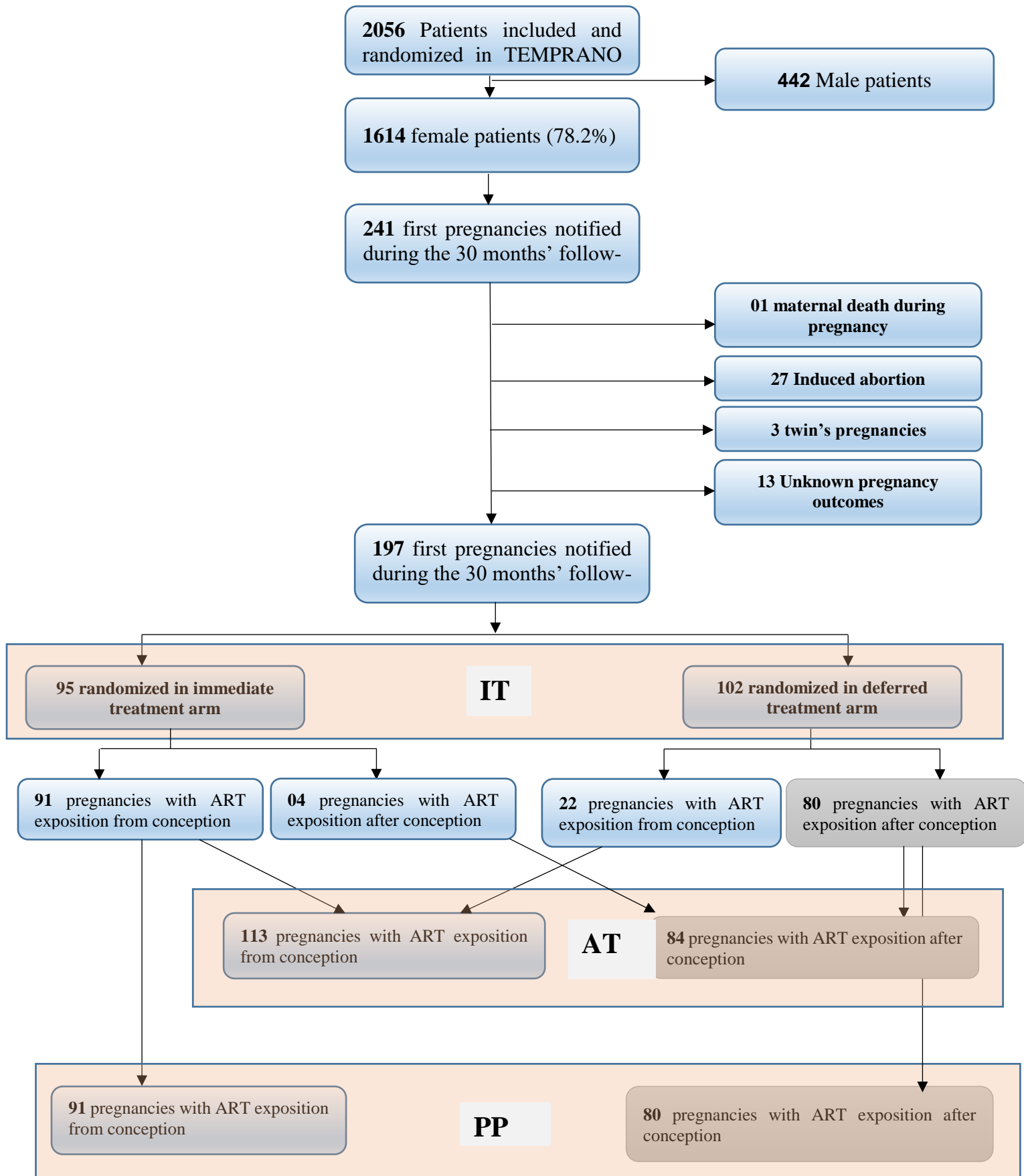


Table 1. Baseline characteristics of pregnant women. TEMPRANO trial, Abidjan, Ivory Coast, 2008-2015

	Intent to treat (ITT)				p-value	As treated (AT)				p-value	Per-Protocol(PP)				p-value
	Deferred ART Arm (N=102)		Immediate ART arm (N=95)			ART After conception (N=84)		ART before conception (N=113)			ART After conception (N=80)		ART before conception (N=91)		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Age – yr**					0.506 ^a					0.890 ^a					0.804 ^a
Median (Interquartile range)	31(27-35)		29(26-35)			30(26-33)		30(27-35)			30(27-34)		30(26-35)		
Educational level – no. (%)					0.655					0.141 ^b					0.303 ^b
Primary school or less	58	56.9	57	60.0		44	52.4	71	62.8		43	53.8	56	61.5	
Secondary school or more	44	43.1	38	40.0		40	47.6	42	37.2		37	46.3	35	38.5	
Marital status					0.833 ^b					0.727 ^b					0.927 ^b
Single/separated/widowed	52	51.0	47	49.5		41	48.8	58	51.3		39	48.8	45	49.5	
In a relationship	50	49.0	48	50.5		43	51.3	55	48.7		41	51.3	46	50.5	
Remunerative activity					0.188 ^b					0.484 ^b					0.278 ^b
None	38	37.3	27	28.4		30	35.7	35	31.0		30	37.5	27	29.7	
Yes	64	62.7	68	71.6		54	64.3	78	69.0		50	62.5	64	70.3	
INH prophylaxis					0.036 ^b					0.088 ^b					0.042 ^b
No IPT	46	45.1	57	60.0		38	45.2	65	57.5		35	43.8	54	59.3	
IPT	56	54.9	38	40.0		46	54.8	48	42.5		45	56.3	37	40.7	
Last Plasma HIV-1 RNA before conception					<0.001 ^b					<0.001 ^b					<0.001 ^b
Suppressed	30	29.4	65	68.4		10	11.9	85	75.2		10	12.5	65	71.4	
Not suppressed	72	70.6	30	31.6		74	88.1	28	24.8		70	87.5	36	28.6	
WHO clinical stage at conception					0.422 ^b					<0.001 ^b					0.012 ^b
I	76	74.5	63	66.3		70	83.3	69	61.1		66	82.5	59	64.8	
II	15	14.7	20	21.1		12	14.3	23	20.4		12	15.0	20	22.0	
III-IV	11	10.8	12	12.6		2	2.4	21	18.6		2	2.5	12	13.2	
Last CD4 count before conception – cell/mm³					<0.001 ^a					<0.001 ^a					<0.001 ^a
Median (Interquartile range)	452 (368-568)		618 (502-759)			457 (374-562)		614 (466-728)			457 (384-562)		620 (502-763)		
History of ART for PMTCT					0.580 ^b					0.889 ^b					0.709 ^b
No	84	82.4	81	85.3		70	83.3	95	84.1		66	82.5	77	84.6	
Yes	18	17.6	14	14.7		14	16.7	18	15.9		14	17.5	14	15.4	
High blood pressure during pregnancy					0.610 ^c					0.999 ^c					0.999 ^c
No	101	99.0	92	96.8		83	98.8	110	97.3		79	98.8	88	96.7	
Yes	1	1.0	3	3.2		1	1.2	3	2.7		1	1.3	3	3.3	
Alcohol or Tobacco during pregnancy					0.680 ^b					0.743 ^b					0.992 ^b
No	95	93.1	87	91.6		77	91.7	105	92.9		73	91.3	83	91.2	
Yes	7	6.9	8	8.4		7	8.3	8	7.1		7	8.8	8	8.8	

Table 2. Risk of adverse pregnancy outcome by study randomization strategy or by timing of ART initiation. TEMPRANO trial, Abidjan, Ivory Coast, 2008-2015

	Intent to treat (ITT)				As treated (AT)				Per-Protocol (PP)			
	n/N	%	aOR [95% CI]*	p-value	n/N	%	aOR [95% CI]**	p-value	n/N	%	aOR [95% CI]**	p-value
Spontaneous abortion (SA) : < 20 weeks' gestation				0.72				0.85				0.64
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	11/102	10.8	1.00		9/84	10.7	1.00		8/80	10.0	-	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	8/95	8.4	0.84 [0.32-2.23]		10/113	8.8	0.91 [0.33-2.52]		7/91	7.7	0.74 [0.21-2.66]	
Stillbirth (SB) : >= 20 weeks' gestation				0.24				0.55				0.24
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	9/102	8.8	1.00		6/84	7.1	1.00		6/80	7.5	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	5/95	5.3	0.49 [0.15-1.61]		8/113	7.1	0.68 [0.19-2.41]		5/91	5.5	0.41 [0.09-1.81]	
SA or SB				0.27				0.59				0.45
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	22/102	21.6	1.00		15/84	17.9	1.00		14/80	17.5	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	15/95	15.8	0.65 [0.30-1.40]		22/113	19.5	1.10 [0.35-1.82]		14/91	15.4	0.60 [0.23-1.59]	
SA or SB or TA				0.28				0.94				0.45
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	22/102	21.6	1.00		15/84	17.9	1.00		14/80	17.5	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	15/95	15.8	0.67 [0.32-1.40]		22/113	19.5	0.97 [0.44-2.16]		14/91	15.4	0.70 [0.27-1.79]	

* Adjusted for Isoniazid Prophylaxis, women's age, and the most recent CD4 cell count before conception.

Table 3. Risk of adverse pregnancy outcome by study randomization strategy or by timing of ART initiation. TEMPRANO trial, Abidjan, Ivory Coast, 2008-2015

	Intent to treat (ITT)				As treated (AT)				Per-Protocol (PP)			
	n/N	%	aOR [95% CI]*	p-value	n/N	%	aOR [95% CI]*	p-value	n/N	%	aOR [95% CI]*	p-value
Preterm delivery				0.63				0.91				0.84
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	21/80	26.3	1.00		18/69	26.1	1.00		17/66	25.8	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	19/80	23.8	0.84 [0.40-1.74]		22/91	24.2	1.05 [0.48-2.29]		18/77	23.4	1.09 [0.46-2.60]	
Low birthweight				0.90				0.71				0.78
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	17/77	22.1	1.00		15/67	22.4	1.00		14/64	21.9	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	16/77	20.8	0.95 [0.43-2.09]		18/87	20.7	0.85 [0.36-1.99]		15/74	20.3	0.88 [0.35-2.19]	
Small for gestational age (SGA)				0.58				0.65				0.71
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	16/77	20.8	1.00		13/67	19.4	1.00		13/64	20.3	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	18/77	23.4	1.24 [0.56-2.74]		21/87	24.1	1.22 [0.52-2.88]		18/74	24.3	1.18 [0.47-2.96]	
Any of the above adverse outcomes				0.97				0.86				0.89
Deferred ART (ITT), ART post-conception (AT/PT)	37/77	48.1	1.00		33/67	49.3	1.00		32/64	50.0	1.00	
Early ART (ITT), ART pre-conception (AT/PT)	37/77	48.1	0.99 [0.52-1.89]		41/87	47.1	0.94 [0.46-1.89]		36/74	48.6	1.05 [0.50-2.23]	

* Adjusted for Isoniazid Prophylaxis, women's age, and the most recent CD4 cell count before conception.

V.3.3 Exposition à l'IPT pendant la grossesse et issue de grossesses dans l'essai TEMPRANO

V.3.3.1 *Contexte*

Dans l'essai Clinique IMPAACT P1078 TB APPRISE qui visait à évaluer la sécurité de l'initiation de l'IPT pendant la grossesse, par rapport à une initiation pendant la période postnatale, chez les femmes séropositives vivant dans des régions où à forte prévalence de la tuberculose, le risque de survenue d'issue de grossesse défavorable semblait plus important lors de l'initiation de l'IPT pendant la grossesse que lors de l'initiation pendant la période postnatale [233]. Dans cet essai les femmes enceintes ayant initié l'IPT pendant la grossesse l'ont reçu au 2nd trimestre de la grossesse.

L'essai Temprano a démontré qu'en plus du bénéfice individuel de l'initiation précoce du traitement antirétroviral, la chimioprophylaxie à l'isoniazide réduisait la morbidité et la mortalité de manière durable [72, 234]. Dans le cadre de cet essai randomisé, les patients ont été répartis de manière aléatoire entre un groupe recevant l'IPT et un groupe témoin. Des grossesses ont été rapportées dans les deux groupes au cours du suivi. Parmi ces grossesses, certaines sont survenues chez des femmes sous INH, entraînant une exposition du fœtus dès le premier trimestre.

Compte tenu de la rareté des données concernant les femmes exposées dès le premier trimestre à l'IPT, particulièrement dans le contexte d'un essai randomisé [235], nous avons, malgré le nombre relativement limité de grossesses observées durant ces quelques mois de traitement par IPT, exploré le lien potentiel entre cette exposition et la survenue d'issues défavorables de grossesse. Cette démarche visait à compléter les résultats de l'essai IMPAACT, en fournissant des informations sur l'exposition durant le premier trimestre, alors que dans l'essai IMPAACT, l'exposition ne débutait qu'au second trimestre. Nous avons donc mené cette analyse et partagé nos conclusions dans une lettre adressée à l'éditeur, en réaction à la publication des résultats de l'essai IMPAACT.

V.3.3.2 *Lettre à l'éditeur et réponse des auteurs de l'article initial*

Nous présentons ci-dessous la lettre que nous avons adressé à l'éditeur suivi de la réponse des auteurs de l'article initial, publiée dans les New England Journal of Medicine (NEJM) sous l'intitulé "HIV, Pregnancy, and Isoniazid Preventive Therapy".

HIV, Pregnancy, and Isoniazid Preventive Therapy

TO THE EDITOR: Gupta et al. (Oct. 3 issue)¹ report a higher incidence of adverse pregnancy outcomes among women with human immunodeficiency virus (HIV) infection who were exposed to isoniazid preventive therapy (IPT) during the second and third trimesters than among those not exposed to IPT during pregnancy. From 2007 through 2015, we conducted a randomized, controlled trial (TEMPRANO ANRS 12136) to evaluate the benefits and risks of 6-month IPT (vs. no IPT) and immediate antiretroviral therapy (ART) (vs. deferred ART) in 2052 West African adults.^{2,3} During trial follow-up, 85 women became pregnant, including 14 who had voluntary abortions and 2 who died or were lost to follow-up while pregnant. Among the 69 other women, those who received IPT while pregnant were more likely to have adverse pregnancy outcomes than those who did not (15 of 23 women [65%] vs. 25 of 46 [54%]) (Table 1). All the women who received IPT during their pregnancy had exposure to IPT during the first trimester, with a median duration of exposure of 34 days (interquartile range, 26 to 77; range, 10 to 98). Although the between-group difference was not significant in this limited number of women, these findings suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes might also increase when IPT is received during the first trimester, not only during the second and third.

Thierry Tiendrebeogo, M.D., M.P.H.

University of Bordeaux Bordeaux,
France
kiswend-sida-thierry.tiendrebeogo@u-bordeaux.fr

Xavier Anglaret, M.D., Ph.D.

Programme PAC-CI
Abidjan, Ivory Coast

Renaud Becquet, M.P.H., Ph.D.

INSERM Unité I219
Bordeaux, France

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med* 2019;381:1333-46.

2. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.

3. 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(11):e1080-e1089.

DOI: 10.1056/NEJMc1916664

THE AUTHORS REPLY: We commend the TEMPRANO team for evaluating the effect of first-trimester exposure to IPT on pregnancy outcomes, because few data exist.¹ It is a travesty that pregnant women were excluded from more than 10 trials of IPT. There was no evidence of an increased risk of adverse pregnancy outcomes (fetal loss or congenital anomalies) in the PREVENT TB, iAdhere, and BOTUSA trials (with only 56, 31, and 102 isoniazid-exposed pregnant women, respectively).^{2,3}

We have further analyzed data from the P1078 study of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT)

Table 1. Adverse Pregnancy Outcomes with and without Exposure to Isoniazid Preventive Therapy (IPT).*

Outcome	Intention-to-Treat Population†			As-Treated Population‡		
	No IPT (N=37)	IPT (N=32)	P Value	No IPT (N=46)	IPT (N=23)	P Value
	number (percent)			number (percent)		
Spontaneous abortion or stillbirth	5 (14)	5 (16)		6 (13)	4 (17)	
Small size for gestational age, preterm birth, or low birth weight	14 (38)	16 (50)		19 (41)	11 (48)	
Composite adverse pregnancy outcome§	19 (51)	21 (66)	0.23	25 (54)	15 (65)	0.39

* Data are for 69 women who became pregnant during the TEMPRANO ANRS 12136 trial, conducted in Ivory Coast from 2007 through 2015.

† In the intention-to-treat analysis, data were analyzed according to randomization assignment, regardless of whether IPT was received during pregnancy.

‡ In the as-treated analysis, women who were assigned to receive IPT but who did not receive it during their pregnancy were included in the no-IPT group.

§ The composite adverse pregnancy outcome was defined as spontaneous abortion or stillbirth, small size for gestational age, preterm birth, or low birth weight.

Network,⁴ adjusting for variables that may affect the risk of adverse pregnancy outcomes (i.e., maternal age, CD4 T-cell count, HIV RNA level, positivity for hepatitis B virus surface antigen, mid-upper-arm circumference, twin or singleton pregnancy, smoking status, pregnancy complications, and hospitalization). The adjusted odds of fetal death, preterm delivery, low birth weight, or congenital anomaly were 1.68 times as high among women in the immediate-IPT group as among those in the deferred-IPT group (95% confidence interval, 1.19 to 2.38; $P = 0.003$). Because the peak incidence of HIV infection and tuberculosis among women occurs during reproductive age, we and others emphasize the need for well-designed trials, pharmacovigilance databases, and pregnancy registries focused on tuberculosis and other diseases to provide the research evidence needed to clearly show the risks and benefits of therapies to pregnant and lactating women.^{1,5}

Amita Gupta, M.D., M.H.S.

Johns Hopkins University Baltimore,
MD agupta25@jhmi.edu

Grace Montepiedra, Ph.D.

Harvard T.H. Chan School of Public Health
Boston, MA

Gerhard Theron, M.D.

Stellenbosch University
Cape Town, South Africa

Since publication of their article, the authors report no further potential conflict of interest.

1. Gupta A, Hughes MD, Garcia-Prats AJ, McIntire K, Hesseling AC. Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and HIV-infected persons. *PLoS Med* 2019;16(8):e1002882.
2. Moro RN, Scott NA, Vernon A, et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy: the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:570-80.
3. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013;2013:195637.
4. Theron GB, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV. Presented at the 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, March 8–11, 2020. abstract.
5. Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (PRGLAC). PRGLAC report to the HHS Secretary and Congress. September 2018 (<https://www.nichd.nih.gov/about/advisory/PRGLAC/recommendations>).

DOI: 10.1056/NEJMc1916664

V.3.3.3 Synthèse des échanges et mise à jour

Dans la lettre à l'éditeur que nous avons soumis suite à la publication des résultats de l'essai IMPAACT P1078 TB APPRISE, nous avons souligné une fréquence plus élevée d'issues défavorable de grossesse chez les femmes qui avaient été exposé à l'IPT pendant le premier trimestre, en comparaison à celles qui n'y ont pas été exposées mais pas de différence statistiquement significative. Au regard de la taille faible de la population, on peut raisonnablement émettre l'hypothèse que l'exposition à l'IPT au premier trimestre de la grossesse pourrait augmenter le risque d'issues défavorable de grossesse (événement composite incluant la mort fœtale, la prématurité, le faible poids de naissance et le petit poids pour l'âge gestationnel). Avec les résultats de l'essai IMPAACT, l'exposition à l'IPT semble avoir un effet sur les issues de grossesse quel que soit le timing d'exposition au cours de la grossesse.

Jusqu'à l'essai IMPAACT, les femmes enceintes étaient systématiquement exclues des essais clinique d'IPT, si bien que les données sur la sécurité et l'efficacité due l'IPT chez les femmes enceintes faisaient défaut [236-241]. Des données limitées provenant de petites études montraient que le l'IPT était sans danger, et cela a servi de base à l'inclusion des femmes enceintes dans les directives de l'OMS sur la prévention de la tuberculose [242, 243].

A la suite de la publication des résultats princeps de l'essai IMPAACT, les auteurs ont fait de plus ample analyses, spécifiques aux issues de grossesse étant donné que dans les résultats initiaux, aucune association n'était ressortie significative lorsque les issues de grossesse défavorable étaient considérées individuellement. Ils ont ainsi pu confirmer un risque accru d'issues de survenue d'issues défavorable de grossesse considéré associé à l'exposition à l'IPT pendant le 2ème et 3ème trimestre de grossesse. Cette association était retrouvé pour la naissance prématurée et le faible poids de naissance considérée individuellement ou alors en événement composite[244].

Plus récemment, une analyse post-hoc utilisant les données de l'essai IMPAACT incluant les enfants nés vivant avec au moins une visite de suivi et qui a comparé la croissance de ses enfants selon le bras de traitement à 12 et 48 semaines post-partum suggère que l'IPT pendant la grossesse a un impact sur la croissance des nourrissons [245].

Une étude plus récente, analyse secondaire planifiée dans le cadre d'un essai de prévention de la tuberculose des issues défavorables de la grossesse parmi les participantes assignées à un TPI de 9 mois qui sont tombées enceintes pendant (exposées au TPI) ou après (non exposées) le TPI (Essai ACTG 5279 BRIEF-TB) a trouvé que l'exposition au TPI au premier trimestre a été associée à un

risque presque deux fois plus élevé de décès du fœtus, principalement d'avortement spontané [246]. Parallèlement deux revues systématiques récentes ont identifié des résultats discordants parmi les études non randomisées et randomisées comparant les issues défavorables de la grossesse chez les femmes infectées par le VIH avec ou sans exposition prénatale à l'IPT.

In fine les résultats des études récentes sur la sécurité de l'IPT pendant la grossesse tendent à mettre en lumière une divergence dans les résultats et soulignent la nécessité de recherche supplémentaires pour évaluer la sécurité de l'IPT et des nouvelles thérapies préventives de courte durée contre la tuberculose pendant la grossesse.

VI. Discussion Générale

Dans cette dernière partie, nous présenterons une synthèse avec interprétations des résultats que nous avons obtenus. Nous discuterons ensuite les considérations méthodologiques relatives à nos analyses, avant d'évoquer les implications de ces résultats en termes de santé publique ainsi que les recommandations qui en découlent. Enfin, nous partagerons les perspectives de recherche envisagées à court et moyen terme.

VI.1 Synthèse et interprétation des principaux résultats

Les travaux présentés dans cette thèse avaient pour objectifs d'investiguer différents enjeux liés à la prise en charge par traitement antirétroviral des personnes vivant avec le VIH en Afrique de l'Ouest. Nous nous sommes tout d'abord intéressés au devenir à long terme des patients adultes sous traitement antirétroviral dans cette région. Nous avons cherché à évaluer de façon différentielle selon le sexe l'attrition thérapeutique ainsi que la réponse immunologique sur le long cours. Dans un second temps, nous avons documenté la transition vers les régimes thérapeutiques de dernière génération à base de DTG et quantifié leur impact sur la prise de poids. Enfin, nous nous sommes penchés sur la problématique spécifique du lien entre traitement antirétroviral et issues de grossesses chez les femmes vivant avec le VIH. Nous avons exploré l'influence du moment d'initiation du traitement antirétroviral et du traitement précoce ainsi que l'effet de l'exposition à l'IPT au cours du premier trimestre de la grossesse sur les issues de grossesse

VI.1.1 Attrition et réponse immunologique à long terme sous traitement antirétroviral

Dans cette première analyse, nous avons décrit l'attrition thérapeutique à long terme ainsi que la réponse immunologique au traitement antirétroviral, reflet de son succès.

Nous avons mis en évidence une attrition particulièrement élevée à 10 ans, avec trois patients sur quatre n'étant plus suivis dans les programmes de soins. Parmi eux, plus de 4 sur 5 étaient perdus de vue, sans autre motif de sortie documenté dans les bases de données leDEA-WA. Nos résultats ont également révélé un sur-risque d'attrition chez les hommes, qui tendait néanmoins à s'atténuer avec le temps. Nous avons également constaté que le risque d'attrition était accru chez les patients les plus jeunes à l'initiation du traitement (moins de 30 ans) et augmentait avec la période calendaire.

Nos résultats ont également révélé une meilleure réponse immunologique au traitement antirétroviral chez les femmes comparées aux hommes sur une période de 10 ans, indépendamment du taux de CD4 initial. Ainsi, les femmes ont atteint le seuil de 500 CD4/mm³ lors de leur sixième année de traitement, tandis que ce seuil n'était toujours pas atteint chez les hommes au terme des 10 ans de suivi.

Le risque accru d'attrition et la réponse immunologique plus faible chez les hommes pourraient s'expliquer en partie par une initiation plus tardive du traitement antirétroviral par rapport aux femmes [247, 248]. En effet, le dépistage prénatal permet aux femmes enceintes séropositives d'initier précocement le TAR, tandis que les hommes accèdent généralement au traitement suite à un dépistage standard [249, 250]. De plus, certaines perceptions culturelles de la masculinité semblent freiner l'engagement des hommes dans les soins, ceux-ci étant perçus comme indépendants et invulnérables [251-256].

La très forte attrition essentiellement dû aux perdus de vue dans cette étude est préoccupant. Une étude réalisée au Malawi avait également observé un taux de rétention de seulement 48% à 8 ans [15]. Le devenir de ces patients perdus de vue est incertain : décès, abandon de traitement ou transfert silencieux vers un autre centre de prise en charge. Des études estiment que 15 à 24% des perdus de vue en Afrique correspondent en réalité à des transferts non documentés [257, 258]. La charge de travail élevée dans certains programmes de prise en charge pourrait expliquer ces transferts non documentés. Ainsi, le taux d'attrition est probablement surestimé du fait de l'insuffisance, voire de l'absence, de recherche active des perdus de vue. Qui plus est, des décès non déclarés ont vraisemblablement été classés comme perdus de vue. Une méta-analyse a confirmé que 22% des patients perdus de vue étaient décédés dans les 4 ans suivant leur dernière visite [257]. Plus largement, la mortalité des perdus de vue semble élevée dans les premiers mois puis décroître avec le temps ; à l'inverse, la proportion de transferts silencieux et d'interruptions de traitement augmente [258]. Clarifier le devenir des patients perdus de vue dans les programmes de prise en charge VIH ouest-africains est un enjeu majeur.

VI.1.2 Accès aux régimes à base de DTG et prise de poids associée

La seconde partie de nos travaux était centrée sur deux objectifs : documenter la transition vers les régimes thérapeutiques de dernière génération à base de DTG, et évaluer l'impact de ces nouveaux traitements sur l'évolution pondérale des personnes vivant avec le VIH dans les programmes de prise en charge.

Concernant l'accès au DTG, nos analyses portant sur plus de 21 000 personnes vivant avec le VIH dans 5 programmes de prise en charge en Afrique de l'Ouest (3 sites à Abidjan, 1 site au Burkina Faso et 1 site à Lagos au Nigeria) ont montré une bonne dynamique d'adoption des régimes à base de DTG entre janvier 2019 et juin 2021. Cependant, des disparités importantes dans les rythmes de déploiement ont été observées selon les sites contributifs. Initialement, ces régimes ont davantage bénéficié aux hommes, mais les femmes commençaient à rattraper leur retard. Ainsi, une certaine hétérogénéité dans le passage à l'échelle du DTG est apparue entre les différents programmes de prise en charge concernant le rythme mais aussi la stratégie selon le sexe et la suppression virale.

Cet accès initialement plus important au DTG pour les hommes fait suite à l'alerte sur les malformations du tube neural dans l'étude Tsepamo. Celle-ci avait conduit l'OMS à recommander des restrictions de prescription du DTG chez les femmes et les adolescentes en âge de procréer. L'hétérogénéité observée entre programmes reflète ainsi probablement à la fois l'application des recommandations nationales et les pratiques propres à chaque programme de prise en charge.

En ce qui concerne l'impact du DTG sur la prise de poids, le passage à un traitement à base de DTG chez des PVVIH était associé à une augmentation moyenne du poids de 3,1 kg dans les 12 mois suivant le changement de traitement. Ce gain de poids était significativement plus important que lors des 24 mois précédant le switch vers le DTG. Dans notre analyse comparative entre patients ayant initié un traitement par DTG et ceux maintenus sous un régime sans DTG, nous avons montré qu'une prise de poids que nous avons définie comme « significative » (supérieure à 10% du poids initial) était associée spécifiquement au DTG.

De plus, le gain moyen de poids ainsi que la prise de poids significative étaient plus prononcés chez les patients précédemment sous régimes thérapeutiques à base d'éfavirenz ou d'inhibiteurs de protéase, comparés à ceux traités par névirapine.

Ces résultats mettent en lumière une augmentation substantielle du poids suite à l'introduction du DTG, notamment chez les personnes traitées antérieurement par éfavirenz, possiblement due à la levée des effets supprimeurs du traitement précédent. Les implications à long terme d'une telle prise de poids associée au DTG, dont le potentiel impact cardiométabolique délétère, restent à élucider.

VI.1.3 Issues de grossesses sous traitement antirétroviral

L'analyse post-hoc de l'essai randomisé TEMPRANO mené en Côte d'Ivoire n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative dans les risques d'issues défavorables de la grossesse et de la naissance entre une initiation immédiate versus différée du traitement antirétroviral chez des femmes vivant avec le VIH. De même, le moment de l'initiation de l'ART, avant ou après la conception, n'était pas associé à une augmentation des risques. Plus spécifiquement, les taux de fausses couches spontanées, mort fœtale, naissances prématurées, petit poids de naissance et petit poids par rapport à l'âge gestationnelle n'ont pas significativement varié selon que le traitement ARV ait été initié immédiatement ou de manière différée. Bien que n'atteignant pas le seuil de significativité statistique, des différences marginales laissent entrevoir une tendance vers des taux légèrement plus élevés de prématurité et faible poids de naissance dans le groupe ayant différé l'ART. Au total, 197 issues de grossesses ont été analysées, révélant un taux inquiétant de près d'une grossesse sur deux avec une issue défavorable.

Les résultats de cette étude ne permettant pas de conclure à des risques accrus liés au moment de l'initiation du traitement antirétroviral soutiennent les recommandations actuelles de l'Organisation Mondiale de la Santé préconisant l'instauration immédiate d'un traitement ARV chez toutes les personnes infectées par le VIH, y compris les femmes en âge de procréer, et ce indépendamment d'un projet de grossesse.

Concernant l'effet de l'exposition à l'IPT durant le premier trimestre de grossesse, notre analyse portant sur un nombre limité de cas n'a pas mis en évidence de différence significative dans la survenue d'issues défavorables. Néanmoins, elle a souligné une fréquence plus élevée de ces issues chez les femmes ayant été exposées à l'IPT au cours du premier trimestre.

VI.2 Considérations méthodologiques

VI.2.1 Qualité des données

Nous avons utilisé deux plateformes de données : la base de données leDEA-WA et les données de l'essai Temprano. Selon la plateforme de données, la qualité des données était différente.

Dans l'essai TEMPRANO, la collecte des données a été faite de manière quasi-optimale selon les critères de qualité d'un essai clinique randomisé, avec une standardisation des mesures dans chaque site participant, un monitoring rigoureux et une analyse de contrôle qualité des données. Par conséquent il en résultait peu de données manquantes. Dans le cadre de nos analyses sur les

issues de grossesses, le dépistage des grossesses était systématiquement proposé à chaque visite et la grossesse était ultérieurement suivi avec des échographies dont celle de datation. La détection et le suivi des grossesses ont été de bonne qualité.

Dans la cohorte leDEA, la qualité des données peut être questionné comme pour toutes les base de données de ce type. La BDD leDEA présente certaines limites inhérentes à sa constitution. Il s'agit de données de routine collectés par les programmes de prise en charge VIH qui contribuent à la collaboration. Les données sont collectées via des bases de données propre à chaque centre et différentes d'un centre à l'autre et souvent différentes au cours du temps dans le même centre, sous l'impulsion des bailleurs de fonds tel que les programmes nationaux ou le PEPFAR par exemple. Les données sont saisies à partir des dossiers médicaux des patients et souvent de manière non exhaustive. Il n'y donc pas de standardisation des mesures. La mesure de certaines variables comme le poids (qui a servi pour nos analyses sur le lien entre DTG et variation pondérale), a pu varier d'un centre à un autre, dépendre du matériel utilisé ou du personnel soignant. Les différentes BDD des programmes de prise en charge VIH sont traités formatés pour le rendre conforme au format DSE leDEA et fusionnées en une BDD unique leDEA-WA, de sorte à pouvoir les utiliser aussi bien au niveau régional qu'au niveau multirégionale en les partageant avec d'autres régions leDEA pour des analyses multirégionales.

Le nombre de données manquantes était très important pour certaines variables, comme le taux de CD4 et la charge virale notamment à la mise sous traitement. Dans l'analyse sur l'évolution du poids et des taux de CD4, nous avons fait le choix de conserver les personnes sans données de cd4 à l'initiation du traitement, une seule donnée au cours du suivi permettait d'inclure le patient, l'analyse par modèle linéaire mixte étant robuste aux données manquantes [259]. L'exclusion de ces patients aurait également entraîné un biais de sélection, les patients avec des données manquantes à l'initiation pouvant être justement à un stade plus avancé de la maladie. Cette approche nous a aussi permis d'inclure plus de sujet dans l'analyse l'estimation moyenne de la variation de poids avant et après le passage à un régime à base de DTG. Néanmoins la sélection des patients a été impacté quand il s'est agi d'estimer le gain significatif de poids à un an d'intervalle, nécessitant deux mesures de poids disponibles à un an d'intervalle. Tout cela pour signifier qu'il faut adapter souvent ses approches méthodologiques en fonction de la disponibilité des données. Dans des prochaines analyses, il serait intéressant de traiter certaines données

manquantes avec des méthodes d'imputation multiple pour améliorer la précision des estimations obtenues.

Insuffisance de variables à disposition pour un ajustement optimal : Les variables à disposition pour ajuster étaient parfois insuffisantes, d'une part parce que non disponibles dans certains sites ou alors en lien avec l'importance des données manquantes pour certaines variables mentionnées ci-dessus. Ce qui va limiter les possibilités d'ajuster des modèles sur des potentiels facteurs de confusion.

VI.2.2 Sélection des populations d'étude et taille d'échantillon

La sélection de la population d'étude a toujours été une étape cruciale dans nos analyses.

Nous avons utilisé deux Merger leDEA différents, le Merger_7 pour l'analyse sur l'attrition et la réponse immunologique et le Merger_8 pour les analyses autour DTG (transition et impact sur la variation de poids). Entre les deux Merger, le nombre de programmes contribuant à la collaboration a considérablement changé passant de 16 dans 8 pays à 7 dans 5 pays d'Afrique de l'ouest. Cela s'explique par une baisse du financement lors de cycle de financement précédant de la collaboration leDEA-WA, qui n'a pas permis de supporter financièrement les programmes participants. Les programmes qui ont contribué au Merger 8 étaient ceux qui étaient les plus autonomes et ont contribué de manière entièrement volontaire. Cette évolution du nombre de programmes de prise en charge explique les différences importantes des tailles d'échantillon pour dans les analyses.

Par ailleurs en fonction de l'analyse, la sélection de la population d'étude était dépendant de la disponibilité des données notamment pour la variable dépendante. Par exemple l'analyse sur l'attrition a inclus tous les adultes ayant initié un traitement antirétroviral alors que celle sur la réponse immunologique nécessitait la disponibilité d'au moins une mesure du taux de CD4. L'analyse sur la transition vers les régimes à base de DTG a inclus tous les patients sous traitement encore dans les soins à la date du début du déploiement du DTG dans le centre correspondant tandis que la sélection de la population d'étude pour l'analyse sur l'impact du DTG sur la variation de poids était fonction de la disponibilité des mesures de poids.

En fin de compte, la taille importante de la cohorte leDEA-WA permet de BDD à l'avantage malgré ses limites, de fournir d'importantes données de routine en contexte de vie réelle, ce qui permet de manière rétrospective d'adresser un certain nombre de questions de recherches très diversifiées.

Pour les analyses axées sur les issues de grossesse, nous avons sélectionnés les participantes pour lesquelles une grossesse avait été dépisté au cours du suivi total dans l'essai Temprano pour rechercher le lien avec le timing d'initiation du traitement et avec la stratégie de traitement précoce ; ou au cours des 6 à 7 premier mois du suivi pour explorer le lien avec l'exposition à l'IPT qui a été donné aux femmes dans le bras intervention au cours des 6 premiers mois de suivi dans l'essai. Il en résulte un nombre limité de grossesse : 197 pour la première étude et 85 la seconde. Nous avons exclu en plus les avortements volontaires. Les tailles d'échantillons dans ces études sont donc relativement faibles en comparaison à celles utilisés à partir de la BDD leDEA. Au final nous avons deux plateformes de données, l'une permettant de faire des analyses avec un grand nombres de sujets mais avec des données de qualité limités et l'autre qui comportent des données de très bonne qualité, mais ne pouvant mettre à disposition que des échantillons relativement faibles.

VI.2.3 Forces et faiblesses de nos travaux

VI.2.3.1 Limites :

Nos travaux présentent certaines limites liées à l'utilisation des bases de données observationnelles collectant des données de routine. Ces limites incluent la qualité variable des données de la base leDEA avec un défaut de standardisation des mesures, de nombreuses données manquantes entraînant des contraintes pour la sélection des populations d'étude et des choix restreints de variables d'ajustement. Ces limites sont inhérentes à ce type de bases de données.

Il faut aussi ajouter à cela le manque de représentativité des programmes ou centres de soins participants. En effet, les programmes sont pour la plupart des sites « performants » qui bénéficient de soutiens financiers substantiels dans le cadre des recherches en santé qui y sont mises en œuvre. Ce sont ainsi des sites urbains ou périurbains, habitués à mener ou à héberger des études observationnelles et/ou des essais cliniques, et qui ont des standards de suivi et de prise en charge pouvant différer de l'ensemble des programmes du pays dans lequel ils sont situés. Les programmes impliqués ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des programmes de soins VIH d'Afrique de l'Ouest.

Pour les données de l'essai Temprano, les limites se résument aux relativement faibles tailles d'échantillon des populations de femmes enceintes sélectionnées, avec un manque de puissance

potentielle pour aboutir à des conclusions robustes, en particulier sur l'analyse sur l'effet de l'IPT sur les issues de grossesse.

VI.2.3.2 Forces des travaux

Malgré les limites inhérentes à l'utilisation des bases de données observationnelles, telles que le manque de standardisation des mesures ou les données manquantes, nos travaux apportent des informations pertinentes sur plusieurs problématiques clés de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest.

Tout d'abord, la cohorte leDEA, de par sa taille importante et ses près de 20 ans de suivi avec collecte de données, met à disposition une vaste base de données qui permet de mesurer des tendances temporelles et géographiques dans l'accès et la réponse globale aux traitements antirétroviraux, et ce dans un contexte réel de soins.

Par ailleurs, les analyses que nous avons menées avec les données de l'essai Temprano nous ont permis de comparer les événements indésirables des grossesses incidentes en fonction de la précocité du traitement antirétroviral et de l'exposition initiale à 6 mois d'IPT versus pas d'exposition. La grande force de cette étude réside dans la double randomisation autour de la précocité du traitement antirétroviral et de l'exposition initiale à 6 mois d'IPT. Cette randomisation nous a permis de tirer des conclusions plus robustes que celles que nous aurions pu obtenir dans une étude non-randomisée avec les mêmes effectifs.

Ensuite, notre « approche analytique multiple » consistant à réaliser des analyses de sensibilité, notamment dans celle sur l'évolution du taux de CD4, ainsi que la triple approche analytique dans l'analyse pos-hoc de Temprano, nous ont permis de mesurer la variation de nos estimations et de consolider nos résultats.

Enfin, la combinaison de ces deux sources de données, l'une apportant un large échantillon avec des données en contexte de réel de soins, et l'autre garantissant une excellente qualité des données et une rigueur méthodologique, s'est avérée fructueuse pour investiguer à la fois l'accès aux soins et l'impact des thérapeutiques antirétrovirales sur la santé des personnes vivant avec le VIH.

Les forces de notre démarche résident dans cette approche mixte et dans l'utilisation de méthodes statistiques rigoureuses pour pallier aux limites intrinsèques des bases de données observationnelles, permettant d'enrichir la littérature sur l'accès aux soins, la réponse thérapeutique et l'impact populationnel des schémas thérapeutiques en contexte réel de soins.

VI.3 Implications sur le champ de la santé publique et perspectives sur les bases des résultats de la thèse.

Dans le chapitre précédent nous avons évoqué les limites de nos analyses mais aussi leur force. Nos travaux ont permis d'aboutir à un certain nombre d'évidence qui ont des implications réelles sur le champ de la santé publique, des implications aussi bien immédiate à prendre en compte mais aussi sous forme d'orientation et de perspectives vers des thématiques de recherches pour.

VI.3.1 Rétention dans les programmes de soins VIH et adhérence au traitement antirétroviral

La faible rétention dans les programmes de soins peut véritablement être un frein à l'atteinte de l'objectif de l'ONUSIDA de mettre fin au VIH/SIDA. S'il est vrai que les indicateurs de la cascade progressent dans le bon sens, nos résultats qui mettent en évidence une attrition persistante à long terme pourrait constituer un obstacle de taille si cette attrition n'est pas adressé de manière adéquate. Nous avons montré que les perdus de vue constituent l'essentiel de cette attrition mais le devenir des perdus de vue reste un point à éclaircir, notamment en Afrique de l'ouest où les programmes de soins VIH ne sont pas assez représenté dans les études sur cette question. Il faut noter que les programmes de soins VIH en dans les pays ouest africain, à travers les nouvelles bases de données (E-Traker du PEPFAR au Burkina Togo et Bénin, DIGDEP 3 du programme national de lutte contre le VIH en Côte d'Ivoire entre autres) ont un monitoring orienté pour identifier plus ou moins rapidement les patients qui manquent les visites de suivi mais force est de constater que les mécanismes de recherches et de traçage des perdus de vue restent largement insuffisant. Or maintenir les patients dans les soins est une condition sine qua non pour arriver à l'atteinte des 95-95-95 pour 2030.

VI.3.2 Transition vers de nouveaux régimes thérapeutiques

Au-delà de la différence selon le sexe, notre étude sur la transition vers les régimes à base de DTG, en montrant la dynamique du déploiement rassure quant à la capacité des programmes de prise en charge VIH à mettre en place dans des délais raisonnable les nouvelles directives de prise en charge des patients. Dans un contexte marqué par des difficultés historique d'accès au traitement antirétroviral, les programmes de prise en charge VIH semblent aguerris et capables de relever ces défis. Cela est aussi d'une importance capitale pour vaincre l'épidémie de l'infection à VIH.

VI.3.3 Complications cardio-métaboliques en lien avec les nouveaux régimes de traitement antirétroviraux

Nos résultats mettent en évidence une prise de poids substantielle suite au passage vers un traitement antirétroviral à base de DTG, en particulier chez les patients précédemment sous éfavirenz et inhibiteurs de protéase. Cette augmentation du poids corporel pourrait prédisposer à des maladies cardiovasculaires et au diabète à long terme, ce qui constitue une préoccupation majeure dans la prise en charge au long cours des personnes vivant avec le VIH. Il apparaît donc primordial d'instaurer une surveillance rigoureuse du poids et du profil métabolique dans les cohortes de patients sous traitement antirétroviral. Une attention particulière doit être aussi accordée à la gestion de ces comorbidités tel que l'Hypertension artérielle et le diabète de type 2 chez les PVVIH. Les patients doivent être informés des effets potentiels sur le poids de l'ART à base de DTG afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées sur leur traitement.

VI.3.4 Issues de grossesses et exposition aux ARV et à l'IPT

Nos résultats, suggérant une absence de sur-risque d'issues défavorables de grossesses associé à un traitement antirétroviral précoce, confortent les conclusions de l'essai Temprano quant aux bénéfices d'une mise sous traitement précoce sur la santé reproductive des femmes vivant avec le VIH. Notre étude a également apporté un éclairage sur le lien entre timing d'initiation du traitement et issues de grossesses. Ces observations soutiennent les recommandations actuelles de l'OMS prônant l'initiation immédiate d'un traitement antirétroviral chez toutes les personnes infectées, y compris les femmes en âge de procréer, avec ou sans projet de grossesse. Les bénéfices individuels et collectifs d'un traitement précoce faisant désormais consensus, nos résultats sont, dans une certaine mesure, rassurants à la fois pour les soignants impliqués dans le suivi de femmes vivant avec le VIH et pour les femmes concernées, dans une population où le désir d'enfant reste prégnant. Cependant, le taux élevé d'issues défavorables retrouvé dans notre étude ne doit pas être occulté. Conjugés à l'ensemble des données de la littérature scientifique, nos résultats imposent une vigilance et un suivi renforcé des femmes sous traitement antirétroviral qui sont enceintes ou qui expriment un désir de grossesse.

Concernant l'impact de l'exposition à l'IPT pendant la grossesse, nos analyses ne permettent pas de tirer de conclusions probantes. Cependant, conjugués aux données récentes de la littérature scientifique suggérant une association entre issues défavorables de grossesses et exposition à

l'IPT, nos résultats incitent à la prudence chez les femmes enceintes. Il semble ainsi prudent de différer si possible la chimioprophylaxie en période post-natale.

VI.4 Perspectives de recherche

Dans le cadre de l'axe scientifique que je coordonne dans la collaboration leDEA Afrique de l'ouest et dans la poursuite des travaux déjà effectués ou en cours, nous planifions actuellement des analyses autour des thématiques suivantes :

- Évaluation à plus long terme des complications cardio-métaboliques liées au DTG : Certaines études ont montré une augmentation du risque de complications cardio-métaboliques avec le DTG, mais les données à long terme restent limitées. Nous proposons d'étudier l'impact du DTG sur l'incidence de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 dans notre cohorte, avec un suivi prolongé. Nous analyserons également l'évolution du gain pondéral sous DTG sur plusieurs années.
- Monitoring de la charge virale pour le suivi des PVVIH dans les programmes de soins VIH en Afrique de l'Ouest : L'accès régulier au dosage de la charge virale est recommandé mais reste limité dans notre contexte. Nous réaliserons une analyse transversale pour estimer la couverture en charge virale dans nos pays et identifier les facteurs associés au non-accès, afin d'améliorer le monitoring virologique des PVVIH.
- Interruptions de traitement et rétention dans les programmes de soins VIH en Afrique de l'Ouest : Nous mènerons une analyse longitudinale pour évaluer l'incidence des interruptions de traitement et de la perte de vue, et les facteurs de risque associés, dans le contexte du déploiement de la stratégie "Test and Treat". Nous nous intéresserons particulièrement à l'impact du DTG sur l'observance et la rétention.
- Santé reproductive : Nous prévoyons des analyses combinées des cohortes WETIV-R et leDEA pour 1) estimer l'incidence des grossesses sous traitement ARV et identifier les facteurs associés et 2) étudier les issues de grossesses et leurs déterminants, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des femmes enceintes séropositives.

En dehors de ces projets d'analyse, notre équipe coordonne la mise en place de l'essai clinique randomisé ANRS0392s ELDORADO qui comparera l'efficacité virologique de la Doravirine versus DTG en première ligne de traitement. Cet essai vise à proposer la Doravirine comme alternative thérapeutique face aux complications métaboliques rapportées sous DTG.

VII. Conclusion générale

Cette thèse avait pour objectif d'étudier certains défis actuels de la prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest, dans le contexte du traitement pour tou-te-s recommandé par l'OMS depuis 2015. Nous nous sommes intéressés à plusieurs dimensions du parcours de soins des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans cette région : l'attrition à long terme dans les programmes de soins VIH, la réponse au traitement antirétroviral à long terme, la transition vers les nouvelles molécules thérapeutiques à base de DTG et leurs effets secondaires métaboliques, ainsi qu'une problématique spécifique de la santé reproductive chez les femmes séropositives, les issues de grossesses en lien avec la prise en charge thérapeutique.

Nos travaux ont mis en évidence une attrition thérapeutique préoccupante à 10 ans après l'initiation du traitement, soulignant la difficulté à retenir les patients vivant avec le VIH dans les soins sur le long terme en Afrique de l'Ouest. Cette attrition était plus marquée chez les hommes, bien que l'écart selon le sexe tende à diminuer avec le temps. La forte attrition était associée à une réponse immunitaire au traitement à 10 ans moins bonne chez les hommes. La transition vers les régimes thérapeutiques à base de DTG est en cours dans la région, mais des disparités subsistent entre les programmes de prise en charge ainsi qu'entre les hommes et les femmes même si cet écart d'accès se résorbe progressivement. Le passage au DTG s'accompagne d'une prise de poids substantielle qui doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée au regard de ses conséquences cardiométaboliques potentielles à long terme. Concernant la santé reproductive des femmes, le moment d'initiation du traitement antirétroviral ne semble pas impacter les issues de grossesses dans notre étude. Cependant, l'exposition à l'isoniazide en début de grossesse pourrait accroître le risque d'issues défavorables, et mérite confirmation par des études de plus grande envergure.

Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre les efforts pour améliorer la rétention dans les soins des personnes vivant avec le VIH et renforcer l'observance au traitement antirétroviral sur le long cours en Afrique de l'Ouest. Des interventions différenciées et ciblées sont nécessaires pour certains groupes vulnérables à l'attrition comme les hommes. Le suivi de la transition vers le DTG doit également se poursuivre pour garantir un accès équitable à ces nouvelles thérapies plus efficaces, tout en surveillant étroitement leur tolérance et leurs effets secondaires à long terme.

Enfin, davantage de recherches sont requises sur les déterminants des issues défavorables de grossesses chez les femmes vivant avec le VIH dans cette région.

Sur le plan méthodologique, cette thèse s'est appuyée sur deux plateformes de données complémentaires offrant une large population d'étude : la collaboration de cohortes leDEA Afrique de l'Ouest d'une part, et l'essai clinique randomisé Temprano d'autre part. La diversité des sites contributifs est une force dans la mesure où elle reflète différents contextes de prise en charge du VIH en Afrique de l'Ouest. Néanmoins, la qualité des données issues des cohortes observationnelles est perfectible, avec un nombre élevé de valeurs manquantes pour certaines variables clés.

Malgré ces limites, nos travaux fournissent un éclairage original sur plusieurs aspects cruciaux du parcours de soins des personnes vivant avec le VIH qui n'avaient pas encore fait l'objet d'analyses approfondies dans le contexte ouest-africain. Ils soulèvent des implications importantes pour les politiques de santé publique dans la région. Tout d'abord, le renforcement des interventions pour améliorer la rétention dans les soins apparaît indispensable. Des solutions innovantes doivent être déployées, en impliquant notamment les associations de patients et la société civile. La transition vers les nouveaux traitements doit être étroitement monitorée pour s'assurer d'un accès universel, en particulier chez les femmes. Enfin, compte tenu du risque de complications cardio-métaboliques associées à la prise de poids sous DTG, le dépistage et la prise en charge précoces de l'hypertension artérielle et du diabète devront être déployés et évalués dans les programmes de prise en charge du VIH.

En conclusion, cette thèse met en exergue certains défis persistants dans la lutte contre l'épidémie de VIH en Afrique de l'Ouest et ouvre des perspectives de recherche pour approfondir l'exploration des questions soulevées. Des efforts soutenus sont encore requis pour améliorer la qualité et l'équité de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH dans la région. Seule une approche globale prenant en compte l'ensemble de leur parcours de soins et basée sur le genre permettra d'atteindre l'objectif d'élimination de l'épidémie.

REFERENCES

1. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(21):250-2.
2. A cluster of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(23):305-7.
3. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics 2023, fact sheet [Internet]. [cited 2023 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf.
4. UNAIDS. UNAIDS data 2023 [Internet]. [cited 2023 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2023_en.pdf.
5. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS 2014 [Internet]. [cited 2023 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf.
6. UNAIDS. Fast-Track—Ending the AIDS epidemic by 2030. UNAIDS, 2014 [Internet]. [cited 2023 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf.
7. Azia IN, Mukumbang FC, van Wyk B. Barriers to adherence to antiretroviral treatment in a regional hospital in Vredenburg, Western Cape, South Africa. *South Afr J HIV Med.* 2016;17(1):476.
8. Bijker R, Jiamsakul A, Kityo C, Kiertiburanakul S, Siwale M, Phanuphak P, et al. Adherence to antiretroviral therapy for HIV in sub-Saharan Africa and Asia: a comparative analysis of two regional cohorts. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21218.
9. Bukenya D, Mayanja BN, Nakamanya S, Muhumuza R, Seeley J. What causes non-adherence among some individuals on long term antiretroviral therapy? Experiences of individuals with poor viral suppression in Uganda. *AIDS Res Ther.* 2019;16(1):2.
10. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002183.
11. Ekouevi DK, Balestre E, Ba-Gomis FO, Eholie SP, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres in West Africa. *Trop Med Int Health.* 2010;15 Suppl 1(Suppl 1):34-42.
12. Fox MP, Rosen S. Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007-2009: systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010;15 Suppl 1(s1):1-15.

13. Fox MP, Rosen S. Retention of Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(1):98-108.
14. Haas AD, Zaniewski E, Anderegg N, Ford N, Fox MP, Vinikoor M, et al. Retention and mortality on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: collaborative analyses of HIV treatment programmes. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(2).
15. Mugglin C, Haas AD, van Oosterhout JJ, Msukwa M, Tenthani L, Estill J, et al. Long-term retention on antiretroviral therapy among infants, children, adolescents and adults in Malawi: A cohort study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224837.
16. Mutasa-Apollo T, Shiraishi RW, Takarinda KC, Dzangare J, Mugurungi O, Murungu J, et al. Patient retention, clinical outcomes and attrition-associated factors of HIV-infected patients enrolled in Zimbabwe's National Antiretroviral Therapy Programme, 2007-2010. *PLoS One*. 2014;9(1):e86305.
17. Rosen S, Fox MP, Gill CJ. Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2007;4(10):e298.
18. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(11):e510-e20.
19. Fantauzzi A, Mezzaroma I. Dolutegravir: clinical efficacy and role in HIV therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(4):164-77.
20. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36.
21. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, Gibbons S, McAllister K, Scherrer AU, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients of the Swiss HIV Cohort Study in the Era of HIV Integrase Inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2145-e52.
22. Policy brief: update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>. Accessed 16 October 2023.
23. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>. Accessed 16 October 2023.

24. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):50-8.
25. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1852-9.
26. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(4):e25484.
27. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379-89.
28. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS*. 2017;31(10):1499-500.
29. Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, Mehta CC, Summers NA, Ofotokun I, et al. Weight Gain Associated With Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):593-600.
30. Esber AL, Chang D, Iroezindu M, Bahemana E, Kibuuka H, Owuoth J, et al. Weight gain during the dolutegravir transition in the African Cohort Study. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(4):e25899.
31. Tse J, Prajapati G, Zhao X, Near AM, Kumar PN. Weight gain following switch to integrase inhibitors from non-nucleoside reverse transcriptase or protease inhibitors in people living with HIV in the United States: analyses of electronic medical records and prescription claims. *Curr Med Res Opin*. 2023:1-16.
32. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006841.
33. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014;346(6205):56-61.
34. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000;287(5453):607-14.
35. Kanki PJ, Alroy J, Essex M. Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild-caught African green monkeys. *Science*. 1985;230(4728):951-4.
36. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, Allan JS, Romet-Lemonne JL, Marlink R, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science*. 1986;232(4747):238-43.

37. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science*. 2006;313(5786):462-6.
38. Ammann AJ, Abrams D, Conant M, Chudwin D, Cowan M, Volberding P, et al. Acquired immune dysfunction in homosexual men: immunologic profiles. *Clin Immunol Immunopathol*. 1983;27(3):315-25.
39. Fahey JL, Prince H, Weaver M, Groopman J, Visscher B, Schwartz K, et al. Quantitative changes in T helper or T suppressor/cytotoxic lymphocyte subsets that distinguish acquired immune deficiency syndrome from other immune subset disorders. *Am J Med*. 1984;76(1):95-100.
40. Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, Chai LL, Fahey JL. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*. 1983;27(3):300-14.
41. 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;220(4599):868-71.
42. Barin F, M'Boup S, Denis F, Kanki P, Allan JS, Lee TH, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2(8469-70):1387-9.
43. 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;317(4):185-91.
44. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, et al. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd002038.
45. Staszewski S. Zidovudine and lamivudine: results of phase III studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;10 Suppl 1:S57.
46. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337(11):734-9.
47. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-33.
48. United Nations. Economic and Social Council. Resolution 1994/24. Joint and cosponsored United Nations programme on human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS). 1994. https://data.unaids.org/pub/externaldocument/1994/ecosoc_resolutions_establishing_unaids_en.pdf.

49. Nations Unies. Assemblée générale. Cinquante-quatrième session. Point 49 b) de l'ordre du jour. L'Assemblée du millénaire. 2000. <http://undocs.org/fr/a/54/2000>.
50. Organisation Mondiale de la Santé. Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : choix et utilisation de la Névirapine. Genève. 2001. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66935/WHO_HIV_AIDS_2001.3_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
51. Organisation Mondiale de la Santé. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Recommandations pour une approche de santé publique. Genève. 2002. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42700/9242545708_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
52. Nations Unies. Assemblée générale. Vingt-sixième session extraordinaire Point 8 de l'ordre du jour. S-26/2. Déclaration d'engagement sur le VIH/sida. 2001. <https://www.un.org/french/ga/sida/conference/aress262f.pdf>.
53. United States Leadership Against HIV/AIDS, Tuberculosis, and Malaria Act of 2003. Public Law 108-25 108 th Congress. 2003. <https://www.congress.gov/108/plaws/publ25/PLAW-108publ25.pdf>.
54. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. Cell. 1997;89(2):263-73.
55. Briggs JA, Wilk T, Welker R, Kräusslich HG, Fuller SD. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. Embo j. 2003;22(7):1707-15.
56. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. Annu Rev Biochem. 1998;67:1-25.
57. Doms RW, Trono D. The plasma membrane as a combat zone in the HIV battlefield. Genes Dev. 2000;14(21):2677-88.
58. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. Nat Rev Microbiol. 2012;10(4):279-90.
59. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. Nat Rev Immunol. 2010;10(1):11-23.
60. Little SJ, McLean AR, Spina CA, Richman DD, Havlir DV. Viral dynamics of acute HIV-1 infection. J Exp Med. 1999;190(6):841-50.
61. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2011;364(20):1943-54.
62. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus

type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009;83(8):3719-33.

63. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(24):13193-7.
64. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(5):327-35.
65. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15035.
66. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science.* 1988;239(4840):617-22.
67. Anglaret X. [Severe opportunistic infections in HIV-positive adults in sub-Saharan Africa]. *Med Trop (Mars).* 2006;66(4):343-5.
68. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):714-23.
69. Nakaranurack C, Manosuthi W. Prevalence of Non-AIDS Comorbidities and Factors Associated with Metabolic Complications among HIV-Infected Patients at a Thai Referral Hospital. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2018;17:2325957417752256.
70. Serrão R, Piñero C, Velez J, Coutinho D, Maltez F, Lino S, et al. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. *Int J Infect Dis.* 2019;79:94-100.
71. 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. *Lancet.* 2014;384(9939):241-8.
72. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
73. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *Aids.* 2017;31(7):953-63.
74. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e349-e56.
75. Lifson AR, Grandits GA, Gardner EM, Wolff MJ, Pulik P, Williams I, et al. Quality of life assessment among HIV-positive persons entering the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16 Suppl 1(0 1):88-96.

76. 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;28(8):1193-202.
77. How accurate are rapid, point-of-care tests for HIV? [Internet]. *aidsmap.com*. [Cited Oct 15 2023]. available at sur: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/how-accurate-are-rapid-point-care-tests-hiv>.
78. Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, Ouyang Z, Sun H, Li JZ, et al. Long-term antiretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition, and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells. *J Virol*. 2014;88(17):10056-65.
79. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257-64.
80. Timsit FJ, Janier M, Vernay-Vaïsse C, Bouscarat F, Fouéré S, Dupin N. [Primary HIV infection]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(11):749-51.
81. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1(8428):537-40.
82. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids*. 2002;16(8):1119-29.
83. Blattner WA, Oursler KA, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, et al. Rapid clearance of virus after acute HIV-1 infection: correlates of risk of AIDS. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1793-801.
84. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(4):445-8.
85. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1333-9.
86. Ghosn J, Deveau C, Chaix ML, Goujard C, Galimand J, Zitoun Y, et al. Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(4):741-8.
87. Royce RA, Luckmann RS, Fusaro RE, Winkelstein W, Jr. The natural history of HIV-1 infection: staging classifications of disease. *Aids*. 1991;5(4):355-64.
88. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(4):809-25, v-vi.

89. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(Rr-17):1-19.
90. Richards T. The pathology of AIDS. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6509):1630-1.
91. Bucquet D, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Desmoulins C, Jadand C, et al. [Multicenter French cohort of adults with HIV infection. Description and course after 4 years of follow-up. SEROCO]. *Presse Med.* 1994;23(27):1247-51.
92. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *Aids.* 2010;24(10):1549-59.
93. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S5-14.
94. Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):373-82.
95. Rachlis AR. Zidovudine (Retrovir) update. *Cmaj.* 1990;143(11):1177-85.
96. Yarchoan R, Mitsuya H, Thomas RV, Pluda JM, Hartman NR, Perno CF, et al. In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2',3'-dideoxyinosine. *Science.* 1989;245(4916):412-5.
97. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet.* 1994;343(8902):871-81.
98. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *Aids.* 2012;26(10):1231-41.
99. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *Jama.* 1998;279(12):930-7.
100. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;339(6):405-6.
101. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
102. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and

Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.

103. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018;391(10123):839-49.
104. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(4):498-506.
105. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach (2006 revision). Geneva: World Health Organization; 2006. Available at https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43554/9789241594677_eng.pdf.
106. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1133-44.
107. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
108. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505727>.
109. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509565>.
110. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
111. WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>.
112. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):827-40.
113. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*. 2018;379(10):979-81.

114. Policy brief: update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019 Available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325892>.
115. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
116. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
117. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-55.
118. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310-8.
119. Llibre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, et al. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):720-9.
120. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1920-9.
121. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e384-e92.
122. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2022;9(2):e79-e90.
123. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3(9):e421-e30.

124. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196239.
125. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczer D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1499-510.
126. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005.
127. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-23.
128. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-35.
129. Carnes SK, Sheehan JH, Aiken C. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(4):359-65.
130. Gu SX, Zhu YY, Wang C, Wang HF, Liu GY, Cao S, et al. Recent discoveries in HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:166-72.
131. Zhang DW, Luo RH, Xu L, Yang LM, Xu XS, Bedwell GJ, et al. A HTRF based competitive binding assay for screening specific inhibitors of HIV-1 capsid assembly targeting the C-Terminal domain of capsid. *Antiviral Res*. 2019;169:104544.
132. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. WHO 2013. Available at https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85321/9789241505727_eng.pdf
133. UNAIDS. Global AIDS Update – Seizing the moment–Tackling entrenched inequalities to end epidemics. Geneva: UNAIDS; 2020 [cited 2023 Jul 6]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf.
134. Romo ML, Patel RC, Edwards JK, Humphrey JM, Musick BS, Bernard C, et al. Disparities in Dolutegravir Uptake Affecting Females of Reproductive Age With HIV in Low- and Middle-Income Countries After Initial Concerns About Teratogenicity : An Observational Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(1):84-94.
135. Romo ML, Brazier E, Mahambou-Nsondé D, De Waal R, Sekaggya-Wiltshire C, Chimbetete C, et al. Real-world use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis co-infection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(7):e25961.

136. Dorward J, Sookrajh Y, Khubone T, van der Molen J, Govender R, Phakathi S, et al. Implementation and outcomes of dolutegravir-based first-line antiretroviral therapy for people with HIV in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e284-e94.
137. Lahuerta M, Syowai M, Vakil S, Odhiambo J, Gitonga M, Sugandhi N, et al. Monitoring the transition to new antiretroviral treatment regimens through an enhanced data system in Kenya. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232104.
138. Shah N, Esber A, Sean Cavanaugh J, Agaba P, Dear N, Iroezindu M, et al. Transitioning women to first-line preferred TLD regimen is lagging in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2022;76(3): e766–e72.
139. Babatunde AO, Akin-Ajani OD, Abdullateef RO, Togunwa TO, Isah HO. Review of antiretroviral therapy coverage in 10 highest burden HIV countries in Africa: 2015-2020. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28320.
140. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Accessed 17 July 2023.
141. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. 2017;18(4):256-66.
142. Haregu TN, Setswe G, Elliott J, Oldenburg B. National Responses to HIV/AIDS and Non-Communicable Diseases in Developing Countries: Analysis of Strategic Parallels and Differences. *J Public Health Res*. 2014;3(1):99.
143. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, Ekoru K, Asiki G, Mayanja BN, et al. Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1754-71.
144. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
145. McGettrick P, Barco EA, Mallon PWG. Ageing with HIV. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(1).
146. Godfrey C, Bremer A, Alba D, Apovian C, Koethe JR, Koliwad S, et al. Obesity and Fat Metabolism in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: Immunopathogenic Mechanisms and Clinical Implications. *J Infect Dis*. 2019;220(3):420-31.
147. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(2):228-36.
148. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, Chi BH, Nyirenda CK, Limbada MI, et al. Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating

- antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(4):507-13.
149. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, Ferradini L, Balkan S, Pujades M, et al. Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *Aids*. 2009;23(7):853-61.
 150. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(5):600-5.
 151. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *Aids*. 2012;26(3):303-14.
 152. Cechin L, Norcross C, Oliveira A, Hopkins D, McGowan B, Post FA. Obesity and diabetes in people of African ancestry with HIV. *HIV Med*. 2023;24(4):380-8.
 153. Brown JA, Nsakala BL, Mokhele K, Rakuoane I, Muhairwe J, Urda L, et al. Viral suppression after transition from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor- to dolutegravir-based antiretroviral therapy: A prospective cohort study in Lesotho (DO-REAL study). *HIV Med*. 2022;23(3):287-93.
 154. Schramm B, Temfack E, Descamps D, Nicholas S, Peytavin G, Bitilinyu-Bangoh JE, et al. Viral suppression and HIV-1 drug resistance 1 year after pragmatic transitioning to dolutegravir first-line therapy in Malawi: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2022;9(8):e544-e53.
 155. Wilson HI, Mapesi H. Rollout of dolutegravir-based antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and its public health implications. *Pan Afr Med J*. 2020;37:243.
 156. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, Runcie-Unger I, Milinkovic A, Candfield S, et al. No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV. *Aids*. 2020;34(1):109-14.
 157. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):e471-e7.
 158. Chammartin F, Dao Ostinelli CH, Anastos K, Jaquet A, Brazier E, Brown S, et al. International epidemiology databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa, 2012-2019. *BMJ Open*. 2020;10(5):e035246.
 159. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, et al. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa195.
 160. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(5):527-31.

161. Milic J, Renzetti S, Ferrari D, Barbieri S, Menozzi M, Carli F, et al. Relationship between weight gain and insulin resistance in people living with HIV switching to integrase strand transfer inhibitors-based regimens. *Aids*. 2022;36(12):1643-53.
162. Brennan AT, Nattey C, Kileel EM, Rosen S, Maskew M, Stokes AC, et al. Change in body weight and risk of hypertension after switching from efavirenz to dolutegravir in adults living with HIV: evidence from routine care in Johannesburg, South Africa. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101836.
163. Guaraldi G, Calza S, Milic J, Calcagno A, Foca E, Rota M, et al. Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV. *AIDS*. 2021;35(6):939-45.
164. Hickey MD, Wafula E, Ogachi SM, Ojwando H, Orori G, Adede RO, et al. Weight Change Following Switch to Dolutegravir for HIV Treatment in Rural Kenya During Country Roll-Out. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;93(2):154-61.
165. Griesel R, Maartens G, Chirehwa M, Sokhela S, Akpomiemie G, Moorhouse M, et al. CYP2B6 Genotype and Weight Gain Differences Between Dolutegravir and Efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3902-e9.
166. World Health Organization. Updated Recommendations on First-Line and Second-Line Antiretroviral Regimens and Post-Exposure Prophylaxis and Recommendations on Early Infant Diagnosis of HIV. World Health Organization; 2018.
167. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):e549-e60.
168. Waters L, Assoumou L, Gonzalez-Cordon A, Rusconi S, Domingo P, Gompels M, et al. Limited Weight Impact After Switching From Boosted Protease Inhibitors to Dolutegravir in Persons With Human Immunodeficiency Virus With High Cardiovascular Risk: A Post Hoc Analysis of the 96-Week NEAT-022 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(5):861-70.
169. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1552-8.
170. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3).
171. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV Med*. 2016;17(4):255-68.

172. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Neesgaard B, Sarcletti M, Matulionyte R, Braun DL, et al. Incidence of hypertension in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral regimens in the RESPOND cohort consortium. *HIV Med.* 2022;23(8):895-910.
173. Galdamez R, García JA, Fernández M, Robledano C, Agulló V, García-Abellán J, et al. Short-term Increase in Risk of Overweight and Concomitant Systolic Blood Pressure Elevation in Treatment-Naïve Persons Starting INSTI-Based Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz491.
174. Summers NA, Lahiri CD, Angert CD, Aldredge A, Mehta CC, Ofotokun I, et al. Metabolic Changes Associated With the Use of Integrase Strand Transfer Inhibitors Among Virally Controlled Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(3):355-62.
175. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, Bernardino JI, Bogner JR, Duprez D, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
176. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803-15.
177. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet.* 2004;364(9441):1236-43.
178. Liu JF, Liu G, Li ZG. Factors responsible for mother to child transmission (MTCT) of HIV-1 - a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(4 Suppl):74-8.
179. Swain CA, Smith LC, Nash D, Pulver WP, Lazariu V, Anderson BJ, et al. Postpartum Loss to HIV Care and HIV Viral Suppression among Previously Diagnosed HIV-Infected Women with a Live Birth in New York State. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160775.
180. Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, Silva NM, Barral MF, Martinez AM, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6):523-8.
181. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1715-25.
182. Venkatesh PA, Bosch RJ, McIntosh K, Mugusi F, Msamanga G, Fawzi WW. Predictors of incident tuberculosis among HIV-1-infected women in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(10):1105-11.
183. Vo QT, Stettler W, Crowley K. Pulmonary tuberculosis in pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns.* 2000;7(6):244-9.
184. Revenis ME, Mofenson, L.M., et al., for the Women and Infants Transmission Study Group, Mycobacterium tuberculosis infection in pregnant and non-pregnant women infected with

- HIV in the Women and Infants Transmission Study. (*Arch Intern Med.* 1995; 155:1066-72). *Pediatr AIDS HIV Infect.* 1995;6(5):304-5.
185. Frigati L, Bekker A, Stroebele S, Goussard P, Schaaf HS. Culture-confirmed Tuberculosis in South African Infants Younger Than 3 Months of Age: Clinical Presentation and Management of Respiratory Complications. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(4):351-4.
 186. Gomes VF, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Vieira FJ, Joaquim LC, et al. Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau. *Thorax.* 2011;66(2):163-7.
 187. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 1999;341(9):645-9.
 188. Pillay T, Khan M, Moodley J, Adhikari M, Coovadia H. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(3):155-65.
 189. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis.* 2007;45(2):241-9.
 190. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1532-49.
 191. WHO. Latent Tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. [Cited 10/11/2023] Available at : <http://apps.who.int.proxy.insermbiblio.inist.fr/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf> .
 192. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf (accessed July 07, 2020).
 193. Mofenson LM. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcome: The Elephant in the Room? *J Infect Dis.* 2016;213(7):1051-4.
 194. Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med.* 2014;15(4):233-8.
 195. Ades V, Mwesigwa J, Natureeba P, Clark TD, Plenty A, Charlebois E, et al. Neonatal mortality in HIV-exposed infants born to women receiving combination antiretroviral therapy in Rural Uganda. *J Trop Pediatr.* 2013;59(6):441-6.
 196. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1348-60.

197. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis.* 2012;206(11):1695-705.
198. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4(1):e21-e30.
199. Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Shi C, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2023;24(2):111-29.
200. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Leidner J, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis.* 2011;204(4):506-14.
201. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med.* 2008;9(1):6-13.
202. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193(9):1195-201.
203. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1057-64.
204. Chagomerana MB, Harrington BJ, DiPrete BL, Wallie S, Maliwichi M, Wesevich A, et al. Three-year outcomes for women newly initiated on lifelong antiretroviral therapy during pregnancy - Malawi option B. *AIDS Res Ther.* 2023;20(1):37.
205. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1678-89.
206. Moseholm E, Katzenstein TL, Pedersen G, Johansen IS, Wienecke LS, Storgaard M, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnancy and association with birth outcome among women living with HIV in Denmark: A nationwide, population-based cohort study. *HIV Med.* 2022;23(9):1007-18.
207. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, Rickenbach M, Kind C, Aebi-Popp K, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med.* 2011;12(4):228-35.
208. Santosa WB, Staines-Urias E, Tshivuila-Matala COO, Norris SA, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV and antiretroviral therapy in pregnancies with accurate gestational age in South Africa. *Aids.* 2019;33(10):1623-33.

209. Stoner MCD, Cole SR, Price J, Winston J, Stringer JSA. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy and Risk of Preterm Birth in Studies of HIV-infected Pregnant Women: The Role of Selection Bias. *Epidemiology*. 2018;29(2):224-9.
210. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed October 30, 2023).
211. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(8):836-48.
212. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, De Clercq A, Bazubagira A, Van de Perre P, et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. Pregnancy and HIV Study Group. *Aids*. 1998;12(6):643-50.
213. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(13):1-47.
214. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2013;8(8):e70549.
215. Yoo EH, Chun D, Kim MJ, Cha HH, Seong WJ. Comparison of perinatal outcomes in late preterm birth between singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(5):421-6.
216. European Collaborative S, Swiss M, Child HIVCS. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy *Aids*. 2000;14(18):2913-20.
217. Machado ES, Hofer CB, Costa TT, Nogueira SA, Oliveira RH, Abreu TF, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect*. 2009;85(2):82-7.
218. Ramokolo V, Goga AE, Lombard C, Doherty T, Jackson DJ, Engebretsen IM. In Utero ART Exposure and Birth and Early Growth Outcomes Among HIV-Exposed Uninfected Infants Attending Immunization Services: Results From National PMTCT Surveillance, South Africa. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx187.
219. Zash R, Rough K, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, et al. Effect of Gestational Age at Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz Initiation on Adverse Birth Outcomes in Botswana. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):e148-e51.
220. Aniji CD, Towobola OA, Hoque ME, Mashamba TJ, Monokoane S. Impact of antiretroviral therapy on pregnancy outcomes. *South Afr J HIV Med*. 2013;14(4):176-8.
221. Snijdwind IJM, Smit C, Godfried MH, Bakker R, Nellen J, Jaddoe VWV, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191389.

222. Malaba TR, Mukonda E, Matjila M, Madlala HP, Myer L, Newell ML. Pregnancy outcomes in women living with HIV and HIV-negative women in South Africa: Cohort analysis based on bias-corrected gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36(4):525-35.
223. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single-center cohort study. *J Infect Dis.* 2007;196(4):558-61.
224. Kowalska A, Niemiec T, El Midaoui A, Burkacka E. Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women. *Med Wieku Rozwoj.* 2003;7(4 Pt 1):459-68.
225. Theron G, Brummel S, Fairlie L, Pinilla M, McCarthy K, Owor M, et al. Pregnancy Outcomes of Women Conceiving on Antiretroviral Therapy (ART) Compared to Those Commenced on ART During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e312-e20.
226. Currier JS, Britto P, Hoffman RM, Brummel S, Masheto G, Joao E, et al. Randomized trial of stopping or continuing ART among postpartum women with pre-ART CD4 \geq 400 cells/mm³. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176009.
227. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:135030.
228. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;46:101368.
229. Mesfin YM, Kibret KT, Taye A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health.* 2016;13:30.
230. Favarato G, Townsend CL, Bailey H, Peters H, Tookey PA, Taylor GP, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *Aids.* 2018;32(2):243-52.
231. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. (accessed October 30, 2023).
232. Patel K, Huo Y, Jao J, Powis KM, Williams PL, Kacanek D, et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. *N Engl J Med.* 2022;387(9):799-809.
233. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333-46.

234. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé JB, 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-e9.
235. Gupta A, Hughes MD, Garcia-Prats AJ, McIntire K, Hesselning AC. Inclusion of key populations in clinical trials of new antituberculosis treatments: Current barriers and recommendations for pregnant and lactating women, children, and HIV-infected persons. *PLoS Med*. 2019;16(8):e1002882.
236. McKenna L, Frick M, Lee C, Namutamba D, Smit L, Theunissen M, et al. A Community Perspective on the Inclusion of Pregnant Women in Tuberculosis Drug Trials. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1383-7.
237. Gupta A, Mathad JS, Abdel-Rahman SM, Albano JD, Botgros R, Brown V, et al. Toward Earlier Inclusion of Pregnant and Postpartum Women in Tuberculosis Drug Trials: Consensus Statements From an International Expert Panel. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):761-9.
238. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682-90.
239. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
240. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9777):1588-98.
241. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
242. Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ, et al. Isoniazid Preventive Therapy and Pregnancy Outcomes in Women Living With Human Immunodeficiency Virus in the Tshepiso Cohort. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1419-26.
243. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:195637.
244. Theron G, Montepiedra G, Aaron L, McCarthy K, Chakhtoura N, Jean-Philippe P, et al. Individual and Composite Adverse Pregnancy Outcomes in a Randomized Trial on Isoniazid Preventative Therapy Among Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e784-e90.

245. Cherkos AS, LaCourse SM, Enquobahrie DA, Richardson BA, Bradford S, Montepiedra G, et al. Effect of pregnancy versus postpartum maternal isoniazid preventive therapy on infant growth in HIV-exposed uninfected infants: a post-hoc analysis of the TB APPRISE trial. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101912.
246. Gupta A, Hughes MD, Cruz JL, Avihingsanon A, Mwelase N, Severe P, et al. Adverse Pregnancy Outcomes among HIV-infected Women Taking Isoniazid Preventive Therapy During the First Trimester. *Clin Infect Dis*. 2023.
247. Taylor-Smith K, Tweya H, Harries A, Schoutene E, Jahn A. Gender differences in retention and survival on antiretroviral therapy of HIV-1 infected adults in Malawi. *Malawi Med J*. 2010;22(2):49-56.
248. Cornell M, Schomaker M, Garone DB, Giddy J, Hoffmann CJ, Lessells R, et al. Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort study. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001304.
249. Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H, Okamura M, Alvim MF, Fernandes R, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One*. 2012;7(5):e37125.
250. Ndawinz JD, Chaix B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Okouda B, Abanda A, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(6):1388-99.
251. Siu GE, Seeley J, Wight D. Dividuality, masculine respectability and reputation: how masculinity affects men's uptake of HIV treatment in rural eastern Uganda. *Soc Sci Med*. 2013;89:45-52.
252. Cornell M. Gender inequality: Bad for men's health. *South Afr J HIV Med*. 2013;14(1):12-4.
253. Nyamhanga TM, Muhondwa EP, Shayo R. Masculine attitudes of superiority deter men from accessing antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *Glob Health Action*. 2013;6:21812.
254. Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Mupambireyi Z, Nyamukapa C, Gregson S. Masculinity as a barrier to men's use of HIV services in Zimbabwe. *Global Health*. 2011;7:13.
255. Fitzgerald M, Collumbien M, Hosegood V. "No one can ask me 'Why do you take that stuff?'": men's experiences of antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Care*. 2010;22(3):355-60.
256. Jacques-Aviñó C, García de Olalla P, González Antelo A, Fernández Quevedo M, Romání O, Caylà JA. The theory of masculinity in studies on HIV. A systematic review. *Glob Public Health*. 2019;14(5):601-20.

257. Chammartin F, Zürcher K, Keiser O, Weigel R, Chu K, Kiragga AN, et al. Outcomes of Patients Lost to Follow-up in African Antiretroviral Therapy Programs: Individual Patient Data Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1643-52.
258. Zürcher K, Mooser A, Anderegg N, Tymejczyk O, Couvillon MJ, Nash D, et al. Outcomes of HIV-positive patients lost to follow-up in African treatment programmes. *Trop Med Int Health*. 2017;22(4):375-87.
259. Thiébaud R, Walker S. When it is better to estimate a slope with only one point. *Qjm*. 2008;101(10):821-4.