

# **Université Bordeaux Segalen**

Année 2011

Thèse n° 1837

## **THESE**

pour le

## **DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2**

**Mention : Sciences, Technologie, Santé**

**Option : Epidémiologie et Santé Publique**

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 novembre 2011

Par

**Albert Kla MINGA**

Né le 31 décembre 1967 à Sandougou-Soba S/P de MAN,

République de Côte d'Ivoire

## **Intérêt d'une cohorte de sujets adultes à date d'infection par le VIH estimée en Afrique Sub-saharienne**

Membres du jury

|                                                 |                    |
|-------------------------------------------------|--------------------|
| Monsieur Philippe MORLAT, Professeur, Bordeaux  | Président          |
| Monsieur Pierre Marie GIRARD, Professeur, Paris | Rapporteur         |
| Monsieur Paul Serge EHOLIE, Professeur, Abidjan | Rapporteur         |
| Madame Geneviève CHÊNE, Professeur, Bordeaux    | Examineur          |
| Monsieur Yazdan YAZDANPANA, Paris               | Examineur          |
| Monsieur Roger SALAMON, Professeur, Bordeaux    | Directeur de thèse |

## **Remerciements :**

### **Aux membres du jury :**

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

**Merci à Monsieur Philippe MORLAT**, d'avoir accepté d'être président de ce jury. C'est pour moi un grand honneur de vous savoir président de ce jury.

**Merci à Charlotte LEWDEN**, en qui j'ai eu un modèle d'épidémiologiste de bon sens, de rigueur, de professionnalisme et d'humanisme. Vous avez accepté de m'encadrer et de m'accorder de votre temps. J'ai beaucoup appris auprès de vous durant de longues heures de travail à Abidjan et à Bordeaux. Merci pour les conseils reçus de vous pendant ces trois dernières années et de votre disponibilité à répondre à mes préoccupations.

**Merci à Xavier Anglaret**, dont la clarté et la rigueur dans le travail ont été un exemple pour moi. Vous avez guidé mes premiers pas dans la rédaction scientifique et vous avez chaque fois répondu quand je vous ai sollicité. Dans cette délicate activité de prise en charge des personnes vivant avec le VIH à Abidjan, sans votre soutien, nous serions incapables de conduire ce travail.

**Merci à Monsieur Roger SALAMON**, Directeur de ma thèse : Vous m'avez fait confiance en 1998 en me confiant la responsabilité de la cohorte Primo-CI. J'ai énormément appris au contact de toute votre équipe. Malgré vos nombreuses charges, vous avez toujours été à mon écoute. Merci de m'avoir soutenu, dans les conditions difficiles et tristes de l'histoire de la Côte d'Ivoire. Je me souviendrai de cet après midi de travail avec vous quand les rues d'Abidjan étaient devenues le théâtre de scènes de violences et vous me disiez « *je m'inquiète plutôt pour vous, pas pour moi* ». Je sais que je peux compter sur votre soutien pour l'avenir.

**Merci à Bernard Masquelier**, pour le tutorat pendant les années de doctorat.

**Merci à François Dabis**, pour votre aide et votre disponibilité pour moi.

**Merci à Monsieur Seidou KONATE**, Directeur du centre de transfusion sanguine d'Abidjan : Vous avez été très disponible pour toute l'équipe et pour moi. Merci pour votre confiance. J'espère que cette collaboration pourra durer.

**Merci au feu Pr Alain Bondurand**, pour avoir créé le centre de prise en charge des personnes vivant avec le VIH au CNTS et de m'avoir associé à ce projet.

Reposes en paix, cher Maître.

**Je dédie ce travail à tous mes collaborateurs et collègues,**

**A Lambert Dohoun**, merci pour ton enthousiasme, ta collaboration active et intelligente, pour ton amitié et ton sourire pendant ces longues années.

**A Yao Abo**, merci pour ton soutien indéfectible et tes sages conseils dans les moments de difficultés. C'est un plaisir de travailler avec toi.

**A Daniel Ekra, Yaya Coulibaly, Cilotte Vanina, Liliane Siransy, Jules Hyda, Nicle Abé, Hugues Abé, Vafoungbé Diabaté, Issouf Coulibaly, Patrice Combe, Gourvellec Gwenola**, pour avoir initié la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au CNTS pour certains, pour avoir assuré le suivi des premières années de la cohorte Primo-CI, pour d'autres. Merci.

**A Minata Ouattara**, qui nous a quitté trop tôt. Ta disparition brutale a été l'une des épreuves les plus difficiles de ma vie. Merci pour ton enthousiasme, ta collaboration active et intelligente, pour ton amitié et ton sourire. Tu manques à ton équipe.

**A Christine Danel**, Merci pour cette collaboration dans notre modeste apport à la lutte contre le virus du SIDA en Côte d'Ivoire. C'est un plaisir pour moi de travailler avec toi.

**A Charlotte Huët**, pour ton apport inestimable à la cohorte ANRS 1220 Primo-CI. J'ai eu un réel plaisir à bénéficier de tes enseignements.

**Au Professeur Thérèse N'Dri-Yoman, Ministre de la Santé et de la lutte contre le SIDA**, Coordinatrice du Programme PACCI, femme de foi et d'action, vous savez être présente pour défendre les intérêts du site et nous aider chaque fois que vous avez été sollicitée.

Merci Madame.

**A mes collaborateurs de l'ISPED de Bordeaux2, France**

**Jérôme Le Carrou, Marie Pierre Martin, Alphonse Kpozehouen, Evelyne Mouillet, Coralie Thore, Joanna Orne-Gliemann, Julien Duvignac, Eric Ouattara, Gwenaëlle Clouet, Elodie Rabourdin, Karen Maleste...** Un merci tout spécial à **Delphine Gabillard**, pour ta présence indéfectible et pour tous les services.

**A mes collaborateurs CMSDS/CNTS d'Abidjan, Emma Anini Yah Drowa, Doumbia Mariam, Reine Koré, Sayouba Ouédraogo, Eugène Moro, Isidore Bohouo Bades, Tatiana Kouamé, Marie Julie N'Dri, Clémentine Angu, Louise Kouao, Abdelh Sidibé, Ismaïla Mory Camara, Yvette Tao Essien, Isabelle Kouamé, Nanhoua Yéo, Koffi Ahouly N'Dri, Martin Kouamé, Ali Coulibaly, Germain Bomisso, Mamadou Konaté, Josette Aroun, Patricia Dagnoko, Vincent Sablin, Mathias Balié**, pour ces nombreuses années passées ensemble, unis pour le travail. Merci pour votre implication au quotidien.

Merci à **Désiré Mankoua** et **Hortense Danielle Alla** pour avoir accepté et pris de leur temps pour la lecture de ce travail.

**A l'équipe administrative du programme PACCI : Bertin Kouadio, Adrienne Kouakou Aboua, Célestin N'Chot, Hugues Djetouan, Emile Yao, Gerald Kouame, Benjamin Loukou, Jocelyn Goli, Yao Edouard, Cheftin Kouadio, Romuald Konan.**

**A l'équipe du CeDReS, Patrice Combe, Hervé Ménan, André Inwoley, Timothée Ouassa, Thomas D'Aquin Toni, Arlette Emième Ahoubet, Ramatou Toure, François Rouet, Vincent Yapo,** les techniciens de laboratoire, personnel d'accueil.

**A Caroline Sloan, Angela Wong,** à Boston, USA

**Aux membres de l'ANRS, Brigitte Bazin, Séverine Blesson, Chantal Canon, Marie Christine Simon, Geraldine Colin, Claire Rekacewicz, Michel Kazatchkine et Jean François Delfraissy,** pour votre soutien à la cohorte Primo-CI et pour l'avoir financé.

**Aux membres du Conseil Scientifique de la cohorte ANRS 1220,** Christiane Deveau, Cécile Goujard, Rodolphe Thiébaud, Marie-Laure Chaix, Christine Rouzioux, Martine Sinet.

**A mon épouse,** pour ta compréhension et pour ton soutien indéfectible.

**A mes enfants,** pour votre tolérance et votre compréhension.

**A Mme Marie Toh,** pour tes prières, mère spirituelle, et pour m'avoir conduit à notre Seigneur Jésus Christ par saint Louis-Marie Grignon de Montfort sous le regard de notre divine mère, la Sainte Vierge Marie.

**A la légion de Marie,** pour l'occasion qu'elle me donne de rester avec les enfants de Dieu dans le corps mystique du Christ, à l'écoute d'autres.

**A mes amis et à mes parents,** vous avez supporté mes absences et ma fatigue, vous m'avez soutenu dans les difficultés, merci.

**Aux personnes infectées par le VIH qui avez accepté de participer à cette étude de cohorte,** pour ces moments passés ensemble, souvent dans l'émotion partagée. Merci pour votre disponibilité et votre collaboration pendant ces nombreuses années.

**A vous tous qui avez permis la réalisation concrète de ce travail et tous ceux que j'ai omis.** Sans vous, il n'aurait pas vu le jour. Merci de votre soutien et de votre collaboration pour la recherche sur le VIH/SIDA en Côte d'Ivoire que nous menons ensemble.

Que ce travail, s'il est accepté, soit aussi le vôtre.

## Articles liés à la thèse

1. Albert Minga, Christine Danel, Yao Abo, Lambert Dohoun, Dominique Bonard, Ali Coulibaly, Julien Duvignac, François Dabis, Roger Salamon, Xavier Anglaret. **Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire.** *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85:116-123
2. Albert Minga, Xavier Anglaret, Thomas-d'Aquin Toni, Marie-Laure Chaix, Lambert Dohoun, Yao Abo, Ali Coulibaly, Julien Duvignac, Delphine Gabillard, François Rouet, Christine Rouzioux. **HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:350-4
3. Albert Minga, Lambert Dohoun, Yao Abo, Ali Coulibaly, Seidou Konaté, Hervé Penan Ouattara, Bath K. N'Guessan, François Dabis, Roger Salamon, and Charlotte Lewden. **Risk behaviors in volunteer blood donors who seroconverted for HIV, Abidjan, Côte d'Ivoire 1997 to 2005.** *Transfusion.* 2010;50:888-893
4. Albert K. Minga, Charlotte Lewden, Delphine Gabillard, Germain I. Bomisso, Thomas-d'Aquin Toni, Arlette A. Emième, Vincent Yapo, André Inwoley, Roger Salamon, Xavier Anglaret. **CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters.** *AIDS* 2011;25 :819–823

## Liste des principales abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANRS : Agence française de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales

ARN : Acide Ribonucléique

CD4 : *Cluster of Differentiation 4*, protéine de différenciation 4

CDC : *Center for Disease Control* d'Atlanta, aux Etats Unis d'Amérique

CDV : Conseils et Dépistage Volontaire

CeDReS : Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA

CIRBA : Centre intégré de recherche bioclinique d'Abidjan

CMSDS : Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CRF : *Circulating Recombinant Form*, forme de recombinants circulants

IeDEA : *International epidemiological Database to Evaluate AIDS*, Base de données épidémiologique internationale pour évaluer le SIDA

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PBMC : *Peripheral Blood Mononuclear Cells*, cellules mononucléées du sang périphérique

PEPFAR : *The President's Emergency Plan for AIDS Relief*, Le Plan présidentiel d'aide d'urgence à la lutte contre le SIDA

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquise

TPHA : *Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay*

UNAIDS : Organisation des Nations Unies pour le SIDA

VDRL : *Venereal Disease Research Laboratory*

VIH : Virus de l'immunodéficiency humaine

## Résumé

L'infection par le VIH est caractérisée en l'absence d'intervention par une évolution progressive vers un état d'immunodépression favorisant la survenue d'affections opportunistes et entraînant le décès. La connaissance de l'évolution spontanée de l'infection par le VIH repose sur les données observationnelles issues des cohortes. La meilleure façon d'aborder l'histoire naturelle de cette infection est de l'étudier à partir de la date de séroconversion, ce qui ne peut se faire que dans les cohortes dites incidentes. Ces cohortes incidentes font appel à des structures parfois lourdes et des procédures rigoureuses que l'on peut plus aisément mettre en place dans les pays à ressources élevées.

Les cohortes de personnes à date estimée de séroconversion permettent d'identifier les facteurs de risque de la transmission, d'étudier l'évolution de l'infection, d'étudier l'évolution de ses marqueurs et ses déterminants en minimisant le biais de sélection inhérent aux études prévalentes. L'évolution naturelle concerne la période qui s'écoule entre la date d'infection et le décès pour les patients qui n'ont pas bénéficié de prescription du traitement antirétroviral. Cette période s'arrête à la date de prescription des antirétroviraux pour ceux qui en bénéficient.

La cohorte ANRS 1220 Primo-CI de personnes à date estimée de séroconversion pour le VIH-1 a été mise en place en juin 1997 sur le site de l'ANRS d'Abidjan en Côte d'Ivoire, au Centre national de transfusion sanguine (CNTS), avec la coordination de l'INSERM U330/593/897-ISPED de Bordeaux.

C'est l'une des rares cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH-1 dans le contexte des pays à faibles ressources et l'unique en Afrique de l'ouest. Dans cette cohorte de patients dépistés parmi les donneurs de sang effectuant plus de deux dons de sang par an, les données cliniques et biologiques ont été recueillies régulièrement pour tous les patients, tous les six mois depuis leur inclusion dans la cohorte.

Les principaux apports de la cohorte Primo-CI dans la lutte contre le VIH en Côte d'Ivoire, ont consisté à recueillir des informations sur les facteurs de risque d'infection par le VIH pour aider à améliorer la sélection des donneurs de sang. La cohorte Primo-CI a permis d'améliorer également les capacités de la structure de prise en charge qui a servi de centre de recrutement et de prise en charge des patients de la cohorte.

Cette cohorte a contribué à la mise en place d'un cadre d'échanges réguliers entre les médecins chargés de la sélection des dons de sang et l'équipe de la cohorte Primo-CI.

Nos données ont fourni des estimations de la probabilité d'atteindre les critères d'initiation des antirétroviraux depuis le premier contact dans une population de séroconvertisseurs récents pour le VIH en Afrique de l'ouest et de la probabilité de survenue des événements morbides au cours du temps.

L'ADN intracellulaire du VIH-1 était la variable la plus fortement associée à la progression de la maladie, indépendamment des autres variables explicatives. Il était suivi des lymphocytes CD4 avec une association plus faible. La charge virale plasmatique VIH-1 était faiblement associée à la progression de la maladie et ce après la prise en compte de l'ADN.

La cohorte ANRS 1220 Primo-CI a participé à plusieurs travaux de collaborations portant sur les seuils d'éligibilité aux antirétroviraux, la comparaison de la baisse des lymphocytes CD4 avec des patients européens, la morbidité et la mortalité liées au SIDA et le rôle prédictif de l'ADN intracellulaire du VIH-1. Elle a également contribué à la réalisation de travaux scientifiques en virologie et immunologie qui ne portent pas sur l'objectif principal de ce travail.

## **Interest of a cohort of adult subjects with HIV infection estimated date in Sub-Saharan Summary**

In the absence of any intervention, HIV infection is characterized by a gradual evolution towards a state of immunosuppression favoring the occurrence of opportunistic infections and causing death. The natural history of HIV infection is usually documented based on data from observational cohorts. But the best way to address the natural history of this infection is to observe subjects from the date of their seroconversion (within an "incident" cohort). However these incident cohorts often involve heavy structures and complex procedures that are more easily set-up in high-resources countries.

Cohorts of individuals with estimated date of seroconversion can identify risk factors for HIV transmission, study the evolution of the infection, and study the evolution of its markers and determinants by minimizing the selection bias inherent in prevalent studies.

The natural history of HIV is defined by the period between the date of infection and either the date of death for patients who were not prescribed antiretroviral therapy or the date of antiretroviral therapy prescription for others.

The ANRS 1220 Primo-CI Cohort of people with a known date of HIV-1 seroconversion was launched in June 1997 in the site of the ANRS Abidjan in Côte d'Ivoire, National Blood Transfusion Centre (CNTS), with the coordination of U330/593/897-ISPED INSERM Bordeaux. This is one of the few adult cohorts of HIV-1 seroconverters in the context of low-resource countries and the only one in West Africa. Within this cohort of patients recruited among blood donors performing more than two blood donations per year, the clinical and laboratory data were collected routinely every six months from their inclusion.

One of the main contributions of the Primo-CI cohort in the fight against HIV in Côte d'Ivoire was the collection of information on the risk factors for HIV infection. It helped to improve the selection of blood donors. It also helped to improve the capacity of the health structure where the cohort patients were recruited and followed-up.

This cohort has contributed to establish a system for regular exchanges between physicians responsible for the selection of blood donations and the team of the Primo-CI cohort. Our data have provided estimates of the probability of reaching the criteria for initiating antiretroviral drugs from the first contact and the probability of occurrence of morbid events over time, in a population of recent HIV seroconverters in West Africa.

The HIV-1 intracellular DNA was the variable most strongly associated with disease progression, independently of other variables. It was followed by lower CD4. Plasma viral load HIV-1 was poorly associated with disease progression after taking into account the HIV-1 intracellular DNA. Finally, the ANRS 1220 Primo-CI cohort participated in several collaborative studies regarding the threshold of eligibility for antiretroviral drugs, the comparison of the decrease in CD4 lymphocytes with European patients, morbidity and mortality related to AIDS and the predictive role of HIV-1 intracellular DNA. It also contributed to scientific studies in virology and immunology that do not concern the main objective of this work.

### **LABORATOIRE :**

Centre de recherche INSERM U897 Epidémiologie et Biostatistique  
Université Victor Segalen Bordeaux 2  
146, rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX

## Table des matières

|     |                                                                                                                                   |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1   | Introduction.....                                                                                                                 | 10  |
| 2   | Epidémiologie de l'infection par le VIH .....                                                                                     | 12  |
| 2.1 | Evolution dans le monde .....                                                                                                     | 12  |
| 2.2 | En Afrique sub-saharienne .....                                                                                                   | 13  |
| 2.3 | En Côte D'Ivoire .....                                                                                                            | 14  |
| 3   | Etude de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez l'adulte.....                                                        | 16  |
| 3.1 | Les cohortes prévalentes de personnes vivant avec le VIH.....                                                                     | 19  |
| 3.2 | Les collaborations de cohortes prévalentes .....                                                                                  | 37  |
| 3.3 | Les cohortes incidentes de personnes vivant avec le VIH.....                                                                      | 45  |
| 3.4 | Les collaborations de cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH.....                                                             | 63  |
| 3.5 | Intérêt des cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH en Afrique .....                                                           | 70  |
| 4   | La mise en place d'une cohorte incidente de sujets VIH-1 à Abidjan.....                                                           | 71  |
| 4.1 | Contexte.....                                                                                                                     | 71  |
| 4.2 | La cohorte ANRS 1220 Primo-CI .....                                                                                               | 77  |
| 4.3 | Objectifs de la cohorte .....                                                                                                     | 77  |
| 4.4 | Critères d'inclusion.....                                                                                                         | 78  |
| 4.5 | Critères d'exclusion.....                                                                                                         | 79  |
| 4.6 | Recherche des séroconvertisseurs pour le VIH .....                                                                                | 79  |
| 4.7 | Procédures d'inclusion et de suivi des patients .....                                                                             | 80  |
| 5   | Apports de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI pour la lutte contre le VIH et la prise en charge des personnes vivant avec le VIH ..... | 86  |
| 5.1 | Comportements à risque de transmission du VIH chez les donneurs de sang à Abidjan.....                                            | 86  |
| 5.2 | Etude de la progression de la maladie dans la cohorte ANRS 1220 Primo-CI .....                                                    | 99  |
| 5.3 | Participations de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI aux collaborations de cohorte.....                                                | 131 |
| 5.4 | Discussion générale .....                                                                                                         | 142 |
| 6   | Conclusion et perspectives.....                                                                                                   | 150 |
| 7   | Références.....                                                                                                                   | 152 |
| 8   | Liste des annexes .....                                                                                                           | 176 |

## 1 Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pose un problème majeur de santé dans le monde, tout particulièrement en Afrique sub-saharienne. L'infection par le VIH est caractérisée en l'absence d'intervention par une évolution progressive vers un état d'immunosuppression favorisant la survenue d'affections opportunistes et entraînant le décès. Cette évolution est modifiée par la prophylaxie primaire de certaines affections opportunistes (1, 2) et contrecarrée par les combinaisons thérapeutiques antirétrovirales qui permettent dans la majorité des cas une restauration immunitaire permettant de réduire considérablement le risque de survenue des infections opportunistes et du décès.

La prise en charge des personnes infectées par le VIH a évolué au cours du temps et varie selon les contextes pathogènes, économiques et les co-morbidités. Les modalités de cette prise en charge sont dictées par les connaissances concernant l'évolution spontanée de l'infection par le VIH. La connaissance de l'évolution spontanée de l'infection par le VIH repose sur les données observationnelles issues des cohortes. La meilleure façon d'aborder l'histoire naturelle de cette infection est de l'étudier à partir de la date de séroconversion, ce qui ne peut se faire que dans les cohortes dites incidentes. Une cohorte incidente est un suivi d'un groupe d'individus représentant une caractéristique commune sur une certaine durée de temps avec un recueil systématique de données (démographiques, anthropométriques, cliniques et biologiques). Ce suivi est le plus souvent réalisé à périodes fixes et répétées, parfois à l'initiative de la personne suivie selon l'évolution de son état. Ces cohortes incidentes font appel à des structures parfois lourdes et des procédures rigoureuses que l'on peut plus aisément mettre en place dans les pays à ressources élevées. Par ailleurs, les travaux de recherche sont souvent faits à partir de cohortes dites prévalentes qui ont le défaut de ne pas connaître la date de séroconversion. Elles sont soumises de ce fait à certains manques et biais (3).

Certains travaux sont effectués dans des bases de données qui ne disposent pas toujours de la standardisation nécessaire à la validité des résultats.

Les cohortes de personnes à date estimée de séroconversion permettent d'identifier les facteurs de risque de la transmission, d'étudier l'évolution de l'infection, d'étudier l'évolution

de ses marqueurs et ses déterminants en minimisant le biais de sélection inhérent aux études prévalentes.

Dans l'histoire de l'infection à VIH, les modes d'infection ont été décrits et des groupes d'exposition ont été identifiés (4, 5). Il s'agit de la transmission verticale de la mère infectée à son enfant, les receveurs de produits sanguins, les travailleurs du sexe, les utilisateurs de drogue par voie veineuse et les homosexuels masculins.

Les probabilités de survie et de survenues des différentes pathologies opportunistes ont été déterminées grâce aux collaborations des cohortes incidentes des pays de l'hémisphère Nord (6). En Afrique sub-saharienne, ces cohortes incidentes sont rares et les collaborations quasi-inexistantes.

La mise en place de cohortes incidentes en Afrique pose des problèmes délicats. Nous avons participé à Abidjan à la mise en place d'une cohorte incidente de personnes adultes infectées par le VIH-1 nommée ANRS 1220 Primo-CI dont j'ai aujourd'hui la responsabilité.

Les travaux présentés ici sont issus des données de cette cohorte.

Nous présenterons successivement :

Un point épidémiologique de l'infection par le VIH, plus particulièrement en Afrique et en Côte d'Ivoire.

Dans ce chapitre, nous présenterons :

1) Un point sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez l'adulte. Ce chapitre nous permettra de décrire les cohortes existantes chez l'adulte en particulier dans les pays du Sud et de discuter l'intérêt des cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH en Afrique.

2) Le chapitre suivant, le plus important, présentera la cohorte ANRS 1220 Primo-CI dont je suis responsable à Abidjan. Les principaux apports de cette cohorte seront présentés par le biais des publications réalisées.

Nous concluons et présenterons les perspectives de ce travail.

## **2 Epidémiologie de l'infection par le VIH**

### **2.1 Evolution dans le monde**

La prévalence mondiale du VIH s'est stabilisée à 33,3 millions de personnes à travers le monde à la fin de l'année 2009 (7). Parmi celles-ci, 30,8 millions étaient des adultes dont 15,9 millions de femmes. Les femmes représentent la moitié de toutes les personnes vivant avec le VIH dans le monde. Le nombre de nouvelles infections chez les enfants et adultes était de 2,6 millions.

Le nombre d'enfants vivant avec le VIH était de 2,5 millions. Le nombre d'orphelins de 0 à 17 ans à cause du SIDA était de 16,6 millions. Le nombre de décès était estimé à 1,8 millions d'enfants et d'adultes.

Dans la dernière décennie, on a assisté à une augmentation des moyens mis à disposition pour la prévention et le traitement ainsi que pour la recherche.

A la fin de l'année 2009, plus de 5 millions de personnes vivant avec le VIH avaient initié un traitement antirétroviral (7). Au cours de la même année 1,2 millions de personnes avaient reçu un traitement antirétroviral, soit une augmentation du nombre de personnes recevant ce traitement de 30% en une seule année. Dans l'ensemble, le nombre de personnes recevant un traitement a été multiplié par 13 dans les pays à faibles ressources et ce, depuis l'année 2004. Elargir l'accès au traitement a contribué à une baisse de 19% des décès chez les personnes vivant avec le VIH entre 2004 et 2009. Dix millions de personnes vivant avec le VIH étaient éligibles au traitement antirétroviral au début de l'année 2010, prenant en compte les lignes directrices de l'OMS publiées à la fin de l'année 2009, qui a recommandé une initiation plus précoce du traitement antirétroviral. La réflexion se poursuit autour d'une initiation très précoce du traitement antirétroviral (8). Elle était citée parmi les possibles solutions pour l'éradication mondiale du virus du SIDA (9).

## **2.2 En Afrique sub-saharienne**

Les premiers cas de SIDA ont été signalés en Afrique de l'est au début des années 1980 dans la région des grands lacs, en Ouganda et en Tanzanie (10). L'épidémie s'est progressivement étendue à l'ouest et au sud de l'Afrique.

En Afrique Subsaharienne, à la fin de l'année 2009, un total de 22,5 millions de personnes vivaient avec le VIH soit 68% du total mondial (7). Les femmes représentaient plus de 60% des infections par le VIH en Afrique sub-saharienne. Le nombre de nouvelles infections était de 1,8 millions dont 1,5 millions d'adultes. Le nombre d'orphelins de 0 à 17 ans à cause du SIDA était de 14,8 millions.

Le sida figure toujours parmi les principales causes de décès dans le monde et reste la première cause de décès en Afrique. Le nombre de décès était estimé à 1,3 millions d'enfants et d'adultes.

Dans le souci d'améliorer la prise en charge et de réduire la survenue des affections opportunistes dans les pays à faibles ressources, l'OMS a revu à la fin de l'année 2009 les critères de mise sous traitement antirétroviral en relevant le seuil des lymphocytes CD4 pour l'initiation (11).

Le nombre de personnes ayant reçu au moins une fois un traitement antirétroviral est passé de 2 950 000 en décembre 2008 à 3 910 000 en décembre 2009.

A la fin de l'année 2009, la couverture du traitement antirétroviral était de 36% pour les patients éligibles à ce traitement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (7).

Le contexte de cette région du monde est spécifique quant aux conditions socio-économiques et comportementales, la diversité et le moment de survenue de la morbidité liée au VIH, la diversité génétique virale et l'activation immunitaire.

C'est dans cette partie du monde où se mêlent des facteurs structurels et conjoncturels qui relèvent de la géographie, des héritages historiques, du politique, de l'économie, du social et du culturel, des modes, des niveaux et des lieux de vie que la diffusion du virus dans la population et sa propagation dans l'espace sont la résultante de ce « milieu » multidimensionnel dont les éléments construisent des combinaisons variant selon les circonstances.

C'est en Afrique sub-saharienne que l'on a relevé le plus grand nombre de sous-types du virus VIH-1, phénomène marquant l'ancienneté de la circulation des virus. Pendant la première décennie épidémique, le sous-type B y était exceptionnel (population blanche homosexuelle

en Afrique du Sud). Plus de 70 % des contaminations dans cette partie du monde étaient d'origine hétérosexuelle.

### **2.3 En Côte D'Ivoire**

La Côte d'Ivoire avec 18 millions d'habitants se trouve fortement touchée par cette pandémie. Selon les résultats d'une enquête menée en 2005 (12), la prévalence globale de l'infection par le VIH était de 4,7% dans la population des sujets de 15 à 49 ans. Cette prévalence était estimée à 2,9% chez les hommes et 6,4% chez les femmes de cette tranche d'âges. La prévalence maximale chez les adultes s'observait chez les sujets de 30 à 34 ans : 10,4%. Elle était plus élevée chez les femmes de 30 à 34 ans : 14,9%. Chez les hommes, elle était plus élevée pour la tranche d'âge de 40 à 44 ans : 7%. La prévalence globale en milieu rural était de 4,1% contre 5,4% en milieu urbain. La région avec la prévalence la plus basse dans la population de 15 à 49 ans était la région du Nord-ouest : 1,7%. Les régions du centre-est (5,8%) et des lagunes avaient une prévalence plus élevée avec plus précisément un pic de 6,1% à Abidjan (8,6% chez les femmes) dans la même tranche d'âge. Les hommes avaient une prévalence plus faible chez ceux d'un niveau scolaire primaire (1,6%), contre 2,9% chez les non scolarisés tandis que ceux d'un niveau secondaire et plus avaient une prévalence de 3,6%. Les femmes non scolarisées présentaient une prévalence de 5,2% contre 8,2% pour les femmes du niveau scolaire primaire et 7% pour un niveau secondaire et plus.

A la fin de l'année 2009 (7), le nombre d'adultes et enfants vivant avec le VIH était estimé à 450000 dont 380000 adultes, soit 84%. Le nombre de femmes de 15 ans et plus était de 220 000 soit 58% des adultes, et 63000 enfants de 0 à 14 ans.

Le nombre d'adultes et d'enfant nouvellement infectés était estimé à 17000 personnes, dont 11000 adultes. Le nombre d'orphelins de 0 à 17 ans à cause du SIDA était de 440000. Le nombre de décès d'enfants et d'adultes liés au SIDA était de 36000.

Depuis 1998, l'année du début de l'initiative ONUSIDA, la prise en charge des personnes vivant avec le VIH a considérablement évolué. Les propositions de tests de dépistage qui étaient inexistantes sont passées en 2009 à 72,5 pour 10 000 adultes dans la population. Le nombre de personnes ayant reçu un traitement antirétroviral à la fin de l'année 2009 était de 72011.



### **3 Etude de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez l'adulte**

L'étude de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH peut se faire à partir d'études de cohortes observationnelles. Les problèmes rencontrés à la mise en place d'une cohorte sont essentiellement des problèmes de nature politique (acceptabilité à un comité d'éthique local), de nature budgétaire (il faut assurer son financement sur une durée minimum) et de nature technique (sur le plan informatique, les logiciels doivent être rigoureux et souples d'utilisation).

Enfin, il ne faut surtout pas négliger de bien identifier les objectifs poursuivis et à partir d'eux de définir les données nécessaires et minimales qu'il faudra recueillir pour que la cohorte puisse répondre aux questions posées en préalable à sa constitution.

Les cohortes, et plus particulièrement les cohortes incidentes ont en commun le fait d'être de véritables plates-formes de recherche multidisciplinaire. Elles associent les disciplines de la recherche clinique, épidémiologique et biostatistique à celles de la recherche immunologique, virologique ou génétique grâce à leurs bibliothèques et des recherches en sciences sociales grâce à d'importants volets sur l'observance, les symptômes perçus, les comportements ou la qualité de vie.

On observe bien trop souvent des cohortes mises en place sans autre objectif précis que le seul souci de sa mise en place, ce qui souvent débouche sur des fiches de recueil inflationniste avec grand nombre de données sollicitées dont on comprend assez mal l'intérêt et qui pénalisent l'utilisation de la cohorte par une lourdeur excessive, source de nombreuses données manquantes et d'un possible découragement des acteurs.

Cette phase de réflexion préalable nécessaire avant la constitution d'une cohorte n'est pas très simple car aux arguments précédemment évoqués qui plaident pour un choix raisonné et réduit de données incluses dans le suivi s'oppose le désir bien compréhensible de ne pas omettre de recueillir des données qui peuvent sur le moment sembler inutiles mais pourraient trouver dans le futur un intérêt important et dont l'absence serait alors regrettée.

Cette balance entre les données nécessaires et les données superflues est difficile à équilibrer et cette période où il faut la définir doit être riche en discussions si possible pluridisciplinaires.

Parmi les cohortes on peut distinguer :

- les cohortes fermées où sont suivies un groupe de personnes défini initialement et immuable.
- les cohortes ouvertes où les personnes incluses peuvent l'être tout au fil de la vie de la cohorte.

Suivant les problèmes que l'on souhaite résoudre l'un ou l'autre de ces types de cohorte est plus approprié.

Pour suivre l'histoire naturelle et la survie des patients atteints d'une maladie, une cohorte fermée peut être préférée ; si par contre on souhaite suivre dans le temps les différentes évolutions possibles d'une affection (en particulier les facteurs de risque ou les prises en charge thérapeutiques) avec une nécessaire représentativité permanente, on choisira une cohorte ouverte.

On comprend bien que les moyens nécessaires pour le suivi de ces deux types de cohorte sont différents.

On distingue aussi

- les cohortes prévalentes où les patients sont inclus à des stades variables de la maladie généralement liés au moment où le diagnostic est porté.
- les cohortes incidentes où les patients sont inclus au moment de l'apparition de leur affection (et même si possible avant). En pratique néanmoins le moment de l'inclusion est celui du diagnostic de l'infection.

Bien évidemment pour suivre l'histoire naturelle d'une maladie les cohortes incidentes sont les plus appropriées.

En effet, les cohortes prévalentes ont le double inconvénient :

- de n'avoir pas une origine du temps permettant de mesurer de façon fiable l'apparition des événements d'intérêt,
- de présenter de nombreux biais possibles dans l'analyse liée à la censure qui les caractérise.

Cette censure tient essentiellement en l'absence dans la cohorte de patients dont l'évolution est particulière (ainsi pour l'infection par le VIH les patients avec une létalité importante et précoce peuvent échapper au diagnostic).

Néanmoins, ces cohortes prévalentes ont l'avantage d'être plus faciles à mettre en place que les cohortes incidentes et de représenter ce que l'on pourrait qualifier de la vraie vie qui permet d'obtenir un certain nombre d'informations intéressantes sur le plan opérationnel.

Les cohortes incidentes présentent bien sûr, en miroir, l'avantage de ne pas présenter les biais des cohortes prévalentes. Elles ont par contre l'inconvénient d'être bien plus difficiles à mettre en place car en dehors d'un dépistage organisé, les patients échappent volontiers au système de soins. En outre, leur constitution qui nécessite une sélection particulière (dépistage, centre de transfusion sanguine) peut conduire à un échantillon de patients non représentatifs de la population source.

Il n'en reste pas moins que ces cohortes incidentes lorsque l'on peut les mettre en place sont les plus riches en information pour analyser l'histoire naturelle d'une affection.

Nous n'avons ici envisagé que les cohortes de personnes atteintes d'une pathologie (qu'elle soit prévalente ou incidente) et nous n'avons pas abordé les cohortes de personnes "indemnes" dont le suivi peut être essentiel pour mesurer un taux d'incidence d'une affection et constituer possiblement le point de départ d'une cohorte incidente.

En matière d'infection par le VIH, la plupart des cohortes ayant existé ou existant aujourd'hui sont des cohortes prévalentes et moins souvent des cohortes incidentes.

Qu'elles soient prévalentes ou incidentes, ces cohortes de patients infectés par le VIH dans les pays du Nord comme du Sud, sont les sources principales des données épidémiologiques qui ont permis de mieux comprendre l'infection et de préciser les traitements préventifs et curatifs qui peuvent être proposés. Les cohortes constituent des outils essentiels pour les travaux épidémiologiques sur l'infection par le VIH.

Nous dressons ici la liste des principales cohortes prévalentes, incidentes puis les collaborations de cohortes existantes en fonction des régions du monde. Toutes les cohortes listées ici, avaient des patients inclus avec une histoire naturelle, et nous n'avons retenu que les principaux résultats publiés sur l'histoire de l'infection par le VIH avant l'initiation du traitement antirétroviral.

### **3.1 Les cohortes prévalentes de personnes vivant avec le VIH**

#### **3.1.1 En Europe**

##### **3.1.1.1 En France**

##### **3.1.1.1.1 Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (Cohorte ANRS C04 FHDH)**

En réponse à l'émergence de l'épidémie de VIH/SIDA, le Ministère français de la Santé a créé les Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH), c'est-à-dire des centres de références localisés dans les Centres Hospitaliers Universitaires CHU et ayant pour mission d'assurer les soins en associant les unités cliniques, médico-techniques et de recherche, de développer la recherche épidémio-clinique et médico-économique et d'animer les réseaux de soins.

Cette Base de données Hospitalière Française sur l'infection des personnes infectées par le VIH, qui a recruté les patients de 1998 à 2006 ne comprend pas les hôpitaux de la région Aquitaine.

Les données, relatives à 114 548 personnes sont incluses dans la base, dont 107 742 personnes suivies au moins une fois entre le 1er janvier 1992 et le 30 juin 2006 (13).

Il s'agit d'une cohorte hospitalière, ouverte, multicentrique, ayant inclus des patients à partir de 1989 (adultes de 18 ans et plus). Pour être inclus dans la base, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH-1 ou le VIH-2, être suivis dans un centre participant (62 hôpitaux en France), et avoir donné leur consentement éclairé par écrit.

Pour être éligible, il fallait que le diagnostic du VIH soit retrouvé par au moins un des trois systèmes d'informations suivant :

- 1- la Déclaration obligatoire (DO) du sida (InVS) ;
- 2- la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH, FHDH-ANRS-C04 (Inserm U943) ;

#### **Les principaux résultats :**

- Une étude a confirmé que l'immunodéficience induite par le VIH augmente la susceptibilité à l'infection *Isospora belli*. Elle a également confirmé que la prophylaxie primaire par le cotrimoxazole, sulfadiazine pyriméthamine réduit le risque de survenue de cette infection. En France, la plupart des cas d'infection à *Isospora belli* était diagnostiquée chez les immigrants d'Afrique sub-saharienne (14).

- Les sujets contrôleurs du VIH, et les non progresseurs étaient des phénotypes rares (15).
- L'association entre l'infection par le VIH-1 et de la gravité du paludisme à *Plasmodium falciparum* était seulement observée chez les patients avec immunodépression sévère (taux de lymphocytes CD4 < 350mm<sup>3</sup>) (16).
- L'incidence de l'infarctus du myocarde dans la population infectée par le VIH-1 en France, par comparaison avec la population en général. Cette étude a mis en évidence une prévalence plus élevée chez les français vivant avec le VIH-1(17).
- Il existe un risque augmenté de cancers du poumon chez les patients infectés par le VIH, probablement parce qu'ils sont plus fumeurs. Il met aussi en évidence un sur-risque de maladie de Hodgkin par rapport à la population générale, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de maladie de Hodgkin entre la période d'avant l'utilisation des traitements antirétroviraux hautement actifs (avant 1995, date d'arrivée des trithérapies) et la période de disponibilité de cette thérapie (à partir de 1996), ce qui aboutit à l'hypothèse d'un rôle des antirétroviraux sur cette augmentation du risque, sur un fond de risque plus élevé lié à l'infection par le VIH (18).

#### **3.1.1.1.2 La cohorte COPANA**

C'est une cohorte prospective multicentrique nationale dont l'ANRS est promoteur. Il s'agit d'une cohorte de patients infectés par le VIH et non traités par les antirétroviraux à l'inclusion et recrutés sur 36 sites sur le territoire français.

Les inclusions des patients dans cette cohorte ont débuté en février 2004. En août 2010, le nombre de patients inclus était de 800 sur 1000 attendus.

Son objectif principal était d'étudier le pronostic à court, moyen et long terme des patients infectés par le VIH récemment diagnostiqués.

Les objectifs spécifiques étaient d'étudier les événements cliniques liés au VIH, les pathologies inattendues, les pathologies néoplasiques et la progression immuno-virologique au long cours; étudier l'impact des traitements de l'infection VIH sur la morbidité et la mortalité, les facteurs liés à la réponse aux traitements, les complications cliniques et biologiques, leurs conséquences, en particulier la lipodystrophie et les anomalies métaboliques, les facteurs associés, en particulier génétiques, l'adhésion thérapeutique au long cours, et en particulier la fréquence et l'impact des interruptions de traitement; étudier

l'évolution des conditions de vie et des comportements des patients récemment dépistés, en particulier vis-à- de la sexualité et de la reproduction, et des inégalités de santé.

### **3.1.1.1.3 La cohorte Aquitaine**

La cohorte Aquitaine est une cohorte clinique régionale, ouverte, multicentrique qui recrutait les sujets infectés par le VIH dans huit hôpitaux de Bordeaux et les hôpitaux de Libourne, Villeneuve/Lot, Dax, Mont de Marsan et Bayonne en France.

Il s'agit d'un système de surveillance hospitalier de l'infection par le VIH en Aquitaine en France mené par le Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA).

Les critères d'éligibilité sont : tout sujet de 13 ans et plus infecté par le VIH-1, ayant au moins deux tests positifs avec des principes différents et ayant donné un consentement éclairé.

La date d'origine est la date du premier contact avec un service participant.

Cette cohorte a été mise en place en 1987 et sa durée était indéterminée.

Son objectif principal était d'étudier l'histoire naturelle et sous traitement antirétroviral de l'infection par le VIH.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- réaliser la surveillance épidémiologique de la prise en charge de l'infection par le VIH;
- analyser la progression de l'infection et l'étude des facteurs pronostiques de cette évolution;
- évaluer les modalités de prise en charge des patients et étudier leur impact sur la progression de la maladie.

Le nombre de sujets inclus dans cette cohorte était de 3336 patients (19)

#### **Les principaux résultats :**

- Chez une femme infectée par le VIH-1 et immunocompétente ou à un stade d'immunodépression modérée, la survenue de la grossesse n'était pas un facteur de mauvais pronostic (20).
- Le registre régional (GECSA) fournissait des données précieuses pour la surveillance épidémiologique, l'analyse médico-économique, la gestion hospitalière et la recherche clinique(21).
- La survenue de la tuberculose chez un sujet infecté par le VIH-1 était associée à une accentuation de l'immunodépression dans la cohorte Aquitaine en France (22).
- Les chiffres absolus des lymphocytes CD4 et le rapport CD4/CD8 ou le pourcentage des lymphocytes CD4 pouvaient être une bonne alternative à la seule numération des CD4

absolue. Pour initier le traitement antirétroviral, d'autres facteurs pronostiques tels que l'âge avancé, les lymphocytes CD8  $< 400/\text{mm}^3$  et les événements morbides classant SIDA pouvaient également être pris en compte (23).

- L'information pronostique de la charge virale (ARN plasmatique VIH-1) était modérée en comparaison avec d'autres marqueurs tels que les lymphocytes CD4. Cependant, l'évolution de la charge virale VIH-1 avait son importance dans la pratique clinique en raison de l'appréciation de la réponse rapide au traitement, son influence sur les lymphocytes CD4 et son effet restait indépendant. Cependant, la mesure régulière des CD4 permettait de suivre le niveau d'immunodépression et donner le pronostic de survenue des infections opportunistes (24).

#### **3.1.1.1.4 La cohorte ANRS CO19 «COVERTE»**

Il s'agit d'une cohorte de jeunes adultes infectés par le VIH par voie verticale ou pendant l'enfance.

Les critères d'inclusion étaient : tout patient suivi dans un service de pédiatrie ou de médecine d'adultes, âgé de 18 à 25 ans au moment de l'inclusion; diagnostic de VIH-1 et/ou VIH-2 documenté avant l'âge de 13 ans; affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale; consentement éclairé et signé.

Le début des inclusions était prévu pour le premier trimestre 2010 pour 400 sujets attendus pour trois ans.

#### **Situation :**

Mise en place

#### **3.1.1.2 En Italie**

##### **La cohorte ICONA**

Cette cohorte multicentrique, longitudinale a été mise en place pour étudier l'histoire naturelle de l'infection à VIH en Italie. Cette cohorte était constituée de sujets infectés par le VIH et naïfs de tout traitement antirétroviral. Le recrutement des patients était effectué dans 67 services de maladies infectieuses des hôpitaux dans toute l'Italie. L'objectif était de mettre en place une cohorte observationnelle de patients infectés par le VIH afin de vérifier l'impact de différentes approches thérapeutiques sur la progression de la maladie, compte tenu du nombre croissant d'options thérapeutiques disponibles.

Les participants étaient des personnes vivant avec le VIH / SIDA et volontaires. Ils étaient âgés de 18 ans ou plus, étaient à différents stades de la maladie VIH.

Les inclusions ont commencé en mai 1997.

- Le nombre de personnes incluses dans cette cohorte était de 1505 patients (25)

#### **Les principaux résultats :**

- Les différences importantes, tant chez les hommes et les femmes, des modes de vie sexuelle en fonction de l'utilisation de drogues injectables par voie veineuse. Cette observation a montré la nécessité d'adapter les messages de prévention du VIH en fonction des antécédents de consommation de drogues injectables par voie veineuse (26)
- l'utilisation des antirétroviraux a semblé être le facteur le plus déterminant de la baisse de la charge virale, indépendamment du mode de transmission. De plus, l'utilisation de

drogues par voie veineuse ait montré une amélioration moins significative du taux de lymphocytes CD4 (27)

- Le bas niveau des lymphocytes CD4 était un facteur prédictif indépendant de la survenue de tumeurs malignes chez les sujets vivant avec le VIH-1 dans cette cohorte italienne (27)

### **3.1.1.3 Aux Pays Bas**

#### **La cohorte ATHENA**

Lorsque le traitement antirétroviral hautement actif a été introduit en 1996 aux Pays Bas, il a été décidé de surveiller de près l'effet du traitement des patients infectés par le VIH. Le suivi des adultes traités par les antirétroviraux a débuté en 1998 dans le cadre de la collaboration ATHENA entre les hôpitaux néerlandais spécialisés dans le traitement du sida (De Wolf F HIV Monitoring Foundation; 2001).

Le nombre de patients inclus dans cette cohorte était de 2877 sujets infectés par le HIV-1 (28).

La cohorte ATHENA était une cohorte observationnelle longitudinale englobant tous les patients infectés par le VIH-1, suivis dans les 22 centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH aux Pays-Bas. Dans cette cohorte, les adultes diagnostiqués positifs pour le VIH ont été inclus depuis 1998. Tous les patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral pendant au moins 24 semaines avant d'initier ce traitement.

Ses objectifs étaient de surveiller le profil et l'évolution des personnes vivant avec le VIH aux Pays-Bas.

#### **Les principaux résultats :**

- la mise en évidence d'une augmentation de la médiane de la charge virale plasmatique au cours du temps calendaire suivie d'une baisse de la médiane des lymphocytes CD4. Ces résultats avaient soulevé la question de l'agressivité du VIH-1 au cours du temps (29).
- La transmission du VIH-1 dans le milieu des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes aux Pays-Bas se faisait le plus fréquemment à un moment proche de la primo-infection. La transmission de souches résistantes par les patients traités par les antirétroviraux

était limitée, mais des souches avec des mutations liées à la résistance avaient engendré des sous-épidémies (28).

#### **3.1.1.4 En Suisse**

##### **La cohorte Suisse**

La cohorte suisse de personnes vivant avec le VIH (SHCS) était un projet de recherche multicentrique. Elle est actuellement en cours et porte sur les adultes infectés par le VIH âgés de 16 ans ou plus.

Elle a été mise en place en 1988.

Un total de 16 000 personnes vivant avec le VIH était inclus dans cette cohorte. A la fin 2009, le nombre total cumulé de déclaration de tests VIH-positifs en Suisse était de 31 525, dont 19 590 hommes, 9 253 femmes et 2 682 dont le sexe n'était pas précisé (Rapport National Suisse UNGASS 2010).

L'objectif de cette cohorte était :

- de constituer une base pour maintenir une cohorte représentative de la population VIH vivant Suisse.
- D'effectuer un suivi systématique de collecte de données normalisées des résultats cliniques et de laboratoire, intégrées à la gestion des patients pour le bénéfice mutuel des patients et du projet de recherche.
- De maintenir l'infrastructure qui facilite l'acquisition des échantillons et l'exécution des projets de recherche en fournissant des données stockées et les échantillons de sang
- De maintenir et d'améliorer la qualité des soins des patients infectés par le VIH en Suisse.

##### **Principaux résultats**

- La survenue du lymphome de Hodgkin ne semblait pas être augmentée par l'infection par le VIH et aucune preuve n'a été mise en évidence en faveur d'une augmentation de risque de survenue chez les sujets plus immunodéprimés (30).
- Une baisse rapide de lymphocytes CD4 chez les progressseurs était susceptible de contribuer à des déficiences fonctionnelles progressives de la réponse immunitaire de l'infection par le VIH-1 à un stade avancé. L'absence d'un effet du traitement antirétroviral sur la densité des lymphocytes CD4 implique une réponse immunitaire dysfonctionnelle persistante par l'infection par le VIH-1 non contrôlée (31).

- Le suivi gynécologique chez les femmes infectées par le VIH-1 dans cette cohorte n'était pas satisfaisant, même si toutes ces femmes ont été suivies par un spécialiste des maladies infectieuses. Les suggestions ont été faites dans le sens d'une sensibilisation à différents niveaux pour améliorer la fréquence de ces femmes aux consultations gynécologiques, à travers des conseils téléphoniques ou de motivations, des brochures éducatives, et le rappel des rendez-vous (32).

Au Royaume-Uni

### **La cohorte britannique de la collaboration sur le VIH (UK CHIC)**

UK CHIC est une collaboration de cohortes des personnes vivant avec le VIH au Royaume-Uni. Son objectif était d'examiner les résultats cliniques, immuno-virologiques du traitement antirétroviral et l'évolution de l'épidémie du VIH-1 au Royaume-Uni.

Cette cohorte avait aussi pour but l'étude et l'analyser les données pour contrôler l'utilisation et la réponse du traitement antirétroviral chez les personnes vivant avec le VIH au Royaume-Uni. Parmi les autres thèmes de recherche, figuraient : le VIH et la grossesse, la co-infection VIH-hépatite, le VIH et le vieillissement.

Les critères d'inclusion dans cette cohorte étaient les personnes infectées par le VIH, âgées de plus de 16 ans et qui avaient été reçues depuis 1996 dans une des structures sanitaires impliquées dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Royaume-Uni (33).

Le nombre de sujets inclus dans cette cohorte était de 29 056 patients (34).

La base de données recueillait systématiquement des informations cliniques sur les personnes incluses dans un des centres collaborateurs. Actuellement, la base de données contient des dossiers de patients qui ont bénéficié des soins dans des structures sanitaires impliquées dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH sur tout le territoire du Royaume-Uni.

### **Principaux résultats**

Les résultats de l'étude ont montré que cette cohorte pouvait permettre :

- de décrire la survenue au cours du temps des événements cliniques classant SIDA, la réponse thérapeutique antirétrovirale hautement active et d'identifier les facteurs associés aux réponses virologiques et immunologiques à cette thérapie (33).
- de décrire la tendance à la baisse du taux de décès et de survenue des événements graves liés au VIH avec un chiffre de lymphocytes CD4 plus élevé. Ces résultats étaient en faveur d'un maintien des lymphocytes CD4 à plus de 350/mm<sup>3</sup> chez tous les patients infectés par le VIH-1 (35).
- de montrer que le risque de survenue des événements graves était élevé quand les patients avaient moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> et que le seuil souhaité pour initier le traitement antirétroviral était de 350 CD4/mm<sup>3</sup> (36).
- de confirmer l'intérêt des antirétroviraux quand les patients infectés par le VIH-1 avaient moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup> et l'intérêt d'une appréciation clinique recommandée pour les patients ayant plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup> (37).

Une publication scientifique a été faite dans un contexte où les critères d'accès aux antirétroviraux chez les sujets vivant avec le VIH étaient à un stade d'immunodépression peu avancé dans les pays à fortes ressources. Les patients dans les pays à faibles ressources, étaient reçus dans les services de soins à un stade d'immunodépression très avancé. Ce travail a montré un succès virologique dans le temps, même chez les patients plus immunodéprimés à l'initiation des antirétroviraux. Ce qui a laissé suggérer une application des mêmes critères d'initiation à tous les patients du monde entier, qu'ils soient dans les pays riches ou non (38).

### **3.1.1.5 Au Danemark**

#### **La cohorte danoise**

Cette cohorte était constituée de personnes infectées par le VIH au Danemark (39).

Les inclusions des patients dans cette cohorte ont commencé après le 31 Décembre 1994.

Elle était constituée de 4720 personnes, dont 3543 hommes (75%). Le nombre d'homosexuels masculins était de 2129 (45%) et le nombre de patients ayant déclaré les rapports hétérosexuels était de 1778 (38%). La majorité des patients étaient traités dans les deux centres principaux du VIH situé à Copenhague (Rigshospitalet et Hvidovre Hospital).

La population d'étude était constituée de patients atteints du VIH, identifiés à partir des registres hospitaliers et des rapports électroniques de laboratoires de mesure des lymphocytes CD4 et de la charge virale ARN-VIH plasmatique. Les patients étaient âgés de 16 ans ou plus au moment du diagnostic du VIH et recrutés dans l'un des huit centres danois de suivi des personnes vivant avec le VIH.

#### **Principaux résultats**

- Les principales faiblesses de cette cohorte danoise étaient le nombre relativement réduit de patients de la cohorte et le manque d'informations sur les patients diagnostiqués VIH positifs et décédés avant le 1<sup>er</sup> janvier 1995. Cet article a rappelé que les études de cohorte étaient les mieux indiquées pour des réponses précises aux questions spécifiques (39).

### **3.1.2 En Amérique**

#### **3.1.2.1 Aux Etats-Unis d'Amérique**

##### **3.1.2.1.1 La cohorte multicentrique des homosexuels masculins infectés par le VIH aux USA (MACS)**

La cohorte multicentrique des homosexuels et bisexuels masculins infectés par le VIH aux USA (MACS) est une cohorte prospective qui recrutait les patients à Baltimore, Chicago, Pittsburgh et Los Angeles aux Etats-Unis d'Amérique.

Le recrutement des patients a débuté entre avril 1984-avril 1985.

Un total de 4953 hommes entre 1984-1985, 668 inclus de 1987-1991, et 1351 inclus entre 2001-2003.

Le principal objectif de cette cohorte était de rassembler des données fiables pour répondre à un certain nombre de questions sur l'histoire naturelle du VIH-1 dans une population représentative.

#### **Principaux résultats**

- L'activation immunitaire chez les sujets homosexuels masculins infectés par le VIH, était un facteur associé à la progression de la maladie (40).
- Le tropisme CXCR4 VIH-1 était un facteur de la progression de la maladie dans la population homosexuelle masculine infectée par le VIH-1 de type B (41).
- Un travail fait sur le rôle prédictif de la charge virale plasmatique VIH-1 a montré que seule, la charge virale VIH-1 n'était pas suffisante pour prédire la baisse des lymphocytes CD4 chez ces patients vivant avec ce virus (42).
- Une étude a été menée dans un contexte où il était question de trouver des marqueurs pronostiques pour la surveillance des personnes infectées par le VIH-1 dans les pays à faibles ressources. Les résultats de cette étude ont montré que l'utilisation du nombre total de lymphocytes et de l'hémoglobine comme marqueurs biologiques pour suivre l'évolution de l'infection par le VIH n'était pas suffisante et qu'il y avait un risque élevé de progression de l'infection à VIH au stade SIDA si l'on se limitait à ces deux marqueurs (43).
- Les personnes co-infectées par le VIH-1 et le virus de l'hépatite B, en particulier ceux ayant les lymphocytes CD4 bas, avaient un risque élevé de décès, mettant ainsi un accent sur l'intérêt de l'identification et la gestion globale de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH-1(44).

- L'étude des facteurs de risque des lymphomes non hodgkinien chez les sujets adultes infectés par le VIH-1 a permis d'évoquer la possibilité d'un dysfonctionnement du système immunitaire résultant de l'infection par le VIH (45).

#### **3.1.2.1.2 La cohorte multicentrique des femmes pour l'étude du SIDA aux USA (WIHS)**

La cohorte multicentrique des femmes infectées par le VIH aux Etats-Unis (WIHS) a été créée en août 1993 pour recueillir les informations sur l'impact de l'infection par le VIH sur les femmes. Les participantes de la cohorte WIHS étaient également invitées à participer à diverses sous-études, concernant les maladies cardiovasculaires, métaboliques, le fonctionnement physique, et les études neurocognitives. La cohorte WIHS était constituée de femmes infectées par le VIH âgées au moins de 13 ans (46).

Le recrutement des femmes vivant avec le VIH s'est fait dans six centres de santé : Bronx/Manhattan à New York, Brooklyn à New York, Illinois à Chicago, sud Californie/Hawaï, Los Angeles, Bay Area à San Francisco et au DC de Washington.

Les inclusions dans cette cohorte se sont déroulées entre 1994 et 1995 (47).

Le nombre de femmes incluses dans cette cohorte prévalente était de 2056 femmes vivant avec le VIH (47)

#### **Principaux résultats**

- Les facteurs de risque d'avoir l'indice de masse corporelle (IMC) élevé étaient semblables chez les femmes infectées HIV et les femmes non infectées par le VIH (48).
- La prévention de la perte de vue précoce des femmes infectées par le VIH a entraîné une meilleure rétention dans le suivi des soins. Cependant, les pertes de vue tardives du suivi de ces femmes vivant avec le VIH pouvaient nécessiter des stratégies de rétention (49). Cette étude a montré qu'un quart des femmes atteintes du virus de l'hépatite C (HVC) dans cette cohorte n'étaient pas au courant de leur infection. Parmi les femmes chez qui le statut de HVC était connu, 1 / 4 avaient fait une biopsie du foie et avaient reçu un traitement pour l'HVC. Ce travail a mis en évidence la nécessité de l'éducation des patients au sujet des tests de l'HVC et les options de traitement anti-HVC et aussi la nécessité des directives spécifiques pour accroître la sensibilisation sur l'hépatite virale C (50).
- L'incidence cumulative de lésions intra-épithéliales du col de l'utérus était similaire chez les femmes vivant avec le VIH-1 et les femmes non infectées. Elle a préconisé

l'utilisation d'une même technique de dépistage du cancer du col utérin pour les deux groupes de femmes (51).

- L'impact de l'infection par le VIH-1 et l'immunodéficience liée au VIH-1 sur le papilloma-virus humain de type 6 ou 11 et sur les verrues génitales était dans le sens d'une aggravation des lésions (52).

- L'infection par le VIH était associée aux lésions diverses et à un plus grand nombre d'anomalies de la peau avec des diagnostics dermatologiques spécifiques. Ces lésions cutanées étaient également plus fréquentes chez les femmes à un stade d'immunodépression avancé (53).

### **3.1.2.2 Au Canada**

#### **La cohorte des usagers de drogue par voie intraveineuse de Vancouver au Canada**

Il s'agit d'une cohorte prospective du quartier du Downtown Eastside de Vancouver au Canada.

Les inclusions ont eu lieu entre le 1er mai 1996 et le 30 Juin 2007 (54).

Le nombre de sujets inclus dans cette cohorte était de 622 usagers de drogues par voie intraveineuse infectés par le VIH dont 372 hommes (60%).

#### **Principaux résultats**

- Un article était une contribution à ceux qui avaient déjà montré que la charge virale ARN plasmatique du VIH-1 élevée dans les couples séro-différents était corrélée avec le taux d'incidence du VIH-1 dans ces populations. Cette charge virale élevée était associée à l'incidence du VIH dans la population générale indépendamment des comportements sexuels à risque et du partage de seringues chez les usagers de la drogue par voie intraveineuse (54).

### **3.1.3 En Océanie**

#### **3.1.3.1 En Australie**

##### **La cohorte observationnelle Australienne (AHOD)**

Il s'agit d'une cohorte qui recueille les informations sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques à partir de 27 (55) structures sanitaires chargées de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en Australie. La collecte prospective de données de la cohorte a débuté en 1999, avec données rétrospectives fournies lorsqu'elles sont disponibles.

En année 2006, un total de 2493 patients atteints du VIH était inclus dans cette cohorte dont 1865 patients ayant initié un traitement antirétroviral.

#### **3.1.3.2 En Nouvelle-Zélande**

##### **La cohorte Nouvelle-zélandaise**

Cette cohorte était constituée de 593 personnes (dont 480 hommes et 113 femmes) qui avaient été considérées comme des patients en file active.

Le facteur de risque de transmission le plus courant chez les adultes était les rapports sexuels entre partenaires de sexe masculin (56%), suivi de rapports hétérosexuels (28%), et de la transmission par les drogues injectables par voie veineuse (3%).

L'évolution démographique, avec une proportion plus élevée de personnes originaires de l'Afrique, un nombre croissant de femmes, et une augmentation de la proportion des facteurs de risque hétérosexuels de transmission du VIH, étaient des défis spécifiques.

### **3.1.4 En Asie**

#### **3.1.4.1 La cohorte indienne**

Cette cohorte a été mise en place à l'hôpital Mumbai en Inde.

Cette cohorte est la première de grande taille en Inde. Elle avait pour objectif principal, d'évaluer un suivi longitudinal des personnes infectées par le VIH (56) et de déterminer la progression de la maladie. Elle avait inclus un total de 1009 patients dont 488 personnes asymptomatiques vivant avec le VIH, 259 sujets symptomatiques et 262 sujets au stade SIDA ont été recrutés.

### **3.1.4.2 La cohorte observationnelle des usagers de drogue par voie veineuse de sidney**

La cohorte des usagers de drogue par voie veineuse est une cohorte qui a inclus tous les patients volontaires infectés par le VIH qui ont bénéficié des tests pour la sérologie VIH de Février 1992 à Octobre 1995.

- Les Travaux publiés portaient sur les patients traités.

### **3.1.5 En Afrique**

Malgré le fait que le monde en développement soit l'épicentre de la pandémie de VIH / SIDA, la plupart des initiatives de recherche et de directives de traitement ont été développées en utilisant des populations de patients vivants dans des pays à revenus élevés. A titre d'exemple, alors que la plupart des protocoles cliniques ont été élaborés au sein des populations infectées par le VIH-1 sous-type B, la souche prédominante dans le monde développé, en Afrique sub-saharienne, en général, et en Afrique orientale, en particulier, est une variété de VIH- 1 sous-types non B. Ce fait peut avoir des implications profondes pour les aspects essentiels du traitement antirétroviral, y compris le moment de l'initiation de la thérapie antirétrovirale et le développement de la résistance aux traitements de la première ligne. En outre, en raison de la pauvreté, la malnutrition et l'existence de diverses maladies infectieuses qui ne sont pas couramment rencontrées dans les régions les plus riches du monde, telles que le paludisme, la tuberculose, et les agents pathogènes d'origine hydrique, le traitement et les soins des patients infectés par le VIH en Afrique sub-saharienne est particulièrement complexe par rapport aux régions les plus prospères de la planète.

Bien qu'il soit important de mettre en place des protocoles cliniques et des directives de traitement qui ont émergé de ces initiatives de recherche, il semble difficile de les transférer avec succès à la grande majorité des patients atteints du VIH / SIDA qui vivent dans les pays à faibles revenus et des études spécifiques sont nécessaires au Sud.

### **3.1.5.1 En Ouganda**

#### **La cohorte de la Communauté de Rakai**

La cohorte de la communauté de Rakai a été mise en place en 1994 (57). Les patients inclus dans cette cohorte étaient âgés de 15 à 49 ans et résidaient dans les 50 communautés du district de Rakai (avec une population de 16.000 personnes, dont 12% étaient infectés par le VIH). Les renseignements démographiques, comportementaux et des échantillons de sang veineux ont été disponibles à toutes les visites programmées.

Parmi les 1866 sujets inclus dans la cohorte, 1202 ont été infectés par le VIH et 664 étaient des sujets non infectés, qui constituaient une population de contrôle.

- Une étude menée dans cette cohorte a montré qu'une intervention de lutte intensive contre les MST et la transmission du VIH était possible dans le district communautaire de Rakai (58).
- Une autre étude a montré que la mortalité liée au VIH au début de la maladie en Ouganda paraissait équivalente à celle constatée dans les pays développés, mais un faible taux de survie a été mis en évidence à un stade avancé de l'infection par le VIH-1(59).

### **3.1.5.2 En Ethiopie**

#### **La cohorte éthiopienne**

Cette cohorte a été mise en Ethiopie à l'Hôpital Arba Minch (AMH), situé à 500 km au sud d'Addis-Abeba (60). L'hôpital dispose de 158 lits et dessert une population de près de 1,5 millions.

Un total 207 patients infectés par le VIH ont été suivis dans cette cohorte prévalente.

- Un travail effectué dans cette cohorte a montré un taux de mortalité et une incidence de la tuberculose plus élevés en Afrique sub-saharienne, comparativement aux précédentes publications de cette région (60).

### **3.1.5.3 En Tanzanie**

#### **La cohorte de Dar es Salam**

Cette cohorte était constituée de 1887 employés d'hôtel naïfs de tout traitement antirétroviral. Elle a été mise en place en 1990 (61).

Entre 1990 et 1998 à Dar es-Salaam par le dépistage systématique et régulier du personnel hôtelier de cette ville, les résultats suivants ont été obtenus : 196 (10,4%) étaient VIH-1 séro-

prévalents; 133 (7,9%) étaient VIH-1 séro-incidents soit 329 personnes vivant avec le VIH et 1558 (82,6%) sont restés séronégatifs VIH.

#### **3.1.5.4 Au Rwanda**

##### **La cohorte de Kigali**

Cette cohorte avait inclus 215 femmes vivant avec le VIH et 216 femmes VIH séronégatives. Les femmes enceintes ont été incluses dans cette cohorte. Ces inclusions ont eu lieu au cours de la consultation prénatale entre le mois de novembre 1988 et Juin 1989. Les analyses de comparaison ont été faites entre les deux groupes de femmes.

Dans cette cohorte, la tuberculose a été retrouvée comme cause majeure de morbidité et de mortalité chez ces femmes vivant avec le VIH. Un diagnostic précoce et un traitement approprié ou la prévention de la tuberculose étaient préconisés pour améliorer la qualité de vie des patients infectés par le VIH en Afrique (62).

#### **3.1.5.5 Au Zimbabwe**

##### **La cohorte de Harare**

Cette cohorte a inclus des travailleurs de 40 usines de Harare au Zimbabwe. Les inclusions des sujets volontaires se sont déroulées entre le mois de mars 1993 et mars 1995.

Au total, 2833 sujets ont été inclus dans cette cohorte dont 552 sujets vivant avec le VIH.

- Une étude de cette cohorte a montré l'incidence élevée du VIH à Harare (63).
- Une autre étude menée en 1999 a montré que la croissance précoce du VIH en culture était associée à une augmentation des niveaux plasmatiques d'ARN du VIH, une diminution des niveaux des lymphocytes CD4 (64).
- La méthode de dosage immuno-enzymatique de capture du VIH-1 sous-type C peut être utilisée dans un contexte africain pour faciliter l'estimation de l'incidence du VIH-1 à partir des enquêtes transversales (65).

## **3.2 Les collaborations de cohortes prévalentes**

### **3.2.1 Historique**

La première rencontre pour discuter de la collaboration IDEA, qui a réuni des chercheurs internationaux sur le VIH pour discuter de la nécessité et du potentiel d'une collaboration internationale a eu lieu les 28 et 29 septembre 2004 à Bethesda, dans le Maryland. Cette rencontre a fait apparaître un consensus sur la réalité d'un besoin, d'une possibilité et d'un intérêt de combiner les données provenant de différents cadres et cohortes afin de traiter les problèmes liés au VIH/SIDA qui ne peuvent pas être résolus par des cohortes avec des effectifs limités (66).

### **3.2.2 La région Nord Américaine (NA-Accord), région 1 IeDEA**

La collaboration de cohortes nord américaines de la recherche sur le SIDA (NA-ACCORD) faisait partie des bases de données épidémiologiques internationales pour évaluer le SIDA (IeDEA). Cette collaboration de cohortes a été conçue pour être largement représentative des données concernant les soins de prise en charge des personnes vivant avec le VIH aux États-Unis d'Amérique et au Canada.

La collaboration IeDEA a effectivement débuté en mars 2006 (67). En 2009, les patients étaient inclus dans cette cohorte sur 60 sites où intervenaient 22 équipes de recherche.

La collaboration régionale NA-ACCORD regroupe des cohortes multi-site qui comporte plus de 90 000 patients de plus de 50 sites à travers les États-Unis et le Canada (68).

Les objectifs de NA-ACCORD étaient de:

- 1) Etablir une collaboration de l'Amérique du Nord et du Canada sur l'infection par le VIH / SIDA à travers les cohortes et un centre de données afin de compiler les données pour les études dans le but de lutter contre ce fléau et étudier les questions de recherche auxquelles on ne peut répondre avec des effectifs limités.

- 2) Répondre à des objectifs scientifiques qui mettent l'accent sur l'échec de la thérapie antirétrovirale hautement active, avec un accent particulier sur la résistance virale et ses conséquences et en assurer sa gestion.

- 3) Répondre à d'autres objectifs scientifiques liés à des événements qui ne peuvent être ainsi étudiés dans les plus petites cohortes (par exemple, ceux qui nécessitent des échantillons de grande taille, tels que des événements rares à partir de nouvelles molécules antirétrovirales, ou ceux qui nécessitent un suivi à long terme, comme une tumeur maligne), et les questions

émergentes en soins cliniques du VIH telles que la responsabilité du traitement antirétroviral dans l'impact du VIH sur le vieillissement.

4) Elaborer et appliquer des statistiques épidémiologiques, élaborer de nouvelles méthodologies qui peuvent être applicables à ces initiatives de recherche scientifique.

5) Collaborer avec d'autres cohortes régionales dans les réseaux IeDEA et pouvoir comparer les résultats et répondre aux questions importantes de recherche.

### **Les principaux résultats**

- Les cohortes fermées et les essais cliniques, tout en étant en mesure de répondre à des questions d'intérêt, ont des avantages et des inconvénients spécifiques. D'autres recherches et des preuves sont le plus souvent nécessaires pour voir si les résultats observés dans les études de cohortes pouvaient être applicables dans la population générale (69).

- Dans le contexte où le moment optimal pour l'initiation du traitement antirétroviral pour les patients asymptomatiques infectés par le VIH-1 était incertain, l'initiation précoce du traitement antirétroviral avant le passage des chiffres des lymphocytes CD4 en dessous de  $500/\text{mm}^3$  améliorait significativement la survie, en comparaison avec un traitement différé, en attendant le passage des chiffres des CD4 en dessous de  $500/\text{mm}^3$  (70).

### **3.2.3 La cohorte observationnelle de collaboration des sites cliniques dans la région Asie et Pacifique (TAHOD)**

La cohorte TAHOD est une collaboration impliquant 17 sites cliniques participants dans la région d'Asie Pacifique. Chaque site avait recruté environ 200 patients, non traités et traités par la thérapie antirétrovirale (71). Les patients inclus dans cette cohorte étaient naïfs de tout traitement antirétroviral, et ceux qui ont initié un traitement antirétroviral depuis 1996 selon les directives de l'OMS pour la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH. Jusqu'en 2005, un total de 2979 patients était inclus dans cette cohorte dont 2345 ayant initié un traitement antirétroviral (72).

- Les lymphocytes CD4 initiaux chez les patients infectés par le VIH-1 en Asie et la région du Pacifique étaient fortement prédictifs de la progression de la maladie à court terme. Des modèles pronostiques basés sur les données cliniques disponibles et le niveau d'hémoglobine pourraient être utiles dans l'estimation du risque de progression de la maladie à court terme dans les services de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (73).
- Le spectre du cancer dans la région de l'Asie ne semblait pas différent de celui observé dans les populations non-asiatiques infectées par le VIH. Une découverte intéressante a été le cas de tumeur du muscle lisse, le plus souvent observées chez les enfants et les jeunes adultes atteints du SIDA, mais globalement assez rare (74).

### **3.2.4 La région d'Asie et d'Australie (APHOD), la région 5 IeDEA**

La cohorte de l'Asie-Pacifique et d'Australie de sujets vivant avec le VIH a permis la mise en place de recueil des données observationnelles de 39 sites dans le Sud, le Sud-Est et l'Est de l'Asie et l'Australie.

Cette collaboration a été mise en place en 2007. Ont été inclus dans la collaboration tous les patients suivis depuis l'utilisation de la trithérapie hautement active en 1996 avec au moins une visite de suivi.

Près de 4900 personnes ont été incluses en Asie et 2300 en Australie. Cette cohorte observationnelle comprenait 3600 enfants dans 15 sites de six pays de cette région.

Dans cette cohorte observationnelle sont recueillies des données démographiques, les informations relatives au traitement, les événements morbides, les résultats de bilans

biologiques et les données de toxicité. Une force particulière est le recueil et le codage des données de toxicité et des résultats selon des méthodes identiques en Asie et en Australie, permettant une comparaison directe des populations d'Asie et du Caucase. Les deux zones géographiques utilisent une méthode de transfert électronique de collecte de données avec un excellent rapport coût-efficacité tout en répondant à des niveaux rigoureux de l'exactitude des données.

### **Le principal résultat**

- Un travail de cette collaboration qui avait pour objectif principal l'étude des facteurs prédictifs des événements SIDA et la mortalité non liée au SIDA dans un contexte de pays développés comparés aux pays à faibles ressources, a montré que dans cette région, le déficit immunitaire était associé à un risque élevé de décès et des événements classant SIDA. Il a également mis en évidence que l'âge avancé était associé à la mortalité non liée aux événements stade SIDA à l'ère de la thérapie antirétrovirale hautement active. La difficulté à identifier les causes de décès dans les pays à faibles ressources limitées a été également rapportée dans cette étude (75).

### **3.2.5 La région des Iles Caraïbes, de l'Amérique centrale et du sud (CCASAnet), région 2 IeDEA**

Cette collaboration de l'Amérique centrale, du Sud et des Caraïbes du réseau pour l'épidémiologie du VIH, réunit l'Argentine, le Brésil, le Chili, Haïti, le Honduras et le Pérou. Cette collaboration a été mise en place depuis 2005.

Au total, 11 960 adultes vivant avec le VIH participaient à cette collaboration (76).

L'objectif de la cohorte était de conduire et de faciliter la recherche en utilisant une base de données commune, qui permet de répondre aux questions qui ne peuvent pas être traitées par une seule source d'information, de développer et d'évaluer de nouvelles méthodes biostatistiques applicables à l'épidémiologie du VIH. La cohorte CCASAnet a opté pour le suivi de la prise en charge des patients infectés par le VIH et traités par les antirétroviraux.

### **Le principal résultat**

- Ce travail avait pour objectif d'étudier la diversité de ses données à recueillir à l'échelle régionale. Une analyse minutieuse des données a été recommandée, car les données avaient été collectées dans différentes langues, avec différentes normes de mesures, et dans différentes conditions. Contrairement à une cohorte prospective conçue pour recueillir des

données communes avec des procédures de contrôle de qualité. Il a été mis en évidence que cette collaboration était une expérience nouvelle qui nécessitait de nouvelles approches statistiques et une amélioration de la collecte de données et méthodes d'harmonisation en vue de répondre à bon nombre de ces questions (76).

### **3.2.6 Les collaborations de cohortes prévalentes en Afrique sub-saharienne**

#### **3.2.6.1 La région de l'Afrique de l'Est, région 10 IeDEA**

Dans les pays d'Afrique orientale tels que le Kenya, la Tanzanie et l'Ouganda, près de sept millions d'hommes, femmes et enfants sont infectés par le VIH. Seuls les adultes de ces trois pays participent à cette collaboration qui a été mise en place depuis l'année 2005.

La région 10 IeDEA a inclus 40 000 adultes dans cette collaboration.

Cette cohorte avait pour objectif de non seulement fusionner les données des différents centres, mais également d'aborder les problèmes de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et d'identifier et répondre aux questions importantes.

#### **3.2.6.2 En Afrique du Sud (OASIS), région 11 IeDEA**

La collaboration OASIS comprend 17 cliniques et cohortes cliniques dans 6 pays de la région à savoir, l'Afrique du Sud, le Botswana, le Malawi, le Mozambique, la Zambie et le Zimbabwe, impliquant des adultes et des enfants vivant avec le VIH-1.

Cette collaboration a débuté en 2005.

Cette collaboration porte sur 32 012 adultes et 3058 enfants vivant avec le VIH-1

En Afrique du Sud, près de 2 millions d'hommes, de femmes et d'enfants sont encore dans le besoin urgent de traitement antirétroviral. Dans cette région, près de 200.000 personnes bénéficient d'un traitement antirétroviral selon l'Organisation mondiale de la Santé. Les réponses à un certain nombre de questions sont urgentes pour la recherche clinique et opérationnelle en ce qui concerne la mise en œuvre plus efficace et le suivi de la délivrance du traitement antirétroviral à grande échelle.

### **Le principal résultat**

- Une revue de la littérature a montré que les modèles mathématiques pour étudier la transmission de la tuberculose, l'approche de la thérapie à base communautaire et les systèmes de détection rapide peuvent être bénéfiques dans les pays à faibles ressources, tandis que les services hospitaliers demeuraient des sites de référence de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (77).

### **3.2.6.3 La région d'Afrique Centrale, région 9 IeDEA**

Cette cohorte a été mise en place pour le recueil de données observationnelles de six pays qui sont : le Burundi, le Cameroun, le Centre Afrique, le Congo Brazzaville, la République Démocratique du Congo et le Rwanda. La collaboration s'est proposé d'établir une base de données internationale épidémiologique pour évaluer le sida (IeDEA) avec un Centre régional pour harmoniser la collecte des données du VIH dans la région.

Cette collaboration a débuté depuis 2005.

Au total, 36 500 adultes vivant avec le VIH ont été inclus dans cette cohorte (76).

Dans cette cohorte régionale étaient inclus les patients actuellement sous ARV et ceux qui étaient infectés par le VIH qui n'étaient pas encore éligibles aux traitements antirétroviraux hautement actifs. L'harmonisation des données dans cette région avait pour objectif initial de mettre en place, un programme de recherche comprenant:

- (1) L'identification de nouveaux modèles des soins du VIH et de systèmes de surveillance de son efficacité adaptés à la région;
- (2) L'identification de nouveaux modèles des populations sentinelles de surveillance de la résistance aux ARV;
- (3) La détermination du rôle du taux élevé de diversité génétique du VIH dans la résistance aux antirétroviraux.

### **3.2.6.4 La région d'Afrique de l'ouest, région 8 (IeDEA West Africa)**

Cette collaboration de cohortes était unique en Afrique de l'Ouest avec une mission fondée sur une hypothèse de recherche épidémiologique sur le pronostic et la survie des personnes infectées par le VIH de type 1 et 2. Il s'agissait d'une collaboration sur les données d'enfants et d'adultes infectés par le VIH suivis dans différents centres de prise en charge de huit pays ouest africains. Il s'agissait du Bénin, du Burkina Faso, de la Côte d'Ivoire, de la Gambie, du Ghana, du Mali, du Nigeria et du Sénégal.

Cette collaboration a été mise en place en 2006.

Au total 33245 adultes infectés par le VIH ont été inclus dans cette collaboration (76).

Cette collaboration regroupe aussi bien les adultes, les femmes enceintes que les enfants. La recherche devait se concentrer sur les questions scientifiques qui requièrent une grande taille

d'échantillon de patients auxquelles les cohortes contribuant ne pourront pas répondre individuellement.

### **3.3 Les cohortes incidentes de personnes vivant avec le VIH**

Les cohortes incidentes de suivi des personnes infectées par le VIH sont caractérisées par la connaissance ou la possibilité d'estimation de la date d'infection ou de la date de séroconversion. La date de séroconversion (date d'apparition des anticorps anti-VIH) peut être estimée pour chaque patient soit à partir de la date médiane entre les dates de dernière sérologie négative et de première sérologie positive, soit par modélisation plus complexe, soit sur la base de preuves biologiques de séroconversion (Western Blot incomplet et charge virale détectable par exemple).

#### **3.3.1 Les cohortes de séroconvertisseurs en Europe**

##### **3.3.1.1 En France**

###### **3.3.1.1.1 La cohorte ANRS CO-02 SEROCO**

Dans cette cohorte française, ont été inclus des patients séropositifs pour le VIH-1 (test Elisa confirmé par Western Blot) à date de contamination connue ou dont la séropositivité est datée de moins d'un an (délai entre la date du premier prélèvement positif et celle où le patient entre dans l'enquête) et n'étant pas au stade SIDA à l'inclusion; consultant des médecins des centres participant à l'enquête. Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient donné leur consentement écrit.

Début et durée des inclusions : 1988 (recrutement réalisé entre 1988 et 2001)

L'objectif principal était de comprendre l'histoire de l'infection par le VIH, en histoire naturelle et sous traitement.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs pronostiques et les marqueurs prédictifs de progression de la maladie VIH.

Le nombre de sujets inclus dans cette cohorte était de 458 patients et elle est arrêtée depuis le 31 décembre 2008.

Les principaux résultats de cette cohorte étaient :

- L'ADN intracellulaire s'est révélé être un marqueur supplémentaire du risque de progression, indépendant de la charge virale ARN-VIH et des CD4, et devrait contribuer à mieux guider les indications thérapeutiques (78).
- La mise en évidence de la fréquence et des caractéristiques des patients contrôlant spontanément et durablement leur charge virale (79).

### **3.3.1.1.2 La cohorte ANRS CO 06 PRIMO**

Il s'agissait d'une cohorte prospective ouverte, multicentrique qui a recruté dans 80 centres. Les inclusions ont débuté en Novembre 1996. La durée de l'étude était prévue pour 15 ans (jusqu'au 31/12/2011).

Les principaux critères d'inclusion étaient des sujets en phase de primo-infection VIH symptomatique ou asymptomatique ; date de contamination connue par l'un des critères suivants : Western Blot incomplet, antigénémie p24 positive ou ARN VIH plasmatique détectable accompagné d'un ELISA négatif ou faiblement positif ou d'un Western Blot négatif ou incomplet; ELISA négatif dans les 3 mois précédents; inclusion dans les 3 mois maximum après la date de la contamination.

Les objectifs de cette cohorte étaient de suivre dans le temps les patients infectés par le VIH-1 depuis moins de 3 mois.

Les objectifs physiopathologiques étaient l'exploration de la réponse VIH-spécifique CD4 et CD8 précoce, de la cinétique d'apparition des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection.

Les objectifs cliniques et épidémiologiques étaient de décrire l'histoire actuelle de l'infection VIH en termes de souches circulantes, de prise en charge thérapeutique et de pronostic à long terme et de contribuer à la connaissance de l'épidémiologie des nouvelles contaminations. De 1996 à 2004, 552 patients séroconvertisseurs pour le VIH ont été inclus dans cette cohorte (80).

#### **Les principaux résultats :**

- Un patient diagnostiqué au moment de la primo infection VIH-1, était porteur d'un virus sous-type CFR02\_AG. La charge virale ARN plasmatique VIH-1 était indétectable avec un test commercial, tandis qu'elle était détectable lorsqu'elle était mesurée avec trois autres tests (81).
- Une étude a confirmé une grande diversité du VIH-1 chez les patients infectés en France dans les 10 dernières années, avec une forte proportion de souches non-B et la circulation des souches recombinantes complexes entre les patients d'origine sub-saharienne et les patients français (82).
- Un article qui a retrouvé une absence de preuve d'un changement de virulence du VIH-1 depuis 1996 en France, une étude basée sur le nombre de CD4 et charge virale VIH / niveaux d'ADN lors de la primo-infection. (83).

- Un autre article a montré que le réservoir du VIH-1 intracellulaire a été établi avec les souches X4 chez très peu de patients non-sous-type B-infectés au moment de la primo-infection (84).
- Un article a montré que le niveau d'ADN intracellulaire élevé proche de la date d'infection était fortement associé à la progression de la maladie. La proposition a été faite d'associer la valeur de ce marqueur à celle des lymphocytes CD4 pour la prise de la décision d'initiation du traitement antirétroviral (80).
- Un article a mis en évidence l'augmentation des rapports sexuels non protégés observée chez les individus infectés par le VIH dans les pays industrialisés. Les niveaux de la charge virale de ces personnes soulevaient des inquiétudes quant au potentiel de l'épidémie de VIH ré-émergentes (85).
- Un article a mis en évidence la présence de mutation de résistance sur le gène de la transcriptase inverse chez 8,8% des 204 patients inclus au cours de la primo-infection entre 1996 et 1999 dans la cohorte PRIMO, la prévalence de mutation de résistance était stable dans le temps. La prévalence des mutations du gène de la protéase a augmenté de 0% en 1996 à 8,3% en 1999 (86).

#### **3.3.1.1.3 La Cohorte primo-infection de Lyon**

Cette cohorte a recruté les patients infectés par le VIH suivis dans les hôpitaux universitaires de Lyon en France. Il a été mise en place en 1985 et était une section locale de la base de données hospitalière française sur le VIH. Un total de 307 séroconvertisseurs ont été inclus de 1988 à 1998.

À l'inclusion, la date de la dernière sérologie négative si elle était effectuée et la date du premier test positif aux anticorps du VIH étaient rapportés. La détection des anticorps du VIH était basée sur des tests ELISA, et tous les patients qui avaient un test de dépistage du VIH positif étaient confirmés comme infectés par le VIH par western blot. L'intervalle de séroconversion était la différence, en mois, entre la dernière sérologie VIH négative et la première sérologie VIH positive.

Une étude dans cette cohorte a montré l'absence de biais de sélection quant aux caractéristiques démographiques des patients séroconvertisseurs pour le VIH (87).

### **3.3.1.2 Les cohortes de séroconvertisseurs en Angleterre**

#### **3.3.1.2.1 Le registre britannique des séroconvertisseurs pour le VIH**

Il s'agissait du registre britannique de séroconvertisseurs pour le VIH, une cohorte longitudinale mise en place depuis le mois d'octobre 1994 (88). Au total, 2275 séroconvertisseurs pour le VIH ont été inclus dans 126 structures sanitaires dont 1836 homosexuels masculins (81%). Etaient inclus dans cette cohorte, les patients infectés par le VIH âgés de 16 ans ou plus et qui avaient un test d'anticorps VIH négatif dans les trois années avant le premier test VIH positif (89). En l'absence d'un résultat négatif du test du VIH, les personnes identifiées pendant la phase de primo-infection ont été également incluses dans cette cohorte.

#### **3.3.1.2.2 La cohorte de l'hôpital d'Edinburgh, Royaume-Uni**

La cohorte d'Édimbourg des usagers de drogues par voie intraveineuse a inclus les sujets qui ont été infectés par le VIH entre 1983 et 1984.

#### **3.3.1.2.3 La cohorte Royale britannique d'hémophiles**

Cette cohorte du Royal Free Hospital à Londres, au Royaume-Uni a inclus un total de 111 patients hémophiles séroconvertisseurs pour le VIH (90). Les patients inclus dans cette cohorte ont été infectés par le VIH entre 1979 et 1985, après avoir reçu des produits sanguins non stérilisés dans le cadre du traitement de leur hémophilie. Par conséquent, il a été possible d'estimer rétrospectivement la date de séroconversion pour l'infection VIH pour chaque patient séroconvertisseur.

### **3.3.1.3 Les cohortes de séroconvertisseurs en Italie**

#### **3.3.1.3.1 La cohorte italienne de séroconvertisseurs**

La cohorte italienne multicentrique de séroconvertisseurs pour le VIH de différentes catégories d'exposition (les consommateurs de drogues injectables, les hommes homosexuels et hétérosexuels) a été mise en place en 1987. Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été recrutés dans 18 structures sanitaires italiennes (91, 92).

Les critères d'inclusion dans cette cohorte étaient la disponibilité d'une sérologie négative pour le VIH et fiable les 12 mois précédant le premier test positif. Les patients devaient être naïfs de tout traitement antirétroviral. Les patients ont été revus systématiquement tous les six

mois pour des visites au cours desquelles les informations sociodémographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies (93).

Sur la période de 1985 à 2002, le nombre de séroconvertisseurs inclus dans cette cohorte était de 1251 sujets dont 29% étaient des homosexuels masculins.

**Les principaux résultats :**

- Le risque de progression de la maladie était plus faible chez les sujets qui avaient la protéine anti-Tat-positif que chez les sujets avec la protéine anti-Tat-négatif à l'inclusion. L'évolution a été plus rapide chez les sujets qui avaient un test anti-Tat-négatif que chez les qui avaient transitoirement un test anti-Tat positif, et pas de progression chez les sujets ont gardé un test anti-Tat positif (94).
- Une étude a montré une baisse des lymphocytes CD4 de  $8,4/\text{mm}^3$  par an après ajustement sur les facteurs confondants potentiels, y compris l'intervalle entre les tests VIH-négatifs et VIH-positifs, le délai de la première mesure des lymphocytes CD4, l'âge à la séroconversion, le sexe, le groupe de transmission du VIH, et le centre clinique de suivi (91).
- Une étude en 1994 qui a montré que l'infection par VIH provoquait le SIDA et la mort en grande partie par sa capacité à induire une lymphopénie (92).

**3.3.1.3.2 La cohorte italienne de séroconvertisseurs naïfs du traitement antirétroviral (I.Co.N.A.)**

Cette cohorte a inclus les patients séroconvertisseurs pour le VIH entre 1985 et 1994. Il s'agit d'une sous population de la cohorte italienne de séroconvertisseurs. Le nombre de personnes incluses dans cette cohorte était de 1270. La date de séroconversion a été estimée selon les critères de la cohorte italienne de séroconvertisseurs.

**Les principaux résultats :**

- Les lipopolysaccharides circulant dans les premières années de l'infection par le VIH est un facteur associé à la progression de la maladie indépendamment des chiffres de lymphocytes CD4 et de la virémie du VIH-1 et peut être considéré comme un marqueur pour le suivi des personnes infectées par le VIH-1 (95).
- Une étude a montré une proportion similaire de mutations de résistance primaire chez les sujets nouvellement infectés à celle observée dans d'autres pays européens et en Australie. Les auteurs ont suggéré que l'introduction de la multithérapie a pu expliquer la baisse de la résistance primaire chez les individus qui ont séroconverti dans les années suivantes. Les

auteurs ont abouti à une conclusion selon laquelle, une faible charge virale chez les sujets traités par les antirétroviraux a pu être responsable de la réduction de la résistance transmise observée dans les années 1998-1999 au niveau de la population (96).

### **3.3.1.4 Les cohortes de séroconvertisseurs d'autres pays européens**

#### **3.3.1.4.1 La cohorte allemande**

La cohorte allemande de séroconvertisseurs pour le VIH-1 est une cohorte prospective multicentrique qui a débuté en 1997 (97). Elle a été mise en place à Berlin. Les personnes ayant un premier test VIH positif et le dernier test négatif datant de moins de trois ans ont été définies comme des séroconvertisseurs répondant aux critères d'inclusion de cette cohorte. Les patients vus dans une phase de séroconversion aiguë confirmée par les critères de laboratoire (98) étaient également éligibles.

Les critères d'une séroconversion aiguë étaient, une charge virale ARN plasmatique détectable ou la présence de l'antigène p24 avant la détectabilité des anticorps anti-VIH. Chez les personnes recrutées au moment de la séroconversion (primo-infection VIH) la date de la première charge virale détectable était utilisée comme la date de séroconversion. Les données démographiques, cliniques et de laboratoire étaient recueillies sur un questionnaire standardisé chaque année de suivi. Au 31 Décembre 2007, un total de 1285 cas de séroconversion VIH-1 ont été inclus dans la cohorte dont 1105 soit 86% avaient signalé un statut d'homosexuels masculins (97).

#### **3.3.1.4.2 La cohorte multicentrique grecque des hémophiles**

Cette cohorte était constituée de patients hémophiles infectés par le VIH-1 à travers les produits sanguins infectés (99). Pour chaque sujet infecté par le VIH-1, la date de séroconversion a été estimée en fonction de l'histoire de chaque patient. Pour certains de ces patients, un dernier échantillon de sérum négatif pour le VIH était disponible tandis que pour d'autres, l'histoire de la séroconversion repose sur les renseignements fournis par le produit sanguin transfusé. Ces patients grecs hémophiles infectés par le VIH-1 ont été suivis de façon prospective depuis la séroconversion.

#### **3.3.1.4.3 La cohorte des hommes homosexuels et les usagers de drogues par voie intraveineuse d'Amsterdam, Pays-Bas**

Il s'agissait d'une cohorte prospective d'homosexuels masculins ayant fait une séroconversion VIH-1. Les patients ont été recrutés à Amsterdam de 1984 à 2009. Le nombre de personnes incluses dans cette cohorte était de 217.

#### **3.3.1.4.4 La cohorte Suisse de séroconvertisseurs**

Il s'agissait des patients de la cohorte Suisse des personnes infectées par le VIH âgés de 17 ans ou plus pour qui les informations concernant la séroconversion étaient disponibles (100). Ont été inclus dans cette cohorte, les patients qui avaient une sérologie négative documentée dans les 12 mois précédant le premier test positif. La date de l'infection a été estimée par le délai médian entre la sérologie VIH négative et la première sérologie positive. Les patients étaient recrutés dans l'un des sept centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Lugano, St-Gall et Zurich). L'inclusion dans la cohorte était indépendante du stade clinique, immunologique, et des informations étaient collectées selon des critères standardisés. Les visites de suivi étaient programmées à des intervalles de six mois.

#### **Principaux résultats :**

- Ce travail a permis de constater un bas niveau de lymphocytes CD4 proche de l'infection par le VIH. Ce constat était en faveur de l'hypothèse de l'émergence de sources virales plus virulentes (101).

### **3.3.2 Les cohortes de séroconvertisseurs d'Amérique**

#### **3.3.2.1 Aux Etats-Unis d'Amérique (USA)**

##### **3.3.2.1.1 La cohorte multicentrique des séroconvertisseurs homosexuels masculins infectés par le VIH aux USA (MACS)**

C'est une cohorte prospective en cours qui étudie l'histoire naturelle du VIH-1 et celle des patients traités. Elle était constituée d'hommes homosexuels et bisexuels et recrute les patients depuis 1984 sur les sites de Baltimore, Chicago, Pittsburgh et Los Angeles aux Etats-Unis d'Amérique.

Le principal objectif de cette cohorte était de rassembler des données fiables pour répondre à un certain nombre de questions sur l'histoire naturelle du VIH-1 dans une population représentative.

Au total, 666 sujets adultes homosexuels masculins étaient inclus dans cette cohorte en mai 2010 (102).

#### **Les principaux résultats**

Le risque de séroconversion pour le VIH lié à l'usage de méthamphétamine était d'environ 3 fois plus élevé (103).

##### **3.3.2.1.2 La cohorte multicentrique des hémophiles des USA**

Cette cohorte était constituée de patients hémophiles et qui ont été infectés par les produits sanguins infectés par le VIH depuis 1982 (104). Pour chaque sujet infecté par le VIH-1, la date de séroconversion a été estimée en fonction de l'histoire de chaque patient. Pour certains de ces patients, un dernier échantillon de sérum négatif pour le VIH était disponible tandis que pour d'autres, l'histoire de la séroconversion repose sur les renseignements fournis par le produit sanguin transfusé. Il s'agissait des patients de cinq centres américains de traitement des hémophiles qui avaient un échantillon de sérum congelé (-70 ° C) collecté dans un délai de 12-36 mois après la date estimée de la séroconversion. Les informations cliniques et biologiques pendant le suivi ont été recueillies tous les six mois.

#### **Principaux résultats :**

- Un article publié dans cette cohorte a montré que le niveau élevé de l'ADN intracellulaire était associé à un risque d'évoluer vers le stade SIDA (105).

### **3.3.2.1.3 La cohorte des forces armées des Etats-Unis d'Amérique**

Depuis 1985, le ministère américain de la Défense a régulièrement procédé au dépistage de tous les militaires pour le VIH permettant la surveillance de l'infection dans cette population dynamique. De 2000 à 2004, les cas de séroconversion pour le VIH ont été identifiés parmi les militaires de l'armée et la Force aérienne militaire des Etats-Unis d'Amérique.

La plupart des infections des militaires par les sous-types non-B du VIH ont été associées à l'affectation à l'étranger (106).

Dans un travail publié récemment sur cette cohorte, il ressort que la séroconversion pour le VIH était associée aux IST et aux troubles mentaux, dont certains ont nécessité un dépistage pour le VIH. Cette étude a suggéré une analyse plus approfondie de cette relation VIH-IST pour les mesures préventives et les interventions adaptées (107).

### **3.3.2.2 Au Canada**

#### **3.3.2.2.1 La cohorte des usagers de drogue par voie intraveineuse de Vancouver (VIDUS)**

La cohorte des usagers de drogue par voie intraveineuse de Vancouver (Vancouver Injection Drug Users Study en abrégé le VIDUS) était une cohorte prospective ouverte qui a débuté les inclusions en mai 1996 (108).

Le recrutement s'est fait au moyen d'affiches dans la communauté, des références d'organismes communautaires et le bouche-à-oreille des autres participants. Pour être inclus dans la cohorte, les individus doivent avoir injecté des drogues au cours du mois précédent et avoir au moins 14 ans. Les patients étaient revus tous les 6 mois en visites systématiques. De 1996 à 2007, 155 cas de séroconversion ont été enregistré dans cette population. La date de séroconversion pour le VIH a été estimée en prenant le délai médian entre le dernier test VIH négatif et le premier résultat positif du test du VIH (54).

#### **Principaux résultats**

- Ce travail a montré que l'injection de la cocaïne selon la dose par voie intraveineuse a été un facteur fortement associé à la séroconversion pour le VIH dans une cohorte de toxicomanes. La population avec des habitudes d'usage de la cocaïne par injection restait particulièrement vulnérable à l'infection par ce virus (108).

- Cette étude a montré par la mesure longitudinale de la charge virale plasmatique ARN du VIH-1, que cette charge virale élevée était corrélée avec le taux d'incidence du VIH-1 dans cette population et ce, indépendamment des comportements sexuels à risque et le partage de seringues entre ces usagers (54).

#### **3.3.2.2 La cohorte de la Clinique du sud Alberta, Canada**

La cohorte du sud Alberta (SAC) a inclus tous les patients diagnostiqués VIH positifs vivant dans cette zone géographique. Les patients sont automatiquement inclus dans la cohorte quand ils ont initié des soins dans cette clinique. Dans la région, la prise en charge des personnes vivant avec le VIH était centralisée à la clinique, où les services, y compris tous les médicaments antirétroviraux anti-VIH étaient fournis gratuitement aux patients en vertu d'un système de santé universel au Canada. Les données administratives y compris les caractéristiques démographiques et cliniques sont recueillies tous les mois chez tous les individus suivis. Les sujets infectés par le VIH-1 qui avaient une date estimée de séroconversion ont constitué la sous-cohorte qui participe à la collaboration CASCADE (109).

### **3.3.2.3 La cohorte de séroconvertisseurs des Iles Caraïbes**

#### **La Cohorte haïtienne**

Cette cohorte était une cohorte longitudinale. Les personnes ayant fait une séroconversion pour le VIH documentée ont été recrutées à partir de Septembre 1985 à Septembre 1997 et suivies au Centre de Haïtien d'Etude du Groupe sarcome de Kaposi et des infections opportunistes (GHESKIO) à Port-au-Prince en Haïti, centre national de dépistage du VIH en Haïti.

- Cette cohorte a permis de constater la progression rapide de la maladie en Haïti par rapport aux travaux publiés dans les pays développés (110).

### **3.3.3 En Océanie**

#### **En Australie**

##### **La cohorte des primo-infections de Sydney**

De 1992 à 1996, les données cliniques et de laboratoire, y compris les chiffres de lymphocytes CD4 de patients masculins présentant des symptômes de la primo-infection du VIH-1 à l'hôpital saint Vincent de Sydney en Australie, ont été recueillis dans une base de données observationnelles du Centre national d'épidémiologie du VIH et de recherche clinique de Sydney. Les patients étaient considérés en phase de primo-infection en présence de : un test ELISA négatif et un Western blot incomplet (111).

Le nombre de patients inclus dans la cohorte était de 41 hommes.

### **3.3.4 En Asie**

#### **3.3.4.1 Les cohortes de séroconvertisseurs en Thaïlande**

##### **3.3.4.1.1 La cohorte des Donneurs de sang Thaïlande**

De Mars 1992 à 1997, des hommes séroconvertisseurs pour le VIH-1, anciens donneurs de sang et leurs partenaires régulières de sexe féminin ayant un statut VIH positif ont été inclus dans la cohorte (112).

Au total, 150 personnes ont été incluses dans cette cohorte avec un délai de moins de deux ans entre la date estimée de séroconversion et l'inclusion.

**Les principaux résultats :**

- Un travail publié dans cette cohorte a montré que la survie médiane de 8,2 ans dans cette population de jeunes adultes en Thaïlande était nettement inférieure à celle rapportée chez les personnes du même âge en pays à revenu élevé ou En Afrique de l'Est. La survie chez les individus infectés en Thaïlande avec le VIH-1 de sous-type E semblait être similaire à celle rapportée chez les individus infectés en Afrique avec le VIH-1 sous-type D (112).
- Une autre étude de cette cohorte a montré qu'un antécédent de maladie sexuellement transmissible chez l'homme ou la femme, une longue durée d'utilisation de contraceptifs hormonaux chez la femme et l'activité sexuelle chez la femme à moins de 20 ans étaient les facteurs associés à la séropositivité pour le VIH chez la femme (113).

#### **3.3.4.1.2 La cohorte des usagers de drogue par voie intraveineuse en Thaïlande**

Entre mai 1995 et Décembre 1996, 1209 usagers de drogue par voie intraveineuse initialement séronégatifs pour le VIH ont fait une séroconversion et ils ont été inclus dans cette cohorte. Les données étaient recueillies dans 15 cliniques de la prise en charge des usagers de drogue jusqu'à Décembre 1998.

- Le profil HLA était associé à la progression de la maladie chez les personnes infectées par le VIH-1(114).

#### **3.3.4.1.3 La cohorte militaire de Thaïlande**

Il y avait 284 cas de séroconversion VIH-1 identifiés à partir d'études de 7 cohortes. Les participants avaient été inclus dans cette cohorte entre 1991 et 1995. Ces hommes vivaient dans 30 provinces du pays après la fin de leur service dans l'armée royale thaïlandaise.

##### **Résultats**

- Une progression plus rapide vers le sida et de décès après la séroconversion pour le VIH-1 a été décrite chez les jeunes hommes militaires en Thaïlande dans cette cohorte par rapport à ce qui a été rapporté pour les cohortes des sujets du même âge dans les pays développés (115).

#### **3.3.4.1.4 La cohorte de séroconvertisseurs des Philippines**

Une cohorte prospective de professionnelles du sexe aux Philippines. Son but était d'étudier la progression de l'infection à VIH-1 depuis la séroconversion jusqu'à l'apparition des infections opportunistes (IO) indicatif d'un déficit immunitaire et à la mort.

### **3.3.5 Les cohortes de séroconvertisseurs d'Afrique**

#### **3.3.5.1 La cohorte du Centre Afrique : Cohorte Primo-CA**

Une cohorte prospective séroincident (Primo-CA). Cette cohorte était constituée de 23 sujets séroconvertisseurs pour le VIH-1 parmi les éléments des forces armées centrafricaines, et ont été suivies de 1995 à 2000.

Dans cette cohorte avec un effectif assez réduit, huit des patients sont décédés au stade SIDA entre deux et cinq ans après la séroconversion (116).

### **3.3.5.2 En Ouganda**

#### **3.3.5.2.1 La Cohorte de Masaka**

Une cohorte constituée de sujets séroconvertis pour le VIH-1 issus de la population d'un groupe de 15 villages dans le district de Masaka, au sud-ouest de l'Ouganda a été mise en place entre 1989 et 1990.

Le dépistage a concerné tous les résidents adultes consentants des 15 villages. Ceux de ces sujets qui avaient un statut sérologique initialement négatif pour le VIH, ont été testés une fois par an sur une période de quatre ans de suivi (1990-1994). Les personnes ayant fait une séroconversion pour le VIH-1 ont été incluses dans cette cohorte.

Le nombre de personnes incluses dans la cohorte des séroconvertis était de 89 sujets, âgés de 13 ans et plus.

#### **Principaux résultats**

- Un article a exploré les facteurs socio-démographiques associés à la séroconversion. L'immigration et la durée d'occupation professionnelle étaient associées au risque de séroconversion. Les facteurs de risque socio-démographiques des individus récemment infectés ne différaient pas de ceux retrouvés parmi les cas prévalents de cette communauté (117).

#### **3.3.5.2.2 La cohorte de Rakai**

Une cohorte ouverte de tous les adultes âgés de 15 à 59 ans, ayant fait une séroconversion pour le VIH-1, dans les régions rurales du district de Rakai, en Ouganda.

Cette cohorte a inclus 837 personnes ayant fait une séroconversion entre 1995 et 2003.

#### **Principaux résultats :**

- Les résultats d'une étude menée dans cette cohorte ont montré chez les femmes ayant fait une séroconversion pour le VIH-1, que l'utilisation de la contraception hormonale n'était pas associée à la progression de la maladie, ni à la survenue du décès (118).
- La durée médiane de survie dans le district de Rakai a été plus courte que celle rapportée dans d'autres populations africaines, les auteurs ont fait l'hypothèse que cela

pourrait être le résultat de la prédominance des sous-types non-A avec une progression plus rapide de maladie dans cette population (119).

- Les ulcérations génitales étaient associées à une charge virale plasmatique VIH-1 plus élevée chez les sujets dépistés proche de leur date estimée d'infection. Les auteurs ont suggéré que le traitement des ulcérations génitales pouvait réduire la virémie VIH-1 (120).

### **3.3.5.3 Au Kenya**

#### **La cohorte des professionnelles du sexe du Kenya**

Les professionnelles du sexe d'une clinique de prise en charge des infections sexuellement transmissibles à Mombasa avec une sérologie séronégative pour le VIH ont été incluses dans une étude de cohorte prospective des facteurs de risque de transmission du VIH-1. Lors des visites mensuelles d'entretien standardisées, une évaluation des comportements sexuels à risque et le dépistage sérologique du VIH-1 étaient réalisés. Les femmes ayant fait une séroconversion pour le VIH étaient invitées à poursuivre le suivi.

Entre 1993 et 2004 (lorsque le traitement antirétroviral a été introduit dans la cohorte), 265 femmes étaient incluses dans cette cohorte.

#### **Les principaux résultats**

- Une étude de cette cohorte a montré que la séroconversion pour le VIH-1 la progression de la maladie étaient associés à la réduction des comportements sexuels à risque. Les auteurs ont estimé que cette attitude pourrait aider à réduire la propagation du VIH-1 à un moment où il y avait un besoin pressant de développer et tester des stratégies de renforcement des facteurs de réduction des nouvelles infections par le VIH (121).
- Une autre étude de cette cohorte a montré que les polymorphismes du gène IRF-1 étaient associés à la résistance à l'infection par le VIH-1 et un niveau réduit d'expression de protéines IRF-1. Cette étude ajoute IRF-1, un gène de transcription immunorégulatrice, à la liste des corrélats de susceptibilité génétique modifié pour le VIH-1. Il s'agissait du premier rapport suggérant que la transcription d'un régulateur viral peut contribuer à la résistance au VIH-1(122).

### **3.3.5.4 En Afrique du sud**

#### **3.3.5.4.1 La cohorte des mines d'or**

Dans cette cohorte, sont inclus les séroconvertisseurs de quatre mines d'or dans la province de Gauteng, Afrique du Sud. Les mineurs sont recrutés en Afrique du Sud, au Botswana, au Lesotho, au Mozambique et au Swaziland à travers le Bureau africain de l'emploi (TEBA). Les services médicaux pour les mineurs sont fournis gratuitement et les patients sont adressés aussi des cliniques satellites. Le dépistage pour le VIH était réalisé depuis l'année 1992 (123).

#### **Les Principaux résultats :**

- Un travail a montré l'ampleur des arrêts de travail liés à la survenue des événements morbides au cours du temps. Il a été mis en évidence que le temps de travail était réduit avec parallèlement une augmentation des besoins de soins de santé. Ces effets se produisaient peu après la séroconversion pour se stabiliser, avant d'atteindre des niveaux très élevés dans la période précédant le décès. Il a été suggéré que les services de santé au travail étaient un lieu important pour identifier les hommes infectés par le VIH (124).
- Un article a montré que la tuberculose était plus un indicateur de la progression du VIH. Les auteurs ont suggéré l'utilisation de la tuberculose comme un indicateur approprié pour initier le traitement antirétroviral (125).
- Un article a montré que le taux de récurrence de la tuberculose, probablement dû à une réinfection, étaient beaucoup plus élevés que les taux d'incidence. Les résultats suggéraient une hétérogénéité dans la sensibilité, ce qui impliquait que le traitement préventif pouvait offrir une protection utile dans la population et renforcer le traitement des rechutes (126).
- Un article a montré l'augmentation du risque de tuberculose avec le temps écoulé depuis la séroconversion. Les auteurs ont estimé que des mesures de santé publique étaient nécessaires pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* (127).

#### **3.3.5.4.2 La cohorte de sujets du milieu rural**

Cette cohorte prospective a été mise en place dans les régions rurales du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud. Les critères d'inclusion étaient chez les femmes, être âgées de 15-49 ans et chez les hommes, être âgés de 15-54 ans. Les critères d'exclusion étaient: déficience mentale, une maladie grave, un handicap physique excluant le consentement éclairé.

##### **Les principaux résultats :**

- Un article a montré que dans cette communauté rurale à forte prévalence du VIH d'Afrique du Sud, l'incidence de l'infection par ce virus était très élevée. La perspective centrée sur le traitement antirétroviral devrait être équilibrée avec un accent particulier sur la prévention du VIH pour les sujets des deux sexes (128).
  
- Un article a révélé un taux d'incidence du VIH-1 élevé en Afrique du Sud. En 1999, l'incidence annuelle du VIH-1 chez les femmes vulnérables âgées de 15 à 49 ans était de 17%. L'incidence chez les femmes de 22 ans était 24%. Le taux d'incidence du VIH-1 fournissait de précieux renseignements supplémentaires indiquant que les nouvelles infections par le VIH se poursuivaient et que l'épidémie était toujours en croissance dans les régions rurales d'Afrique du Sud (129).

### **3.3.5.5 En Tanzanie**

#### **La cohorte Kisesa**

Cette cohorte a recruté les sujets adultes ayant fait une séroconversion pour le VIH-1 dans la région de Mwanza, au nord de la Tanzanie. Le recrutement a porté sur la population de six villages et s'est déroulé entre 1994 et 2006.

La date estimée de séroconversion a été calculée pour chaque patient en prenant le délai médian entre la dernière sérologie négative et la première sérologie positive pour le VIH-1.

Une étude menée dans cette cohorte a montré que la survie des personnes infectées par le VIH était comparable à celle rapportée dans les études des pays développés avant l'introduction de la multithérapie antirétrovirale (130).

### **3.3.5.6 Au Rwanda**

#### **La cohorte des femmes**

C'est une cohorte de femmes ayant fait une séroconversion entre 1986 et 1993 pour le VIH-1. Le recrutement des femmes était organisé en consultations prénatales au Centre Hospitalier de Kigali.

Au total, 548 femmes rwandaises infectées par le VIH ont été recrutées dans des cliniques prénatales de Kigali et suivies à 3-6 mois d'intervalle.

Dans l'ensemble, 401 femmes (73%) étaient séropositives au test du VIH dans une étude transversale initiale pour le VIH depuis 1986 (cohorte seroprevalente) et 147 femmes (27%) étaient initialement séronégatives pour le VIH et qui ont fait une séroconversion au cours du suivi de 1986 à 1993 (cohorte séroincidente).

#### **Principaux résultats :**

Une étude menée dans cette cohorte a montré que bien que les temps de survie médian de cette cohorte étaient similaires à ceux observés dans les pays à revenu élevé, les taux de survie à long terme après 15 ans de suivi ont été plus élevés que prévu. Une stabilisation des taux de mortalité au cours des derniers stades de suivi pouvait expliquer ce taux élevé de survie à long terme (131).

### **3.3.5.7 Au Zimbabwe**

#### **3.3.5.7.1 La cohorte Zimbabwéenne**

Une cohorte constituée d'ouvriers de sexe masculin séroconvertis pour le VIH-1, a été mise en place à partir de 1993. Les participants étaient initialement des donneurs de sang bénévoles au Zimbabwe. Le statut sérologique VIH a été découvert suite à un don de sang. Le test du VIH était systématique sur les prélèvements de dons de sang et ce, tous les 6 mois.

Parmi les 1607 sujets initialement séronégatifs pour le VIH, il y avait 51 cas de séroconversion (132).

#### **Principaux résultats :**

- Une étude menée dans cette cohorte a montré que pour lutter contre le risque élevé d'infection par le VIH dans cette population économiquement productive, des interventions étaient nécessaires. Les facteurs prédictifs de séroconversion pour le VIH décrits dans cette étude soulignaient la nécessité d'efforts de santé publique pour aborder simultanément les facteurs biologiques, socio-économiques et comportementaux (132).

### **3.4 Les collaborations de cohortes de séroconvertis pour le VIH**

#### **3.4.1 La collaboration CASCADE**

S'il y a un exemple d'alliance internationale qui a déjà fait ses preuves en Europe ces dernières années au point de vue constitution d'alliances scientifiques européennes, c'est la collaboration CASCADE (Action concertée sur l'évolution depuis la date de séroconversion jusqu'au stade SIDA et le décès en Europe). La collaboration CASCADE a été créée en 1997 grâce à une subvention de la Commission européenne et regroupait initialement 19 cohortes de séroconvertis d'Europe et d'Australie. A ce jour 26 cohortes d'Europe, d'Australie, du Canada et récemment d'Afrique participent à cette collaboration (133).

Cette collaboration dispose d'un conseil d'administration qui a la responsabilité globale de l'effort de collaboration pour assurer son succès.

En septembre 2009, un total de 21240 séroconvertis pour le VIH était inclus dans cette collaboration.

Participent à cette collaboration, les cohortes individuelles au niveau local et national qui ont inclus les sujets infectés par le VIH avec une date de séroconversion documentée et qui sont généralement suivis dans ces cohortes.

Les principaux objectifs de CASCADE étaient les suivants:

- Estimer la survie et évaluer les changements au fil du temps;
- Évaluer l'impact des effets indésirables des médicaments sur la survie, en particulier si le traitement est commencé près de la séroconversion, et suivre l'évolution des causes du décès au cours du temps;
- Examiner les changements dans les caractéristiques du virus VIH au cours du temps;
- Déterminer l'impact de la transmission des sous-types résistant aux antirétroviraux, et le rôle des facteurs génétiques de l'hôte sur la réponse au traitement antirétroviral;
- Caractériser les foyers récents des épidémies de VIH en Europe de l'Est;
- Caractériser la progression initiale de la maladie dans les zones où l'épidémie est nouvelle;
- Examiner l'effet de la co-infection sur l'évolution de la maladie VIH et la réponse au traitement;
- Développer de nouvelles techniques pour faciliter la coordination de la recherche clinique sur le VIH entre les cohortes européennes.

### **Principaux résultats de la collaboration CASCADE**

- La mesure des lymphocytes CD4 est un marqueur largement suffisant pour décider de l'initiation du traitement antirétroviral chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH (134).
- Les sujets VIH positifs séroconvertisseurs originaires de l'Afrique subsaharienne commenceraient plus tôt une multithérapie antirétrovirale et à niveau de lymphocytes CD4 un peu plus bas par rapport aux sujets provenant des pays à ressources élevées (135).
- Un nombre limité de patients séroconvertisseurs semblaient être en mesure de contrôler la charge virale VIH spontanément, principalement ceux qui n'ont pas présenté de signes de primo-infection (136).
- Le niveau de la charge virale ARN VIH plasmatique au même stade clinique différait de façon significative selon le sexe, le groupe d'exposition au risque d'infection et l'âge (5).

- Mis à part les hommes hémophiles, qui avaient tendance à avoir une baisse plus prononcée des CD4 en moyenne, la moyenne des pentes de CD4 ne différaient pas par catégorie d'exposition pour l'ensemble des patients (137).
- La progression du VIH n'était pas intrinsèquement plus rapide chez les sujets qui ont développé une tuberculose par rapport à d'autres personnes au stade SIDA qui ont été infectées par le VIH pendant le même laps de temps dans les pays où un traitement antituberculeux était facilement accessible (138).
- Le manque de connaissances de la durée de l'infection par le VIH peut conduire à des estimations biaisées et exagérées de la survie. L'ajustement sur la durée de l'infection dans des cohortes VIH existantes au moyen de marqueurs de laboratoire pouvait aider à corriger ce handicap (109).
- Le taux de mortalité dans la population des personnes infectées par le VIH des pays industrialisés semblait similaire à celui de la population générale dans les cinq premières années après l'infection (139).

### **3.4.2 La collaboration de cohortes de séroconvertisseurs en Espagne (GEMES)**

Les cohortes de sujets séroconvertisseurs pour le VIH au sein de la collaboration GEMES qui ont été inclus de manière rétrospective ou prospective à partir des années 1980 dans les six villes espagnoles, dans trois communautés (Catalogne, Madrid et Valence) à forte incidence du VIH / SIDA.

Depuis 1980, un total de 2238 patients avec des dates de séroconversion bien documentées pour le VIH ont été inclus dans huit cohortes regroupées au sein de la collaboration GEMES (140).

Une séroconversion a été définie comme un sujet ayant eu un test négatif pour le VIH avant le premier test VIH positif avec un intervalle maximal de trois ans entre les dates des tests ou un sujet reçu en consultation médicale avec les signes de primo-infection documentée. La date médiane entre le dernier test positif et le premier test positif pour le VIH a été considérée comme la date de séroconversion (140).

#### **Les principaux résultats**

- Ce travail a montré que depuis le milieu des années 1990 une baisse importante des cas de tuberculose a été observée chez les séroconvertisseurs pour le VIH de cette cohorte, impact probable de la multithérapie et du programme de lutte contre la tuberculose (140)
- Cette étude a montré une progression plus rapide de la maladie chez les utilisateurs de la drogue par voie veineuse. Ces résultats ont mis en évidence l'importance du suivi et de la thérapie antirétrovirale hautement active chez les usagers de la drogue par voie veineuse (141).
- Un article a mis en évidence la progression du VIH moins rapide chez les femmes usagères de drogue par voie intraveineuse avant et après 1997. Les besoins du traitement antirétroviral étaient plus importants chez les hommes usagers de drogue par voie intraveineuse. Les différences dans la sévérité de la toxicomanie et les différentes causes du décès ont pu contribuer à la difficulté à trouver la différence entre les hommes et les femmes (142).

### **3.4.3 La collaboration de cohortes de séroconvertisseurs aux USA**

Il s'agissait d'une cohorte qui a inclus des sujets séroconvertisseurs pour le VIH avec une date estimée de séroconversion documentée pour le VIH. Les patients ayant fait une séroconversion entre 1985 et 2007 ont été inclus dans cette collaboration de cohortes. Les patients inclus dans cette cohorte avaient une fenêtre de quatre ans ou moins entre le dernier test négatif et le premier test positif.

Les patients ont été issus de trois cohortes qui ont inclus les sujets séroconvertisseurs pour le VIH [Tri-Service AIDS Clinical Consortium (TACC)], la cohorte de l'étude de l'histoire naturelle (NHS) et la cohorte des séroconvertisseurs militaires des USA.

Le nombre de patients inclus dans cette cohorte était de 2.174 dont 96% étaient de sexe masculin.

Cette collaboration a montré une baisse significative du nombre de CD4 initial après une séroconversion dans cette cohorte américaine. Elle a mis en évidence une baisse de la médiane des lymphocytes CD4 au cours du temps. Ce qui a fait penser à une virulence du VIH au cours du temps (143).

### **3.4.4 Les collaborations de cohortes de séroconvertisseurs en Afrique**

#### **3.4.4.1 La cohorte FHI des femmes, l'Ouganda, le Zimbabwe**

Les femmes qui ont participé à cette cohorte ont été incluses dans la période allant de 2001 à 2007. Elles étaient âgées de 18-45 ans et utilisaient, soit pas de méthode de contraception hormonale, soit elles utilisaient les contraceptifs oraux combinés (à faible dose des pilules contenant 30 mg d'éthinylestradiol et 150 mg de lévonorgestrel), ou depot medroxyprogesterone acetate (150mg administrées par trimestre). Au total, 188 femmes étaient incluses dans la cohorte dont 129 au Zimbabwe et 59 en Ouganda.

Avant le test de dépistage du VIH, les femmes ont reçu des conseils pré-test pour le VIH. Les femmes retournaient dans les 15 jours pour les résultats du test du VIH et leur éventuelle inclusion. Les femmes infectées par le VIH ont été conseillées et ont bénéficié d'un soutien médical et psychosocial.

Les infections incidentes ont été identifiées par un test ELISA. Pour la confirmation des par le VIH, une PCR a été réalisée sur des échantillons précédents. La date d'infection par le VIH a été définie comme la date de la première PCR positive.

#### **Les principaux résultats :**

- Un article a montré que la grossesse et l'allaitement n'était pas associés à un risque d'infection par le VIH-1 chez les femmes sur les deux sites. Cette information était importante dans la planification des interventions pour réduire l'infection par le VIH-1 chez les femmes (144).
- Un article a montré que la charge virale VIH-1 cervicale était plus élevée que la charge virale plasmatique lors de l'infection aiguë et elle diminuait ensuite dans les six mois après l'infection (145).
- Dans un article, l'utilisation de contraceptifs hormonaux n'était pas associée à une progression plus rapide de la maladie chez les femmes infectées par le VIH-1. Cependant, l'âge avancé, les symptômes d'infection sexuellement transmissibles, et le sous-type D étaient associés à cette progression (146).

#### **3.4.4.2 La collaborative africaine HIV-NET**

La collaboration HIV-NET concernait les sujets avec une date de séroconversion documentée de quatre pays, le Zimbabwe, le Malawi, la Zambie et l'Afrique du Sud. Le nombre de personnes incluses dans cette collaboration était de 65.

L'objectif principal était d'étudier l'histoire naturelle du sous-type C du VIH-1.

##### **Le principal résultat :**

- Un article a montré que la virémie des personnes infectées par le sous-type C du VIH-1 dans les deux premières années de l'infection n'était pas significativement différente de celle retrouvée chez les sujets infectés par le VIH-1 du sous-type B au début de l'infection. Les auteurs ont estimé que cette information était utile pour comprendre la progression de la maladie dans un contexte africain et qu'elle pouvait être utile dans la conception des essais de vaccins contre le VIH-1 en Afrique australe (147).

#### **3.4.4.3 La Cohorte IAVI de l'infection précoce par le VIH, Kenya, Ouganda, Rwanda, Zambie, Afrique du Sud**

Depuis 2006, la cohorte prospective "International AIDS Vaccine Initiative" (IAVI) de volontaires séroconvertisseurs pour le VIH-1 et inclus dans les 12 mois à compter de leur date estimée d'infection continuait dans huit centres de recherche dans cinq pays sub-sahariens africains. Il s'agissait du Kenya, de l'Ouganda, du Rwanda, de la Zambie et de l'Afrique du Sud (148). Les participants de cette cohorte étaient des patients diagnostiqués positifs pour le VIH-1 avant une sérologie négative récente documentée. Les patients en provenance du conseil et dépistage volontaire étaient également éligibles sur la base d'un test négatif documenté pour le VIH.

De Février 2006 à Septembre 2009, 468 sujets ont été inclus dans cette cohorte.

##### **Les principaux résultats**

- Une publication faite dans cette cohorte a montré une présence de mutations de résistance primaire aux antirétroviraux dans cette région depuis l'année 2005. La prévalence dans ces populations de Kigali, d'Entebbe, et plus récemment de la Zambie a été considérablement plus élevée que celle rapportée dans des études antérieures. Ces données étaient particulièrement pertinentes, à la lumière des récentes recommandations de l'OMS pour l'initiation plus tôt du traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées (148).

### **3.5 Intérêt des cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH en Afrique**

Le suivi de personnes à partir d'une date proche de leur séroconversion permet de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques. Les prélèvements sanguins de ces patients permettent la réalisation des études des aspects virologiques et immunologiques de cette infection. Ce suivi permet de limiter les biais de sélection des survivants à long terme inhérents aux études sans connaissance de la date séroconversion et débutant le suivi à des dates variables et souvent éloignées de la séroconversion.

L'évolution naturelle concerne la période qui s'écoule entre la date d'infection et le décès pour les patients qui n'ont pas bénéficié de prescription du traitement antirétroviral. Cette période se limite à la prescription des antirétroviraux pour ceux qui en bénéficient. L'estimation des délais entre le moment de l'infection, le SIDA et le décès a été possible grâce aux travaux de collaboration des cohortes de séroconvertisseurs des pays du Nord (109). Cette estimation a été faite dans quelques études avec des échantillons limités dans les pays du sud (149). La surveillance des modifications au cours du temps et selon le contexte géographique de la progression de la maladie permet d'évaluer l'impact potentiel des différents sous-types viraux et des virus résistant aux traitements, ainsi que l'efficacité des traitements en population, dans des contextes socio-économiques et pathogènes variables.

Quant aux travaux de collaboration, une étude de collaboration de cohortes de sujets séroconvertisseurs pour le VIH et des sujets prévalents a comparé les taux de mortalité spécifiques selon les tranches d'âge chez les individus infectés par le VIH dans six cohortes de cinq pays d'Afrique au sud du Sahara (150). Dans les pays à faibles ressources, une étude a été menée à partir des données de cohortes de sujets séroconvertisseurs pour le VIH de la Tanzanie, d'Ouganda, de l'Afrique du Sud, du Rwanda, de la Thaïlande et d'Haïti. Elle a porté sur une estimation de la survie depuis la séroconversion pour le VIH (151).

Certaines cohortes de sujets séroconvertisseurs pour le VIH dans les pays à faibles ressources (110, 115, 116, 149, 151, 152) avaient des effectifs limités.

La cohorte ANRS 1220 Primo-CI est l'unique cohorte de sujets adultes séroconvertisseurs pour le VIH mise en place en Afrique de l'ouest.

Dans les paragraphes suivants, nous évoquerons la contribution de la cohorte Primo-CI à travers ses propres données et les données de collaboration.

## **4 La mise en place d'une cohorte incidente de sujets VIH-1 à Abidjan**

### **4.1 Contexte**

Le centre de transfusion sanguine (CNTS) a été identifié pour la mise en place de cette cohorte car il avait la population idéale pour le recrutement des sujets adultes séroconvertisseurs, un nombre important de sujets séroconvertisseurs ayant été identifiés en 1992(153).

#### **4.1.1 Le Centre National de Transfusion Sanguine**

##### **4.1.1.1 Historique du CNTS**

Le Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire est implanté à Abidjan dans la commune de Treichville.

Créé en **1958**, le Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire était un petit local de collecte de sang rattaché au laboratoire de galénique du Ministère de la Santé Publique. Aujourd'hui, le CNTS se présente comme une véritable entreprise publique accomplissant sa noble mission à travers des structures déconcentrées sur l'ensemble du territoire national.

La transfusion sanguine en Côte d'Ivoire relève des services publics. Son organisation a été redéfinie par le décret n° **91-653** du **09 octobre 1991**. Ce décret confère au CNTS le statut d'Etablissement **Public National** à caractère **Administratif (EPNA)**. Le CNTS est soumis à la tutelle administrative et technique du Ministère de la Santé et à la tutelle économique et financière du Ministère de l'Economie et des Finances.

##### **4.1.1.2 Missions du CNTS**

Le C.N.T.S est chargé :

- du prélèvement du sang en vue de la constitution de banques de sang,
- de l'analyse totale et du contrôle du sang prélevé,
- du transport du sang ou des succédanés du sang sur toute l'étendue du territoire,
- de l'approvisionnement en produits sanguins des différentes formations sanitaires,
- de la fabrication des dérivés du sang.

En outre, le CNTS participe également :

- à la formation du personnel médical et agents de santé,
- aux études et recherches relatives à l'utilisation du sang,
- à l'amélioration des soins.

#### **4.1.1.3 Partenaires du CNTS**

Les progrès réalisés par le CNTS sont le fait d'une part du soutien matériel, humain et financier du Gouvernement ivoirien aux activités transfusionnelles et d'autre part à l'apport très appréciable des partenaires au développement pour le renforcement et l'amélioration des acquis.

L'apport des partenaires au développement provient de diverses organisations ou Etats et se situe à plusieurs niveaux :

En **1991**, grâce à l'aide financière du Fonds Européen de Développement (FED) et le concours de l'assistance technique de la France, le CNTS s'est doté d'infrastructures modernes pour réduire les risques transfusionnels.

En 2004, le Plan d'Aide d'Urgence à la Lutte contre le SIDA du Président de la République des Etats Unis d'Amérique (PEPFAR) était une initiative qui visait à apporter une réponse globale à la pandémie du SIDA dans le monde. La République de Côte d'Ivoire a été élue à ce plan qui explore plusieurs axes de lutte dont la sécurité transfusionnelle.

Le projet de renforcement rapide des services de transfusion sanguine en Côte d'Ivoire est la matérialisation de cet axe du plan.

#### **4.1.1.4 Les services de transfusion sanguine existant en Côte d'Ivoire**

Il existait au 30 Septembre 2010 en Côte d'Ivoire (Abidjan et toute l'étendue du territoire) :

- Quatre Centres de Transfusion Sanguine (CTS) : Le CTS est un site de collecte en cabine fixe et mobile, qui réalisent la sensibilisation, le recrutement et la fidélisation des donneurs, le prélèvement, la qualification biologique (dépistage ITT, tests immuno-hématologiques), la préparation, le stockage et la distribution des produits sanguins labiles,
- Trois Antennes de Transfusion Sanguine (ATS) : L'ATS est un site de collecte en cabine fixe et mobile, qui réalise la sensibilisation, le recrutement et la fidélisation des donneurs, le prélèvement, le stockage et la distribution des produits sanguins; les antennes dépendent d'un CTS dans leur voisinage où sont réalisés les tests de laboratoires,
- Trois Sites de Prélèvement (SP): Le SP est un site de collecte en cabine fixe qui réalise la sensibilisation, le recrutement, la fidélisation des donneurs, le prélèvement, le stockage.

#### **4.1.1.5 Le laboratoire du CNTS d'Abidjan**

Il est entièrement automatisé et fonctionne sous l'autorité du sous directeur des produits sanguins. Il comporte :

- Le laboratoire d'immuno-hématologie équipé d'un automate (le GALLILEO).
- Le laboratoire de sérologie équipé de quatre (04) automates : (02) EVOLIS et (02) ARCHITECT.

A côté du laboratoire de qualification biologique des dons, il existe un laboratoire de contrôle qualité entièrement équipé.

Les poches de sang prélevées sur les sites en dehors de celui de Daloa (centre-ouest de la Côte d'Ivoire) sont acheminées au CTS d'Abidjan pour leur qualification biologique.

La séroprévalence globale du VIH dans la population des donneurs de sang est passée de 11,4% en 1992 (154) à 0,56% en 2010 (Rapport d'activité). Elle a connu des variations sur la même période chez les volontaires au premier don de sang, passant de 11% (153) à 1,17% tandis que chez les sujets ayant fait plus d'un don de sang, cette prévalence passait de 2,1 à 0,17%. Il est à noter une différence de la prévalence globale en fonction du site de prélèvement en passant de 0,23% sur le site fixe à 0,93% sur le site mobile en 2010.

#### **4.1.1.6 Le don de sang à Abidjan**

Le don de sang à Abidjan se déroule selon une procédure. Avant chaque don de sang, les personnes volontaires ont obligatoirement un entretien individuel avec un médecin qui, en plus de la recherche des contre-indications médicales, leur explique l'importance des différentes analyses biologiques habituellement effectuées, notamment la sérologie à la recherche des anticorps anti-VIH (155). Dans trois salles de consultation, les donneurs de sang sont reçus pour un entretien avant leur prélèvement. Au cours de cet entretien, ces donneurs reçoivent des conseils relatifs à la réduction du risque de transmission du VIH : abstinence, réduction du nombre des partenaires sexuels, et surtout l'importance de l'usage systématique des préservatifs au cours des rapports sexuels à risque. L'intervalle entre deux dons de sang est en moyenne de 90 jours.

Ce centre identifie depuis sa réhabilitation en 1992 aussi bien des sujets dépistés positifs pour le VIH à leur premier don de sang que des donneurs de sang réguliers ayant présenté une séroconversion pour ce virus (156).

#### **4.1.2 Le centre médical de suivi des donneurs de sang (CMSDS)**

Situé au sein du centre national de transfusion sanguine d'Abidjan, le centre médical de suivi des donneurs de sang a été créé en 1992. Il a pour objectif, le suivi médical et psychosocial des personnes dépistées positives pour le VIH suite à un don de sang. Ce centre dispose de quatre salles de consultations médicales, un hôpital de jour de quatre lits, d'une pharmacie, d'une salle de prélèvement, d'une salle d'accueil et d'archives, d'une salle de monitoring, deux salles de conseils, d'une salle de réunion, d'une caisse du site pour le règlement des petites dépenses et d'un laboratoire doté d'un automate de NFS, d'un automate de biochimie et d'un automate de mesure des lymphocytes CD4.

L'expérience et le savoir faire acquis en 18 années de prise en charge et de recherche clinique au bénéfice de l'accès au traitement antirétroviral pour tous les patients répondant aux critères de mise sous traitement ont permis la mise en place de la structure actuelle.

Je suis le coordonnateur médical du centre et j'ai fait partie des médecins qui ont été formés à la prescription des antirétroviraux dans le cadre de l'initiative ONUSIDA en juillet 1998 et la formation en compétences de formation clinique/ prise en charge de l'infection à VIH/SIDA (Grand Bassam, Côte d'Ivoire, du 06 au 17 Mars 2006). Dr Yao Abo, un des médecins du centre, a été formé aux cours Fourniers en novembre 2004. Dr Dohoun Lambert, a reçu la formation en compétences de formation en observance du traitement ARV. Mes deux collègues sus cités et moi, avons reçu des formations sur la prescription des antirétroviraux, la prise en charge des effets indésirables et celle des affections opportunistes liées au VIH dans le cadre de la mise en route des essais ANRS 1269 TRIVACAN (essai thérapeutique multicentrique évaluant l'interruption programmée des ARV) en 2002 et ANRS 12136 TEMPRANO (bénéfices et risques d'un traitement antirétroviral précoce et d'une prophylaxie par six mois d'INH chez les adultes infectés par le VIH-1 ayant entre 400 et 800 CD4/mm<sup>3</sup>) en 2006. Récemment, nous avons reçu une formation sur la prévention de la transmission du VIH chez les personnes vivant avec ce virus.

Le personnel paramédical a été formé à la prise en charge des infections opportunistes, à la prescription et la gestion des antirétroviraux (un pharmacien, deux auxiliaires en pharmacie, un gestionnaire de base des données, deux opérateurs de saisies, deux assistantes sociales, une conseillère communautaire, une infirmière, un aide soignant, un technicien biologiste, une caissière).

Les échanges entre les divers acteurs de ce centre ont permis d'aboutir au schéma associatif qui nous a paru le mieux adapté pour le suivi des patients et faciliter l'accès au traitement antirétroviral des patients nécessiteux, non inclus dans les projets de recherche et à la fin de leur participation à un projet de recherche. Ainsi, une association dénommée KO'KHOUA, qui signifie "***Nous sommes ensemble***" a été mise en place en septembre 2004. Elle a pour membres fondateurs le Directeur du CNTS et les employés du centre médical de suivi des donneurs de sang.

Cette association a pour but de promouvoir et soutenir la recherche, la prévention et le traitement des personnes infectées par le VIH.

#### **4.1.3 Le suivi des personnes vivant avec le VIH**

Après un premier test VIH positif suite à un don de sang, une pré-annonce est faite par une assistante sociale ou un médecin puis, une proposition d'un contrôle le même jour aux conseils, dépistage volontaire et gratuit (CDVG). Le résultat du deuxième test est donné dans un délai de 30 minutes. Si les deux tests sur les deux prélèvements différents sont positifs, alors une annonce est faite par une assistante sociale ou la conseillère communautaire. Cette annonce est suivie d'une explication de ce que signifie être séropositif pour le VIH, d'informations sur les différents centres de prise en charge des PVVIH à Abidjan et d'une explication au sujet de la possibilité de se faire suivre dans un centre de son choix et selon sa disponibilité à Abidjan.

Au cours de cet entretien, on explique l'intérêt d'un suivi médical et psychosocial, l'existence des mesures thérapeutiques actuelles et les critères en cours d'accès au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire.

##### **4.1.3.1 Pour les sujets suivis au centre de suivi des donneurs de sang**

Ces patients bénéficient de la gratuité d'un certain nombre d'actes : la visite initiale, les consultations médicales, le suivi psychosocial, la prophylaxie primaire systématique par le Cotrimoxazole fort depuis 1994, puis selon les recommandations nationales depuis l'année 2005 pour les patients qui avaient moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup>. Le bilan biologique selon le rythme et les indications du programme National de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PNEPC), comprenant la NFS + typage lymphocytaire, la glycémie, la créatininémie

et les transaminases. Avant le mois d'avril 2005, les patients étaient orientés systématiquement vers les centres accrédités pour la prescription des antirétroviraux pour les patients qui nécessitent et répondent aux critères d'accès.

Depuis le mois d'avril de l'année 2005, le CMSDS est sélectionné parmi les services prescripteurs des antirétroviraux du programme national de la république de Côte d'Ivoire. Initialement, les bilans réalisés tous les six mois pour tous les patients, traités ou non se faisaient dans un laboratoire identifié par le PNPEC. Les patients bénéficiant des traitements antirétroviraux payaient une contribution mensuelle de 1,53 Euros (1000Fcfa). La prescription de ces médicaments basée sur les recommandations nationales se fait de façon consensuelle, de même que les modifications. Les patients non éligibles aux antirétroviraux bénéficiaient d'une prescription gratuite du Cotrimoxazole.

Depuis le mois d'août 2008, un arrêté du Ministère de la Santé de Côte d'Ivoire a rendu gratuit l'accès à ce traitement pour tous les patients éligibles. La prescription du cotrimoxazole, depuis le consensus en Côte d'Ivoire, en 2010, est désormais faite aux patients qui ont moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup>. Grâce à l'aide de nos partenaires, le CDVG fonctionne régulièrement depuis 2007 et rend les résultats de la sérologie VIH dans les 20 à 30 minutes. Les bilans initiaux et de suivi des patients sont désormais réalisés dans le laboratoire du CMSDS pour tous les patients non inclus dans les projets de recherche ANRS et les résultats sont rendus dans les 24 heures après le prélèvement. Les patients éligibles aux antirétroviraux font systématiquement objet d'appel téléphonique. Une liste des patients en retard sur la visite de renouvellement des antirétroviraux est dressée et une conseillère est chargée de la relance de ces patients.

#### **4.1.3.2 Pour les sujets transférés dans un autre centre de prise en charge**

Ces patients bénéficient de la gratuité d'un certain nombre d'actes : la visite initiale, les consultations médicales, le suivi psychosocial, la prophylaxie primaire systématique par le Cotrimoxazole fort depuis 1994, puis selon les recommandations nationales depuis l'année 2005 pour les patients qui avaient moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup>. Le bilan biologique selon le rythme et les indications du programme National de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PNEPC), comprenant la NFS + typage lymphocytaire, la glycémie, la créatininémie et les transaminases. Avant le mois d'avril 2005, les patients étaient orientés systématiquement vers les centres accrédités pour la prescription des antirétroviraux pour les patients qui nécessitent et répondent aux critères

### **4.2 La cohorte ANRS 1220 Primo-CI**

La cohorte ANRS 1220 Primo-CI de personnes à date de séroconversion connue pour le VIH-1 a été mise en place en juin 1997 sur le site de l'ANRS d'Abidjan en Côte d'Ivoire, au Centre national de transfusion sanguine (CNTS), avec la coordination de l'INSERM U330/593/897-ISPED de Bordeaux.

C'est l'une des rares cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH-1 dans le contexte des pays à faibles ressources et l'unique en Afrique de l'ouest. Dans cette cohorte de patients dépistés parmi les donneurs de sang effectuant plus de deux dons de sang par an, les données cliniques et biologiques ont été recueillies régulièrement pour tous les patients tous les six mois depuis leur inclusion dans la cohorte. Un an après sa création en 1997, j'en ai été le coordinateur.

### **4.3 Objectifs de la cohorte**

#### **4.3.1 Objectif principal**

L'objectif principal de cette cohorte était de décrire l'évolution de l'infection à VIH-1 durant la période située entre la séroconversion et la survenue d'événements classant SIDA ou de la chute des lymphocytes CD4, posant l'indication du traitement antirétroviral.

#### **4.3.2 Objectifs spécifiques**

L'objectif principal de la cohorte se décline selon les items suivants qui prendront en compte l'évolution au cours du temps :

- Estimer la probabilité de progression de la maladie après la séroconversion pour le VIH-1 et ses facteurs associés, y compris le sous-type VIH-1, les marqueurs de l'infection et de l'immunité;
- Décrire la morbidité depuis la séroconversion pour le VIH-1;
- Décrire l'évolution des marqueurs de l'infection et de l'immunité (CD4, activation immunitaire, ARN-VIH plasmatique, ADN-VIH intracellulaire) ;
- Décrire la diversité génétique virale ;
- Décrire la fréquence des résistances primaires aux antirétroviraux en Côte d'Ivoire ;
- Décrire l'émergence de mutations de résistance sous traitement antirétroviral selon le type de traitement ;
- Définir les paramètres d'activation des lymphocytes T et leur évolution depuis le stade de la primo-infection chez les sujets récemment infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ;
- Caractériser l'évolution de la réponse CD8 spécifique du VIH et d'autres virus (cellulothèque) ;
- Analyser la réponse au traitement antirétroviral en tenant compte de la durée depuis la séroconversion, des résistances primaires identifiées précocement après la séroconversion et des résistances émergentes ;
- Décrire l'état métabolique et les mesures anthropométriques après la séroconversion et son évolution sous traitement ;
- Décrire l'incidence des grossesses au cours de l'infection par le VIH ;
- Décrire les caractéristiques comportementales des adultes récemment infectés par le VIH et leur évolution au cours du suivi.

#### **4.4 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion de la cohorte Primo-CI étaient :

- sujets de 18 ans et plus,
- diagnostiqués pour le VIH-1 ou VIH-1+VIH-2 lors d'un don de sang ou à une autre occasion,
- négatif lors du précédent test,
- s'étant présenté pour obtenir le résultat du test,
- dont la sérologie positive pour le VIH a été confirmée par deux tests dans deux laboratoires différents (CNTS ou CDV, et CeDRes),

- avec un délai de moins de 36 mois depuis la date de séroconversion, celle-ci étant estimée par la date médiane entre la dernière sérologie négative et la première sérologie positive,
- les patients habitant la zone d'Abidjan ou ses larges environs (cette zone correspond aux communes de : Abobo, Adjamé, Attécoubé/ Lokodjoro, Cocody, Koumassi, Marcory, Plateau, Treichville, Vridi/ Port Bouet, Yopougon, Anyama, Bingerville, Grand Bassam)
- n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral,
- ayant signé le consentement de participation à l'étude.

#### **4.5 Critères d'exclusion**

Ont été exclus de la proposition d'inclusion, les patients habitant au-delà de la zone d'Abidjan ou ses larges environs.

Les patients VIH positifs non inclus ont soit été suivis au centre de suivi des donneurs de sang selon les indications du programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, soit référés pour un suivi de leur infection dans le centre de soin le plus proche de leur domicile ou de leur préférence. Cela a permis de ne pas imposer de contraintes importantes de déplacement aux patients et de favoriser une meilleure rétention dans la cohorte.

Ont été également exclus les patients n'ayant pas de preuve d'une séroconversion, avec une sérologie négative dans un laboratoire reconnu d'Abidjan.

#### **4.6 Recherche des séroconvertisseurs pour le VIH**

La population source de cette cohorte est constituée par des anciens donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine d'Abidjan ou d'adultes dépistés dans les centres de conseils dépistage volontaire et gratuit (CDVG) d'Abidjan avec une dernière date de sérologie pour le VIH négative documentée (Annexe 2).

Le centre de transfusion sanguine d'Abidjan a rendu régulièrement disponible la liste des sujets dépistés positifs pour le VIH suite aux opérations de collecte de sang. Parmi ceux-ci, figurent les séroconvertisseurs détectés parmi les donneurs de sang. Ces personnes ont été contactées par l'équipe chargée du suivi de la cohorte selon la disponibilité d'un numéro de téléphone ou d'une adresse postale (Voir annexe 1). Elles étaient invitées à se rendre au centre médical de suivi des donneurs de sang d'Abidjan ou dans le centre de transfusion le plus proche où elles étaient reçues pour l'annonce du résultat et le suivi des procédures de contrôle. Au centre médical de suivi des donneurs de sang d'Abidjan, ces personnes étaient reçues par le service social composé de deux assistantes sociales et d'une conseillère communautaire. L'annonce du résultat était faite par un entretien post-test. Le contrôle de la

sérologie VIH était systématiquement proposé pour les sujets qui se sont rendu au centre de suivi des donneurs de sang du CNTS suite à l'appel téléphonique ou suite à un courrier postal. Ce contrôle portait sur deux prélèvements sanguins : un premier contrôle pour la reprise de la sérologie VIH au CNTS, le deuxième prélèvement, pour la sérologie VIH avec un autre principe au CeDReS. Ce contrôle faisait l'objet de la visite de pré-inclusion.

Chez les sujets qui ont donné un accord favorable, un contrôle a été effectué et ils ont été revus une semaine plus tard. La proposition de participation à la cohorte Primo-CI était faite à tous les sujets ayant fait une séroconversion avec un test positif, confirmé pour le VIH type 1 ou VIH type 1 et 2.

Pour les personnes dépistées au CDV ayant une preuve de sérologie VIH antérieure négative, la même procédure de test de confirmation était proposée. Les patients satisfaisant aux critères d'inclusion étaient informés de l'étude par un médecin du centre de suivi des donneurs de sang d'Abidjan à l'aide de la note d'information (Voir Annexe 3).

Une contribution aux frais de déplacement était payée (1000 F CFA, soit 1,53 Euros) pour toute personne apte pour une pré-inclusion. Pour tout patient confirmé positif pour le VIH et non éligible aux différents critères d'inclusion dans la cohorte, une proposition de suivi psychosocial et médical était faite dans le centre ou dans un autre centre selon les préférences du patient.

Pour les patients éligibles, la procédure d'inclusion était entamée après cette première phase. Pour mener l'étude présentée dans cette Thèse, nous avons utilisé les données de la cohorte prospective ANRS 1220 Primo-CI depuis la date de la première inclusion (9 juin 1997).

## **4.7 Procédures d'inclusion et de suivi des patients**

### **4.7.1 Inclusion**

Cette étape commençait par la signature d'un formulaire de consentement de participation à la cohorte Primo-CI (Annexe 4). Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement signé était remis au patient sauf les cas de refus de la proposition. Ils ont été inclus dans la cohorte s'ils répondaient aux critères d'inclusion.

A l'inclusion, un dossier médical anonyme et un numéro d'ordre était attribué à chaque patient. Un questionnaire d'inclusion (Annexe 5) relevait les données socio-démographiques et cliniques pertinentes. Un examen clinique complet était effectué et un bulletin de radiographie pulmonaire (Annexe 11) était remis pour la réalisation de l'examen dans un laboratoire sur la base d'un accord signé avec ce dernier.

Un bilan biologique systématique était réalisé, comprenant (Annexe 10): NFS + plaquettes, CD4, IgG toxoplasmose, antigène HBs (antigène HBe, anticorps antiHBe si Ag HBs positif), anticorps HVC, TPHA-VDRL, ARN VIH-1 plasmatique, glycémie, transaminases, cholestérol (total, LDL, HDL) et triglycérides.

Le Cotrimoxazole était prescrit systématiquement (Annexe 12) pour la prophylaxie des infections opportunistes à tous les patients inclus dans la cohorte Primo-CI jusqu'en février 2006. Cette prescription a été adaptée aux recommandations de l'OMS de 2006 et concernait ensuite les patients qui avaient moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup> (157). L'information était clairement donnée aux patients de se rendre dans le centre de suivi en cas d'événement morbide et d'informer l'équipe de suivi médical en cas d'hospitalisation. Il a été également précisé aux patients de faire parvenir à l'équipe du suivi médical une copie de tout examen biologique qu'ils auraient effectués ailleurs.

Des échantillons de sérum, plasma et cellules étaient conservés dans une bibliothèque au Centre Intégré de Recherches Biocliniques (CIRBA).

Les examens biologiques étaient effectués dans deux laboratoires partenaires du projet PRIMO-CI : le Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS) et le CIRBA (Annexe 10).

Le consentement était obtenu ou non pour les visites à domicile. Une adresse géographique était enregistrée dans un cahier tenu par le service social.

#### **4.7.2 Le suivi des patients**

Les personnes incluses étaient ensuite convoquées systématiquement tous les six mois pour un examen clinique (Annexe 6) et un bilan biologique comprenant : NFS + plaquettes, CD4, plasmathèque. Le bilan annuel comprenait : NFS+plaquettes, CD4, créatinine sanguine, glycémie, transaminases, cholestérol, triglycérides, TPHA-VDRL (Annexe 10).

En cas de variation importante du nombre des lymphocytes CD4 lors d'un bilan semestriel, les patients étaient convoqués dans la même semaine pour un prélèvement de contrôle.

Les médicaments antirétroviraux hautement actifs étaient prescrits aux patients qui répondaient aux critères définis dans le cadre du programme national. Ils étaient à la charge du patient à un coût subventionné par l'état de Côte d'Ivoire, le centre médical de suivi des donneurs de sang du CNTS étant un des centres autorisé pour la gestion de ces médicaments à Abidjan. Les médicaments antirétroviraux ont été rendus gratuits par l'état de Côte d'Ivoire en août 2008. D'autres patients ont eu accès à ce traitement à un stade modéré

d'immunodépression dans le cadre d'un essai thérapeutique antirétroviral évaluant les stratégies d'interruption programmée (158).

#### **4.7.2.1 Recueil et validation des événements cliniques**

Les patients avaient accès au centre de suivi en dehors des visites programmées en cas d'événement morbide ou du renouvellement d'un traitement et une fiche était renseignée en fonction du motif de consultation (Annexes 7 et 8). En cas d'admission en salle de soins du jour, une fiche d'hospitalisation était renseignée (Annexe 9). Les épisodes morbides étaient pris en charge selon des algorithmes de diagnostic et de traitement standardisés (Annexe 16). Les examens complémentaires, les médicaments, et les frais d'hospitalisation étaient entièrement pris en charge par le projet pendant la durée de l'étude. Les gouttes épaisses pour le diagnostic du paludisme, les hémocultures pour la recherche des bactéries et des mycobactéries, l'examen cytbactériologique des urines, la recherche de BK dans les produits biologiques, la coproculture, les examens parasitologiques des selles, étaient systématiquement effectués par le CeDReS à la demande des médecins en charge des patients. Le remboursement des frais de transport était basé sur un forfait de 1000 F CFA, soit 1,53 Euros pour chaque patient venu en consultation. Une fiche de validation était remplie pour le recueil des événements morbides à partir de la fiche « événement » (Annexe 13) du cahier d'observation qui était ensuite saisie.

Un comité de validation et de classification des événements (selon la classification de l'OMS et de CDC de 1993) validait (ou infirmait) ensuite le diagnostic retenu, en se basant sur des définitions standardisées (Annexe 16).

#### **4.7.2.2 Recherche des perdus de vue**

Des appels téléphoniques réalisés avec l'accord des patients inclus dans la cohorte ont permis de rattraper des retards sur les visites systématiques. Au cours des réunions hebdomadaires, la liste des patients qui avaient plus de 15 jours de retard était remise à l'assistante sociale qui était chargée de les contacter. Des visites à domicile étaient organisées en l'absence de nouvelles depuis plus d'un mois à compter de la date prévue pour une visite programmée (Annexe 14). Les patients qui n'ont pu effectuer les visites programmées pour des raisons de voyage ont été joints régulièrement soit au téléphone, soit par message électronique pour

obtenir les dernières nouvelles. Ces informations ont été recueillies sur une fiche de dernières nouvelles où étaient notées pour chaque patient les informations datées (Annexe 15).

Un numéro de téléphone du service était disponible pour tous les patients à l'inclusion et ils pouvaient joindre le centre de suivi aux heures de travail pour expliquer tout problème relatif à leur état de santé.

#### **4.7.3 Conséquences de la présence de la cohorte au centre médical de suivi des donneurs de sang du CNTS**

Le centre national de transfusion sanguine d'Abidjan a pour mission de répondre aux besoins nationaux en produits sanguins et dérivés et ce, en collaboration avec les services de santé des hôpitaux. Pour atteindre ses objectifs, le CNTS mène une sensibilisation au sein de la population pour couvrir les besoins estimés à 150 000 unités de sang par an. Le CNTS se trouve confronté à une prévalence assez élevée des marqueurs de la syphilis, des hépatites virales B et C et du VIH (155). Une sensibilisation est faite dès le premier contact avec le patient pour lui éviter l'infection par les germes de ces maladies, mais il se trouve que certains, dès le premier contact, sont déjà porteurs, pour la plupart asymptomatiques, d'un ou plusieurs de ces marqueurs. En Côte d'Ivoire, la véritable ère thérapeutique antirétrovirale VIH a commencé en 1998. Elle est améliorée et rendue plus accessible depuis 2004 grâce à l'aide d'urgence américaine. On assiste jusqu'à ce jour à de réels balbutiements thérapeutiques quant à la prise en charge des sujets infectés par les hépatites B et C. Dans les pays du Sud, la compréhension et le suivi des maladies chroniques restent difficiles.

Le CNTS s'est donc retrouvé confronté à un certains nombre de problèmes. Ces problèmes concernaient l'annonce des résultats positifs pour les marqueurs cités, la sensibilisation, l'orientation et le suivi psychosocial et médical des personnes volontaires initialement venues pour faire le don de leur sang.

C'est cette mission qui a été confiée au centre médical de suivi des donneurs de sang depuis 1992. En 1997, la cohorte ANRS 1220 Primo-CI commence les inclusions dans un contexte où il y a peu d'informations sur l'histoire naturelle de l'évolution de l'infection par le VIH au sud. Quand les premiers séroconvertisseurs demandaient à l'équipe médicale de suivi de la cohorte, les informations sur l'histoire naturelle, à savoir le délai d'apparition des symptômes, la survie, il n'était pas aisé de répondre. L'attitude de certains stagiaires du centre de suivi vis-à-vis des patients était peu réconfortante et même frustrante pour ces derniers. Le contact était difficile, allant jusqu'au port systématique des gants pour examiner les patients. Très

rapidement les travaux menés dans la cohorte, les stages, les formations et la documentation fournis par l'ISPED de Bordeaux, ont permis de comprendre que les patients infectés par le virus de SIDA n'étaient pas destinés à une mort immédiate en respectant un certain nombre de mesures. La publication des premiers résultats en 2002 a été l'occasion pour l'équipe médicale de donner des informations issues des données locales aux patients. Cette cohorte a ainsi permis d'aider à trouver des réponses aux questions des patients et la reformulation de certaines choses dans un vocabulaire mieux adapté au contexte social. Cette cohorte nous a donné l'occasion de voir la majorité des patients s'impliquer et adhérer à leur prise en charge psycho-sociale et thérapeutique. Cela a permis pour la plupart de contribuer à restaurer une image positive d'eux même et d'adhérer plus facilement aux mesures à prendre et aux traitements. Les difficultés liées à la prise en charge des infections opportunistes sévères au début de la cohorte sont aujourd'hui moins ressenties grâce à la disponibilité des médicaments antirétroviraux hautement actifs. En Afrique sub-saharienne, le contexte est spécifique pour les conditions socio-économiques et comportementales, la diversité et le moment de survenue de la morbidité liée au VIH, la diversité génétique virale, l'activation immunitaire. La surveillance des modifications au cours du temps (6) et, selon le contexte géographique de la progression de la maladie, permet d'évaluer l'impact potentiel des différents sous-types viraux et des virus résistants aux traitements, ainsi que l'efficacité des traitements en population. La cohorte ivoirienne ARNS 1220 PRIMO-CI nous a permis de donner les probabilités d'atteindre les critères OMS 2006 pour débiter un traitement antirétroviral (159). Ces estimations sont proches de celles décrites dans les pays industrialisés (109), ce qui pourrait être expliqué, malgré un contexte pathogène différent, par la prescription systématique de cotrimoxazole chez les patients de cette cohorte.

Le recueil systématique des facteurs de risque de contamination par le VIH à l'inclusion de la cohorte en procédant par une écoute attentive a permis à l'équipe de suivi d'obtenir des informations importantes sur les facteurs de risque d'infection. Ces informations ont été régulièrement communiquées au CNTS en vue d'améliorer le questionnaire pré-don pour une meilleure sélection des donneurs de sang. Le CNTS semble à l'aise à ce jour dans l'appel de la population pour le don de sang, aussi parce qu'il peut compter sur un centre qui assure la gestion des résultats positifs pour les différents marqueurs, notamment la gestion quotidienne des porteurs du VIH. Cela constitue un atout majeur pour encourager les personnes volontaires pour le don de sang qui redouteraient une sérologie VIH positive.

Les connaissances acquises par l'équipe médicale à travers les formations, les séminaires et leur savoir faire sont à ce jour au service de tous les sujets infectés par le VIH qui ont accepté un suivi médical dans le centre médical de suivi des donneurs de sang du CNTS d'Abidjan.

## **5 Apports de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI pour la lutte contre le VIH et la prise en charge des personnes vivant avec le VIH**

La cohorte Primo-CI a permis de recueillir des informations sur les facteurs de risque d'infection par le VIH pour aider à améliorer la sélection des donneurs de sang par l'identification des facteurs de risque de la séroconversion. L'étude de la progression clinique a porté d'une part sur les seuils d'éligibilité au traitement antirétroviral, avec différents critères qui ont évolué au cours du temps, et d'autre part sur les facteurs associés à cette progression.

### **5.1 Comportements à risque de transmission du VIH chez les donneurs de sang à Abidjan**

#### **Introduction**

Dans les pays d'Afrique au sud du Sahara, la transmission hétérosexuelle chez les adultes reste la principale voie de transmission du VIH (160-170). L'un des principaux obstacles à la prévention de la transmission sexuelle du VIH en Afrique était le faible taux de personnes conscientes de leur statut VIH, en partie en raison du refus d'effectuer le test VIH. Dans la population de sujets de plus de 15ans, le taux de sujets ayant fait le test du VIH était inférieur à 100 pour 1000 sujets en 2008 (171).

Une étude menée en Afrique du Sud fait état d'une prévalence élevée du VIH parmi les hommes hétérosexuels avec multiples partenaires sexuelles (172). Dans une publication portant sur les femmes incluses dans l'essai des méthodes d'amélioration de la reproduction et de la santé en Afrique du Sud et Zimbabwe (173), les femmes suivies après la séroconversion avaient déclaré moins de partenaires sexuels sur la période de l'étude par rapport aux femmes qui avaient gardé le statut VIH négatif.

Des comportements à risque de transmission du VIH ont été décrits auparavant dans un travail d'évaluation du comportement sexuel des donneurs de sang à Abidjan (174). Les résultats de ces travaux ont aidé à prendre connaissance d'un certain nombre de comportements chez les donneurs de sang, probablement à l'origine des séroconversions pour le VIH chez les personnes ayant effectué plus d'un don de sang à Abidjan.

La persistance des cas de séroconversion pour le VIH au CNTS d'Abidjan, pourrait être le reflet des attitudes à risque chez ces personnes. La baisse de ce risque dans les pays

industrialisés est liée aussi bien à un meilleur moyen de communication avec le donneur de sang qu'à la compréhension de la portée du don de sang.

Dans cet article, nous avons décrit les comportements à risque de transmission du VIH chez des donneurs de sang ayant fait une séroconversion pour le VIH.

**Risks behaviors in volunteer blood donors who seroconverted for HIV, Abidjan, Côte d'Ivoire 1997-2005.**  
*Transfusion.* 2010; 50:888-893

## BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

### Risk behaviors in volunteer blood donors who seroconverted for HIV, Abidjan, Côte d'Ivoire 1997 to 2005

Albert Minga, Lambert Dohoun, Yao Abo, Ali Coulibaly, Seidou Konaté, Hervé Penan Ouattara, Bath K. N'Guessan, François Dabis, Roger Salamon, and Charlotte Lewden for the ANRS 1220 PRIMO-CI Study Group

**BACKGROUND:** The residual risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission from blood products in the Abidjan National Blood Transfusion Center was estimated to be 1 in 5780 blood donations over the period 2002 through 2004. We aimed at describing risk behaviors in blood donors who seroconverted for HIV in Abidjan to improve the pre-blood donation selection.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** We investigated the behavioral profile of HIV seroconverters assessed before their HIV diagnosis, during the blood donation selection at the blood bank of Abidjan, and compared it to the profile documented after this HIV diagnosis, at enrollment in the PRIMO-CI cohort. Since 1997, enrollment in this cohort is offered to every blood donor whose delay since HIV seroconversion was 36 months or less.

**RESULTS:** Among the 418 blood donors who seroconverted for HIV between 1997 and 2005, 241 were enrolled in the cohort. Median age was 28 years and 63% were men. The median time between the last HIV-negative test and the first positive test was 7 months. Since the last blood donation, 29% of donors reported unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners, 55% unprotected sexual intercourse with one casual sexual partner, and 36% sharing of nail clippers. During the pre-blood donation questionnaire, 69% of HIV seroconverters had reported unprotected sexual intercourse since the last blood donation (vs. 89% reported after donation), and 7% had had multiple casual sexual partners (vs. 32%).

**CONCLUSION:** Volunteer blood donors who seroconverted for HIV in Abidjan reported a high proportion of unprotected sexual intercourse with casual sexual partners.

By the end of 2007, the World Health Organization (WHO) and the United Nations Joint Program on AIDS (UNAIDS) estimated that 22.5 million adults (68% of the people infected worldwide) were living with the human immunodeficiency virus (HIV) in sub-Saharan Africa,<sup>1</sup> and 1.7 million new infections occurred in the region that year.

In Côte d'Ivoire, West Africa, the prevalence of HIV-1 infection in the general population was estimated at 4.7% in 2005.<sup>1</sup> In this country, most adults are infected through heterosexual transmission and yet data on risk behaviors for HIV transmission are scarce, apart from studies conducted among clients of female sex workers.<sup>2</sup> A study conducted in South Africa reported a high HIV prevalence among heterosexual men with multiple sex partners.<sup>3</sup> High-risk behaviors in blood donors were previously observed in Abidjan.<sup>4</sup> In Zimbabwe,<sup>5</sup> the rate of heterosexual partner change was high in rural population with high HIV prevalence. A study recently showed the persistence of risk behaviors in the Ugandan rural population.<sup>6</sup> In Mali, the HIV prevalence in donations from occasional blood donors was greater than 14%.<sup>7</sup> One of the main obstacles to preventing the sexual transmission of HIV in Africa could be the low percentage of individuals aware of their HIV status, partly due to refusal of performing the HIV test.

**ABBREVIATION:** IQR = interquartile range.

From the Programme PAC-CI and the Centre National de Transfusion Sanguine, Abidjan, Côte d'Ivoire; and the Université Victor Segalen Bordeaux 2, ISPED, and INSERM, U897, Bordeaux, France.

Address reprint requests to: Albert Minga, MD, MPH, Programme PAC-CI, 18 BP 1954 Abidjan 18, Côte d'Ivoire; e-mails: minga.albert@yahoo.fr; albert.minga@pacci.ci.

Received for publication May 1, 2009; revision received September 18, 2009, and accepted September 19, 2009.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02499.x

TRANSFUSION 2010;50:888-893.

## HIV INFECTION RISK FACTORS IN ABIDJAN

In this context where most first-time blood donors are unaware of their HIV status, the residual risk of HIV transmission from blood products in the Abidjan National Blood Transfusion Center was estimated to be 1 in 5780 blood donations in the period 2002 through 2004.<sup>4</sup> The prevention of HIV transmission through blood products includes the limitation of transfusions to strictly indicated cases; the fact that blood donors are volunteer, selected, and educated; and that blood is systematically screened for HIV antibodies.<sup>9</sup> Donor selection uses structured questionnaires to exclude recently infected donors at high risk of HIV transmission, that is, donors who may be in the window period of infection before the apparition of HIV antibodies or whose recent HIV infection may not have been detected by the standard serologic screening techniques used at the blood transfusion center. This step is particularly crucial in a context of high prevalence of HIV infection like in Ivory Coast. Despite these precautions, blood donors are still detected to be HIV-positive each year in this blood bank. In industrialized countries, blood donors at high risk for HIV transmission who were informed on viral transmission and provided free HIV testing self-exclude from donation. Such a practice should be promoted among those in charge of organizing blood donation in countries with limited resources.<sup>10</sup> A survey performed in 2001 to 2002 showed that a majority of the HIV-negative regular blood donors in the Abidjan National Blood Transfusion Center reported multiple partners and an intermittent use of condoms.<sup>4</sup> In this study, we aimed at describing risk behaviors in blood donors who seroconverted for HIV to improve the pre-blood donation selection process in Abidjan.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

The National Blood Transfusion Center of Abidjan is coordinating all blood donations in Ivory Coast. Blood donors are nonremunerated adult volunteers. The number of blood donations per year is limited to five in men and four in women. Informed consent for HIV testing, syphilis, and hepatitis B and C diagnosis is obtained at each donation. The Blood Bank Medical Center, the HIV care clinic of the National Blood Transfusion Center, is in charge of the medical follow-up of individuals diagnosed for one of the screened infections. Patients are informed that the results of these tests will be available at the Blood Bank Medical Center on a voluntary basis and after an individual post-test counseling. Before each blood donation, a 5-minute standard questionnaire is administered individually by a physician. The objective of this questionnaire is to exclude donors at risk of HIV, viral hepatitis infection, or sexually transmitted infections. Regarding the risk of HIV transmission, the exclusion criteria for blood donation are partner known to be HIV-positive, man who had sex with

another man in the previous 3 months or since the previous blood donation, unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners, sexual intercourse with a female sexual worker, or sexually transmitted infection since the previous blood donation.

The French Agency for Research on AIDS (ANRS) 1220 PRIMO-CI prospective cohort was initiated in June 1997 in the Blood Bank Medical Center, the HIV care clinic of the National Center of Blood Transfusion, in Abidjan, and aimed to describe the evolution of HIV infection since seroconversion.<sup>11,12</sup> HIV-1 seroconverters at the Blood Bank Medical Center were identified among the repeat blood donors, that is, individuals who had given blood at least two times. They were followed as early as possible after seroconversion was demonstrated. Enrollment in the PRIMO-CI cohort was proposed to every blood donor: 1) diagnosed with HIV-1, HIV-2, or HIV-1 and -2 infection after a blood donation; 2) HIV-seronegative at the preceding donation; 3) who returned to the clinic to be informed of the HIV test result; and 4) had an estimated date of seroconversion less than 36 months before enrollment. The date of seroconversion was estimated as the midpoint between the last negative and the first positive HIV test. At entry in the ANRS 1220 cohort, participants were administered a questionnaire. The questionnaire administered at enrollment in the PRIMO-CI cohort was more detailed and response time was longer than for the pre-blood donation questionnaire. All patients with an estimated date of seroconversion between June 1997 and April 2005 were eligible for this analysis. The study protocol was approved by the ethics committee of the national Ivorian program on AIDS and the institutional review board of the ANRS.

### Data collection

We investigated the HIV seroconverters' behavioral profile as documented by the blood donation selection questionnaire administered before HIV diagnosis and compared it to the profile reported within the postdonation questionnaire administered after the HIV diagnosis at enrollment in the PRIMO-CI cohort. The following behavioral data were systematically collected within the questionnaire administered before the blood donation: use of condoms, sexual intercourse with a female sexual worker, change of sexual partners since the last blood donation, sexually transmitted infection, blood transfusion, and injection drug use. After informed consent was obtained for enrollment in the cohort, a questionnaire was administered to document risk factors of HIV infection between the last HIV-negative test and the first HIV-positive test. The following risk behaviors or situations were documented: known HIV-positive sexual partner, unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners, unprotected sexual intercourse with one casual sexual partner, sexually transmitted infection, blood transfusion,

## MINGA ET AL.

intravenous drug use, and sharing of nail clippers. The duration of the administration of the questionnaire was approximately 30 minutes. The sexual partners of the study participants who agreed to be tested for HIV were tested free of charge.

### Biologic analysis

The diagnosis of HIV infection was based on two repeated reactive enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs; Murex ICE 1-0-2, Abbott, North Chicago, IL; Vironostika HIV Uniform II, Organon Technika BV, Asko Nobel, Boxtel, the Netherlands). Before enrollment in the cohort, HIV infection was confirmed and HIV-1 and HIV-2 typing was established on a subtype blood sample using two ELISAs (Murex ICE 1-0-2, Peptilav-Lav 1-2, Pasteur Diagnostics, Marne-la-Coquette, France).

### Statistical analysis

Use of condom, number of casual sexual partners, previous sexually transmitted infection, and sexual intercourse with a female sexual worker were compared between two questionnaires: the predonation questionnaire administered at the last blood donation and the postdonation questionnaire administered at enrollment in the cohort. Additional risk behaviors were described from the postdonation questionnaire to identify the most relevant question that would improve the selection of blood donors. For the present analysis, data were taken into account until April 2005, when this predonation questionnaire was revised by the National Blood Transfusion Center of

Abidjan. The paired McNemar's test was used for comparing common qualitative pre- and postdonation variables. Computer software (STATA 9.2, StataCorp LP, College Station, TX) was used for statistical analysis.

## RESULTS

From June 1997 to April 2005, 418 blood donors seroconverted for HIV. Among them, 241 (58%) were enrolled in the ANRS 1220 PRIMO-CI cohort (HIV-1,  $n = 240$  and one HIV-1 and -2). The reasons for nonenrollment in 177 individuals were refusal of posttest counseling ( $n = 56$ ), refusal of enrollment after the confirmation of the HIV test ( $n = 63$ ), and noneligibility ( $n = 58$ ). The 241 adults enrolled were primarily men (63%), median age was 28 years (interquartile range [IQR] 25-34), 73% had a post-secondary school level education, and half were unemployed (Table 1). The median time between the last HIV-negative test and the first HIV-positive test was 7 months (IQR, 3-18). The median time from the estimated date of seroconversion to enrollment in the cohort was 9 months (IQR, 5-18). Among the 241 participants, one in three were single, two-thirds reported living in a stable couple, and two men reported having sex with men. Since the last blood donation, the donation that indicated HIV seroconversion, 29% of the participants reported unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners, 55% unprotected sexual intercourse with one casual sexual partner, and 36% sharing of nail clippers.

During the pre-blood donation questionnaire, 69% of HIV seroconverters reported unprotected sexual intercourse since the last blood donation (vs. 89% reported at

**TABLE 1. Risk behaviors among blood donors who seroconverted for HIV, ANRS PRIMO-CI 1220 cohort, Abidjan, June 1997 to April 2005, survey entry questionnaire**

| Patient characteristics and potential risk behaviors or situations  | Men, $n = 152$ (63%) | Women, $n = 89$ (37%) | Total, $n = 241$ (100%) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Median age (IQR)                                                    | 30 (26-36)           | 26 (23-30)            | 28 (25-34)              |
| Median time in months between LHNT and FHPT (IQR)                   | 5.7 (2.9-12.2)       | 13.1 (5.7-26.4)       | 6.9 (3.3-18.3)          |
| Median time in months between FHPT and inclusion (IQR)              | 3.3 (1.6-7.9)        | 1.7 (0.6-4.9)         | 2.9 (1.2-6.42)          |
| Schooling (%)                                                       |                      |                       |                         |
| Illiterate                                                          | 5 (3.3)              | 10 (11.2)             | 15 (6.2)                |
| Primary school level                                                | 29 (19.1)            | 22 (24.7)             | 51 (21.2)               |
| Secondary school level or more                                      | 118 (77.6)           | 57 (64.0)             | 175 (72.6)              |
| Unemployed (%)                                                      | 94 (61.8)            | 39 (43.8)             | 133 (55.2)              |
| Marital status (%)                                                  |                      |                       |                         |
| Single                                                              | 62 (40.8)            | 20 (22.5)             | 82 (34)                 |
| In union (married or free union)                                    | 84 (55.3)            | 66 (74.2)             | 150 (62.2)              |
| Divorced or widowed                                                 | 6 (3.9)              | 3 (3.4)               | 9 (3.7)                 |
| Potential risk behaviors or situations                              |                      |                       |                         |
| Partner known to be positive for HIV (%)                            | 2 (1.3)              | 1 (1.2)               | 3 (1.2)                 |
| Men who have sex with men (%)                                       | 2 (1.3)              | —                     | —                       |
| In the previous 3 months or since the previous blood donation (%)   |                      |                       |                         |
| Unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners | 48 (31.5)            | 23 (25.6)             | 71 (29.4)               |
| Unprotected sexual intercourse with one casual sexual partner       | 79 (51.7)            | 54 (60.3)             | 133 (54.8)              |
| Sexually transmitted infection                                      | 21 (13.9)            | 13 (14.6)             | 34 (14.2)               |
| Blood transfusion (%)                                               | 0 (0.0)              | 0 (0.0)               | 0 (0.0)                 |
| Use of injected drugs (%)                                           | 0 (0.0)              | 0 (0.0)               | 0 (0.0)                 |
| Sharing of nail clippers (%)                                        | 51 (33.6)            | 37 (41.4)             | 88 (36.4)               |

FHPT = first HIV-positive test; LHNT = last HIV-negative test.

postdonation), 7% reported multiple casual sexual partners (vs. 32%), and only 1% of these patients reported a sexually transmitted infection (vs. 14%; Table 2). No significant differences were observed between responses of men and women.

## DISCUSSION

The proportion of unprotected sexual intercourse with casual partners was high in volunteer blood donors who seroconverted for HIV in Abidjan. We observed an under-reporting of sexual risk behaviors during the pre-blood donation selection compared with the postdonation questionnaire. Moreover, risk behaviors of HIV contamination were identified after donation that had not been identified though the pre-blood donation questionnaire.

### Limitations of the study

We compared information collected through two questionnaires that had not been administered at the same time. The 58 patients were not eligible because they did not meet the eligible criteria that were 18 or more years old, HIV-1 or HIV-1 and -2 infected, a previous HIV-negative test, a positive HIV serology confirmed in two different laboratories, no previous antiretroviral treatment, and less than 36 months since the date of seroconversion, as estimated by the median date between negative and positive serologies. Moreover, patients living outside from Abidjan and its large surroundings were not enrolled. Changes in risk behaviors may theoretically have occurred between both questionnaires. However, the questionnaire administered after HIV diagnosis was the only one available to verify the predonation information. Moreover, knowledge of their HIV status may have led individuals to report more easily risk factors than before blood donation. Finally, the PRIMO-CI enrollment questionnaire collected behaviors between last negative and first positive HIV test and this may have led to some recall bias. Nevertheless, some questions were identical in both questionnaires and could be compared. Moreover, given the extent of the differences observed, we believe that these findings can be taken into account to propose specific improvements in the selection process of blood donors in Abidjan and in blood safety.

### Risk behaviors in blood donors compared to other settings

Despite some improvements in the selection of blood donors since 1999, behaviors at risk of HIV transmission are still largely undetected in regular blood donors. This report from Abidjan shows clearly that some HIV-1 seroconverters underreported their sexual behavior during the interview before blood donation. The questionnaire

**TABLE 2. Reported sexual activity at the pre- and postdonation questionnaire among blood donors who seroconverted for HIV, ANRS 1220 PRIMO-CI cohort, Abidjan, June 1997 to April 2005**

| Reported sexual activity                                        | Predonation questionnaire* |                | Postdonation questionnaire† |                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|                                                                 | Men (n = 152)              | Women (n = 89) | Men (n = 152)               | Women (n = 89) |
| No condom use between LHNT and FHPT (%)                         | 104 (68.4)                 | 62 (69.7)      | 131 (86.2)                  | 83 (93.3)      |
| More than one sexual partner (%)                                | 12 (7.9)                   | 5 (5.6)        | 53 (35.0)                   | 23 (25.6)      |
| Sexually transmitted infection ( $p < 1.8 \times 10^{-4}$ ) (%) | 0.0                        | 2 (2.2)        | 21 (13.9)                   | 13 (14.6)      |
| Sexual intercourse with a female sexual worker (%)              | 3 (1.7)                    | 0              |                             |                |
| Total (n = 241)                                                 | 166 (68.9)                 | 17 (7.1)       | 182 (88.2)                  | 36 (14.2)      |
| Total (n = 241)                                                 |                            |                |                             |                |
|                                                                 |                            |                |                             |                |

\* Predonation questionnaire: the questionnaire administered during the blood donation selection, before HIV diagnosis was done.

† Postdonation questionnaire: the questionnaire administered at PRIMO-CI cohort enrolment, after HIV diagnosis.

FHPT = first HIV-positive test; LHNT = last HIV-negative test.

## MINGA ET AL.

administered at enrollment in the PRIMO-CI cohort was more detailed and the duration for interviewing the patient was longer than for the pre-blood donation questionnaire. Moreover, information about HIV status may have encouraged HIV seroconverters to disclose their actual sexual behavior during the interview at enrollment in the PRIMO-CI cohort.

Several behaviors are known to be associated with the risk of HIV transmission: unprotected sexual intercourse with casual sexual partners, multiple partnerships, unprotected sexual intercourse with multiple casual sexual partners, sexual intercourse with a sex worker, history of sexually transmitted infections, and use of shared material.<sup>13-15</sup> Moreover, it is likely that the blood donors recruited within this study were infected by their regular/stable sexual partner. Indeed, several studies in Africa have shown the impact of heterosexual intercourse on the HIV incidence in the general population.<sup>16-19</sup> Regarding sexually transmitted infections, a study in Tanzania showed an association between some sexually transmitted diseases such as herpes simplex virus type-2 and HIV incidence.<sup>20</sup>

### Risk of HIV transmission through transfusion

The HIV residual risk between 2002 and 2004 was about 1 in 5783 blood donations in Abidjan.<sup>8</sup> It was 1 in 8562 in Conakry<sup>21</sup> and 2.6 in 100,000 donations in South Africa.<sup>22</sup> HIV transmission risk due to blood transfusion remains important in Africa.<sup>7,8,21</sup> In industrialized countries this risk is very low (1/2500,000 in France and 1/2,300,000 in the United States).<sup>23,24</sup> This may result from a better biologic detection of HIV infection, since the HIV RNA is performed in blood donation centers. Moreover, studies performed in industrialized countries showed a self-exclusion of high-risk blood donors for HIV transmission after an enhancement of their knowledge about viral transmission and practice of free testing.<sup>10</sup> Such experiences should be encouraging for those in charge of organizing blood donation in countries with limited resources. The fact that blood donors in Abidjan are volunteers<sup>11</sup> may limit the risk of blood donation motivated by earning money. Nevertheless, because nucleic acid testing is not performed in this center, the window of time before detection of antibodies remains large.

### Suggestions for improving the predonation selection

The National Blood Transfusion Center of Abidjan still detects new seroconversions each year despite prevention interventions at each blood donation, including extensive information on HIV/AIDS and individual counseling.<sup>4</sup> The reason why seroconverters who declared their risk behavior during the pre-blood donation questionnaire were

allowed to donate should be more deeply investigated. Although we acknowledge the efforts made by the blood center to exclude blood donors at risk of HIV transmission, repeated blood donors with unknown HIV-serostatus sexual partners are still subject to an HIV transmission risk. In this study, some of patients declared having had unprotected sexual intercourse since the last HIV-negative test. The HIV status of these partners was not available at PRIMO-CI study entry. These blood donors are likely to have been infected by their usual sexual partners, and thus additional interventions targeted at stable partnerships are needed to reduce the incidence of HIV infection in populations of blood donors. Our study may assist physicians with their decision-making during the predonation selection process. The short time duration of the current preselection questionnaire may lead to decisions made too rapidly. The selection method preceding blood donation should be improved. Specific interventions targeted toward stable partnerships are needed and the sexual partners of regular blood donors should be tested for HIV. Notification by blood donors of all sexually transmitted diseases and all behaviors at risk of HIV transmission must be encouraged. Moreover, the interview, including individual support, must be systematically repeated before each donation to exclude high-risk blood donors.

In conclusion, including extensive information on HIV/AIDS and individual counseling is crucial for selecting blood donors. In the long term, we believe that educating blood donors will remain one of the keys to guaranteeing blood safety. It will be important to further link such an educational initiative with the broader national HIV/AIDS program and to promote blood donation as part of a safe lifestyle to prevent the spread of HIV through blood transfusion and high-risk behaviors. The blood donors at risk of HIV transmission should exclude themselves and be discouraged to continue giving blood through adequate counseling. The information provided should clearly state that safe behaviors and self-exclusion for blood donation can prevent HIV transmission by blood transfusion.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Drs Koffi Nicole Abé and Hyda Jules of the National Blood Transfusion Center for contributing to this study.

### REFERENCES

1. UNAIDS, World Health Organization. AIDS epidemic update. 2006 [cited 2007 Jun 29]. Available from: URL: [http://www.who.int/hiv/mediacentre/2006\\_EpiUpdate\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/2006_EpiUpdate_en.pdf)
2. Vuylsteke B, Ghys P, Traoré M, Konan Y, Mah-Bi G, Maurice C, Soroh D, Diarra JN, Roels TH, Laga M. HIV

# HIV INFECTION RISK FACTORS IN ABIDJAN

- prevalence and risk behavior among clients of female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003;17:1691-4.
3. Chopra M, Townsend L, Johnston L, Mathews C, Tomlinson M, O'bra H, Kendall C. Estimating HIV prevalence and risk behaviors among high-risk heterosexual men with multiple sex partners: use of respondent-driven sampling. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:72-7.
4. Minga A, Huët C, Dohoun L, Abo Y, Bonard D, Gourvellec G, Coulibaly A, Konate S, Dabis F, Salamon R. Behavior assessment of blood donors facing the risk of HIV infection, Abidjan, Cote D'Ivoire, 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:618-21.
5. Lopman B, Nyamukapa C, Hallett T, Mushati P, Spark-du Preez N, Kurwa F, Wambe M, Gregson S. Role of widows in the heterosexual transmission of HIV in Manicaland, Zimbabwe, 1998-2003. *Sex Transm Infect* 2009;85 Suppl 1:i41-8.
6. Biraro S, Shafer L, Kleinschmidt I, Wolff B, Karabalinde A, Nalwoga A, Musinguzi J, Kirungi W, Opio A, Whitworth J, Grosskurth H. Is sexual risk taking behaviour changing in rural south-west Uganda? Behaviour trends in a rural population cohort 1993-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85 Suppl 1:i3-11.
7. Tounkara A, Diakite M, Noumsi G, Sarro Y, Siddiqui S, Parta M. Retrospective surveillance of HIV prevalence in blood donors can help in the selection of the best social group for blood donation in Mali. *Transfus Med* 2009;19:252-9.
8. Ouattara H, Siransy-Bogui L, Fretz C, Diane K, Konate S, Koidio A, Minga KA, Hyda J, Koffi-Abe N, Offoumou AM, Abisse S. Residual risk of HIV, HVB and HCV transmission by blood transfusion between 2002 and 2004 at the Abidjan National Blood Transfusion Center. *Transfus Clin Biol* 2006;13:212-5.
9. King S, AuBuchon J, Barrowman N, Follea G, Giroux M, Kim W, Kreppner J, Millson P, Squires B, Shaul RZ. Consensus statement from the consensus conference on blood-borne human immunodeficiency virus and hepatitis: optimizing the donor-selection process. *Vox Sang* 2002;83:188-93.
10. Sharma U, Schreiber G, Glynn S, Nass C, Higgins M, Tu Y, Bethel J, Williams AE. Retrovirus Epidemiology Donor Study. Knowledge of HIV/AIDS transmission and screening in United States blood donors. *Transfusion* 2001;41:1341-50.
11. Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, Minga A, Nerrienet E, Huet C, Gourvellec G, Bonard D, Coulibaly I, Combe P, Dabis F, Bondurand A, Montagnier L. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:149-57.
12. Minga A, Huet C, Coulibaly I, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, Gourvellec G, Coulibaly Y, Konaté S, Dabis F, Bondurand A, Salamon R. [Profile of HIV infected patients among blood donors in Abidjan, Cote d'Ivoire (1992-1999)]. *Bull Soc Pathol Exot* 2005;98:123-6.
13. Ryder R, Kamenga C, Jingu M, Mbuyi N, Mbu L, Behets F. Pregnancy and HIV-1 incidence in 178 married couples with discordant HIV-1 serostatus: additional experience at an HIV-1 counselling centre in the Democratic Republic of the Congo. *Trop Med Int Health* 2000;5:482-7.
14. Quigley M, Morgan D, Malamba S, Mayanja B, Okongo M, Carpenter L, Whitworth JA. Case-control study of risk factors for incident HIV infection in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:418-25.
15. Hugonnet S, Mosha F, Todd J, Mugeye K, Klokke A, Ndeki L, Ross D, Grosskurth H, Hayes R. Incidence of HIV infection in stable sexual partnerships: a retrospective cohort study of 1802 couples in Mwanza Region, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:73-80.
16. Schmid G, Buve A, Mugenyi P, Garnett G, Hayes R, Williams B, Calleja JG, De Cock KM, Whitworth JA, Kapiga SH, Ghys PD, Hankins C, Zaba B, Heimer R, Boerma JT. Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe injections. *Lancet* 2004;363:482-8.
17. Okware S, Opio A, Musinguzi J, Waibale P. Fighting HIV/AIDS: is success possible? *Bull World Health Organ* 2001;79:1113-20.
18. Ali M, Cleland J, Shah I. Condom use within marriage: a neglected HIV intervention. *Bull World Health Organ* 2004;82:180-6.
19. Todd J, Grosskurth H, Changalucha J, Obasi A, Mosha F, Balira R, Orroth K, Hugonnet S, Pujades M, Ross D, Gavyole A, Mabey D, Hayes R. Risk factors influencing HIV infection incidence in a rural African population: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2006;193:458-66.
20. del Mar Pujades Rodriguez M, Obasi A, Mosha F, Todd J, Brown D, Changalucha J, Mabey D, Ross D, Grosskurth H, Hayes R. Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania. *AIDS* 2002;16:451-62.
21. Loua A, Sow E, Magassouba F, Camara M, Balde M. Evaluation of residual infectious risk among blood donors in National Center of Blood Transfusion in Conakry. *Transfus Clin Biol* 2004;11:98-100.
22. Heyns Adu P, Benjamin R, Swanevelder J, Laycock M, Pappalardo B, Crookes R, Wright DJ, Busch MP. Prevalence of HIV-1 in blood donations following implementation of a structured blood safety policy in South Africa. *JAMA* 2006;295:519-26.
23. Pillonel J, Laperche S. [Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2002 and impact of viral genome screening (Nucleic Acid Testing)]. *Transfus Clin Biol* 2004;11:81-6.
24. Busch M, Glynn S, Stramer S, Strong D, Caglioti S, Wright D, Pappalardo B, Kleinman SH; NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64. ■

## **Discussion partielle**

### **Rappel des résultats**

A l'aide d'un questionnaire détaillé administré après le diagnostic du VIH, ce travail a mis en évidence l'existence des comportements à risque de transmission du VIH chez les séroconvertisseurs pour ce virus, et probablement chez les volontaires bénévoles qui continuent les dons de sang à Abidjan. En effet, deux hommes ont déclaré des habitudes de rapports sexuels avec des hommes alors qu'il s'agissait d'un critère d'exclusion du don de sang. Ce nombre d'homosexuels masculins est passé à ce jour à cinq sur 208 hommes inclus dans la cohorte Primo-CI, soit 2,40%. Entre la dernière sérologie VIH négative et le dernier don de sang qui a révélé la séroconversion pour le VIH, 29% des participants ont déclaré des rapports sexuels non protégés avec de multiples partenaires sexuels occasionnels, 55% des participants ont déclaré des relations sexuelles non protégées avec un partenaire sexuel occasionnel, et 36% ont indiqué le partage d'objets tranchants susceptibles de transmettre le VIH tels que chez les coupeurs d'ongles ambulants. Au total, 69% des personnes ayant fait une séroconversion pour le VIH ont signalé des rapports sexuels non protégés depuis le dernier don de sang au cours de l'entretien avant le don de sang (ce pourcentage était de 89% à l'inclusion de la cohorte Primo-CI), 7% ont déclaré plusieurs partenaires sexuels occasionnels (32% à l'inclusion dans Primo-CI), et seulement 1% de ces patients avaient une infection sexuellement transmissible (14% à l'inclusion dans Primo-CI).

### **Discussion partielle**

La proportion de rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels était élevée chez les donneurs de sang bénévoles qui ont fait une séroconversion pour le VIH à Abidjan sur la période de notre étude. Nous avons observé une sous-déclaration des comportements sexuels à risque au cours de la sélection des donneurs de sang par le questionnaire pré-don en comparaison avec les réponses obtenues à l'inclusion de la cohorte Primo-CI. En outre, les comportements à risque de contamination par le VIH ont été identifiés après le don de sang, ces comportements n'ayant pas été identifiés au cours de la sélection des donneurs de sang. Parmi ces séroconvertisseurs recrutés dans la population des donneurs de sang du sexe masculin à Abidjan, 2,4% ont déclaré des habitudes homosexuelles masculines. Habituellement, les personnes qui s'affichent pour cette appartenance sexuelle sont exclues des dons de sang.

Ce travail avait quelques limites, notamment l'administration des deux questionnaires à des périodes différentes. Le questionnaire administré après l'annonce du diagnostic de la sérologie VIH a pu être l'occasion pour ces personnes de communiquer plus facilement sur la

source éventuelle de leur séroconversion. Néanmoins, certaines questions ont été identiques dans les deux questionnaires (entretien avant le dernier don de sang et à l'inclusion de la cohorte Primo-CI) et ont pu être comparées. Enfin, le questionnaire à l'inclusion de la cohorte était administré pendant un temps plus long. Cependant, le questionnaire administré après le diagnostic du VIH était la seule source disponible pour vérifier les informations données avant le don de sang.

Compte tenu de l'ampleur des différences observées, nous avons estimé que ces résultats pouvaient être pris en compte pour proposer des améliorations spécifiques dans le processus de sélection des donneurs de sang à Abidjan pour la sécurité des produits sanguins distribués par le CNTS.

Le risque résiduel de transmission du virus du SIDA entre 2002 et 2004 était estimé à 1 pour 5783 dons de sang dans la population des donneurs de sang à Abidjan (155). Ce risque était de 1 pour 8562 à Conakry en Guinée (175), de 2,6 pour 100.000 dons de sang en Afrique du sud (176). En 2010, une approche du calcul du risque résiduel par un model mathématique (177) donnait des risques plus élevés de transmission du VIH par la transfusion sanguine au Congo, 1 pour 1313 dons de sang; en Côte d'Ivoire, 1 pour 1231; au Mali, 1 pour 1250 et au Sénégal, 1 pour 615. Une réévaluation du risque résiduel de transmission du VIH par la transfusion sanguine sur la période de 2002 à 2008 donnait des risques résiduels relativement plus faibles qui variaient de 1 pour 90.200 dons de sang au Sénégal, 1 pour 55 000 dons au Burkina Faso, 1 pour 26 600 dons au Mali, 1 pour 25 700 dons en Côte d'Ivoire et 1 pour 25.600 dons au Congo (178). Malgré ces variations des résultats selon les méthodes utilisées, le risque de transmission du VIH par la transfusion sanguine reste plus élevé en Afrique comparativement aux pays développés.

Dans ces pays développés, ce risque résiduel était beaucoup plus faible (1/2500 000 en France et 1/2 300 000 aux États-Unis) (179, 180). Des stratégies ont été mises en place pour réduire d'avantage ce risque (181).

Le faible risque résiduel dans ces pays peut résulter de l'existence des meilleurs moyens de détection précoce du VIH, étant donné que la recherche de l'ARN du VIH est effectuée sur tous les prélèvements de don du sang. Mais la compréhension de la responsabilité des donneurs de sang dans ces pays conduisant à une auto-exclusion en cas de détection des sujets à risque semblent plus peser dans la balance. En effet, l'éducation des donneurs de sang et

leur compréhension de cette éducation permet de réduire le nombre de personnes à risque de porter le VIH de se présenter pour le don de sang.

Le fait que les donneurs de sang à Abidjan soient des volontaires bénévoles a pu limiter le risque de dons de sang motivés par l'intérêt matériel, l'argent. Néanmoins, le fait de ne pas utiliser les tests de détection plus précoce, la fenêtre sérologique avant la détection d'anticorps reste plus large comparativement aux pays à revenus élevés. En outre, des études réalisées dans les pays industrialisés ont montré une auto exclusion des donneurs de sang à risque permettant d'éliminer d'emblée les personnes à haut risque de transmission du VIH. Ce type d'expérience doit être encouragé dans le contexte d'une ville comme Abidjan par les personnes chargées d'organiser le don de sang, ainsi que dans tous les pays à faibles ressources.

### **Suggestions pour améliorer la sélection des donneurs de sang**

Le Centre national de transfusion sanguine d'Abidjan continue de détecter de nouvelles séroconversions chaque année, malgré les interventions de prévention lors de chaque don de sang, y compris des informations sur le VIH / sida et l'entretien individuel. La raison pour laquelle ces sujets séroconvertisseurs ont peu déclaré leur comportement à risque au cours du dernier don de sang doit être étudiée plus profondément. Bien que nous reconnaissons les efforts déployés par le centre de transfusion d'exclure les donneurs de sang à risque de transmission du VIH, certains donneurs de sang continuent d'avoir des rapports intimes répétés avec des partenaires de statut VIH inconnu. Dans cette étude, certains des patients ont déclaré avoir eu des rapports sexuels non protégés avec leur partenaire habituel (le). Le statut sérologique de ces partenaires n'étaient pas disponibles à l'inclusion de la cohorte ANRS 1220 PRIMO-CI. Ces donneurs de sang sont susceptibles d'avoir été infectés par leur partenaire sexuel habituel(le), et donc des interventions supplémentaires ciblées sur des partenariats stables sont nécessaires pour réduire l'incidence de l'infection à VIH dans les populations de donneurs de sang. Notre étude pourrait aider les médecins à leur prise de décision lors de la sélection des donneurs de sang. La notification par les donneurs de sang de toutes les maladies transmises sexuellement et tous les comportements à risque de transmission du VIH devrait être encouragée. En outre, l'entretien, y compris un soutien individuel, doivent être systématiquement répétés avant chaque don de sang de sorte à exclure tout donneur de sang à haut risque de transmission du VIH. La durée de temps limitée de la soumission du questionnaire de présélection sur la période de notre travail a pu conduire à des

décisions prises trop rapidement. La méthode de sélection précédant le don de sang devrait être améliorée. Les interventions spécifiques ciblées vers des partenariats stables sont nécessaires et les partenaires sexuels des donneurs de sang réguliers doivent être testés pour le VIH.

En résumé, l'entretien individuel avec le donneur de sang avant chaque don est crucial pour la sélection des donneurs de sang. Les conditions de cet entretien doivent permettre au donneur de sang de dire la vérité, rien que la vérité au médecin qui est en face de lui. Ceci nécessite qu'il soit mis en confiance et qu'il puisse mesurer la responsabilité de l'acte qui consiste à faire un don de sang. À long terme, nous croyons que l'éducation des donneurs de sang restera l'une des clés pour garantir la sécurité du sang. Il est important d'établir un lien avec le programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH pour une initiative éducative plus large et promouvoir le don du sang dans le cadre d'un mode de vie sécuritaire pour prévenir la propagation du VIH par transfusion sanguine et les comportements à risque élevé. L'information fournie doit clairement indiquer que les comportements sécuritaires et auto-exclusion du don de sang peuvent prévenir la transmission du VIH par transfusion sanguine.

En conclusion, cette étude a contribué à la mise en place d'échanges réguliers entre les médecins chargés de la sélection des dons de sang et l'équipe de la cohorte Primo-CI. Il s'agit :

- communication sur les cas pratiques.
- aide à la reformulation du questionnaire pré-don.
- aide à l'identification et la gestion des couples séro-différents pour le VIH.
- aide à la prévention de la transmission dans les couples séro-différents pour le VIH.
- assurance d'une prise en charge médicale et psychosociale pour les sujets dépistés positifs pour le VIH dans le cadre du programme national de prise en charge par un personnel formé à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.
- possibilité pour le CNTS d'orienter certains volontaires non éligibles au centre de dépistage volontaire et gratuit du CMSDS.

Depuis 2006, un nouveau questionnaire est soumis aux donneurs de sang du CNTS d'Abidjan. Cependant, une nouvelle évaluation des comportements à risque des séroconvertisseurs des cinq dernières années des donneurs de sang du CNTS d'Abidjan est nécessaire pour pouvoir apprécier l'apport de ce nouvel outil de lutte contre les germes transmissibles par le sang dont le VIH

## **5.2 Etude de la progression de la maladie dans la cohorte ANRS 1220 Primo-CI**

### **5.2.1 Progression vers les critères OMS de mise sous traitement antirétroviral**

En 2003, 2006 et 2009, les experts de l'OMS ont défini des critères pour l'initiation des antirétroviraux dans les pays à faibles ressources, basés sur le stade clinique, en fonction de la disponibilité des marqueurs de laboratoire, soit les lymphocytes CD4 ou le nombre total de lymphocytes (11, 157, 182).

Dans cette étude, nous avons décrit la morbidité liée au VIH et celle non liée au VIH, le délai d'évolution vers les événements cliniques stades II, III ou IV de l'OMS et la probabilité pour initier une multithérapie antirétrovirale en fonction des critères clinico-biologiques en vigueur au moment de notre étude (157).

**Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire.**

*Bull World Health Organ.* 2007; 85:116-123

## Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire

Albert Minga,<sup>a</sup> Christine Danel,<sup>a</sup> Yao Abo,<sup>a</sup> Lambert Dohoun,<sup>a</sup> Dominique Bonard,<sup>a</sup> Ali Coulibaly,<sup>a</sup> Julien Duvignac,<sup>b</sup> François Dabis,<sup>b</sup> Roger Salamon<sup>b</sup> & Xavier Anglaret<sup>b</sup> for the ANRS 1220 Study Group

**Objective** To estimate the probability of reaching the criteria for starting highly active antiretroviral therapy (HAART) in a prospective cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire.

**Methods** We recruited participants from HIV-positive donors at the blood bank of Abidjan for whom the delay since the estimated date of seroconversion (midpoint between last negative and first positive HIV-1 test) was  $\leq 36$  months. Participants were offered early trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) prophylaxis, twice-yearly measurement of CD4 count and we made standardized records of morbidity. We used the Kaplan-Meier method to estimate the probability of reaching the criteria for starting HAART according to WHO 2006 guidelines.

**Findings** 217 adults (77 women (35%)) were followed up during 668 person-years (PY). The most frequent diseases recorded were mild bacterial diseases (6.0 per 100 PY), malaria (3.6/100 PY), herpes zoster (3.4/100 PY), severe bacterial diseases (3.1/100 PY) and tuberculosis (2.1/100 PY). The probability of reaching the WHO 2006 criteria for HAART initiation was estimated at 0.09, 0.16, 0.24, 0.36 and 0.44 at 1, 2, 3, 4 and 5 years, respectively.

**Conclusion** Our data underline the incidence of the early HIV morbidity in an Ivorian adult population and provide support for HIV testing to be made more readily available and for early follow-up of HIV-infected adults in West Africa.

Bulletin of the World Health Organization 2007;85:116-123.

Une traduction en français de ce résumé figure à la fin de l'article. Al final del artículo se facilita una traducción al español.

الترجمة العربية لهذا الخلاصة في نهاية النص الكامل لهذا المقالة.

### Introduction

Experts from the World Health Organization (WHO) and the United Nations Joint Programme on AIDS (UNAIDS) have estimated that at the end of 2005, 65% of the 39 million people with HIV worldwide were living in sub-Saharan Africa.<sup>1</sup>

In Africa, only a small proportion of people who need highly active antiretroviral therapy (HAART) are currently being treated. However, the number who receive HAART has been increasing rapidly since 2004, and will continue to increase within the next few years thanks to national and international funds and initiatives.

In 2003 and 2006, WHO experts defined criteria for initiating HAART in low-resource areas based on clinical criteria and, depending on the availability of laboratory facilities, either CD4 count or total lymphocyte count. Since cohort studies of patients from the time of HIV seroconversion are rare, little is known

about the natural history of HIV/AIDS in sub-Saharan Africa and, therefore, about the probability of patients reaching WHO clinical and/or biological HAART starting criteria.

Here, we describe early HIV and non-HIV morbidity, time to first WHO-stage II, III or IV clinical events, and time to reach WHO criteria for starting HAART in a cohort of HIV-infected adults recruited shortly after their estimated date of HIV-seroconversion at the national blood bank of Abidjan, Côte d'Ivoire.

### Methods

#### Patients

Recruitment for the The Primo-CI ANRS 1220 prospective cohort started in 1997 in the HIV care clinic (FonSIDA clinic) of the Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), at the national blood bank of Abidjan.<sup>2</sup> The study protocol was approved by the ethics committees of the national Ivorian program

on AIDS and the institutional review board of the French Agency for Research on AIDS (ANRS).

In the Côte d'Ivoire, blood donors are adult volunteers who are not paid. Blood donations are limited to five per year in men and four per year in women. Informed consent to test for HIV, syphilis, hepatitis B and hepatitis C is obtained at each donation. Patients are informed that they can, if they wish, obtain results of these tests at the FonSIDA clinic after a post-test counselling session.

From 9 June 1997 enrolment in the Primo-CI cohort was proposed to each blood donor who: (i) was diagnosed with HIV-1 or HIV-1 and HIV-2 co-infection during a blood donation; (ii) had been HIV-seronegative at the preceding donation; (iii) had returned to the clinic for their HIV test result; and (iv) had a delay of  $\leq 36$  months since the estimated date of seroconversion. We used the midpoint between the last negative and the first positive HIV test to estimate the date of seroconversion.

<sup>a</sup> Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire. Correspondence to Albert Minga (e-mail: minga.albert@caramail.com).

<sup>b</sup> INSERM U593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France.

Ref. No. 06-032292

(Submitted: 4 April 2006 – Final revised version received: 22 July 2006 – Accepted: 28 July 2006)

Albert Minga et al.

After obtaining written informed consent to participate in this study, we asked patients to return to the clinic every six months, or at any time in the case of medical problems. All drugs, investigations, hospital stays and transport to and from the clinic were offered free of charge.

### Follow-up

We used standardized forms to record baseline and follow up sociodemographic and clinical data. Patients were examined by clinicians at enrolment and every six months. Patients also had free access to services at the study clinic between the six-month visits. Symptomatic patients were managed according to pre-defined standardized algorithms, including laboratory X-ray investigations and standardized first-line treatment regimens for most frequent syndromes.<sup>3</sup> Patients needing parenteral treatment lasting less than 12 hours were managed in the day-care hospital at the study clinic. For life-threatening diseases or for conditions necessitating overnight care, patients were referred to the Treichville University Hospital in Abidjan. All clinical events were reviewed by an event documentation committee. The diagnostic criteria were the same as those used in the Cotrame cohort, a cohort of HIV-infected adults followed up in Abidjan during the same period, under the supervision of the same Franco-Ivoirian team, and for which procedures are described elsewhere.<sup>3,4</sup> Autopsies were not performed.

Tuberculosis prophylaxis was not offered, as it is not recommended by the Côte d'Ivoire program on AIDS and tuberculosis. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) prophylaxis (800/160 mg daily) was systematically offered to all patients at enrolment. Before February 2001, no antiretroviral treatment was available. Since February 2001, the clinic became one of the centres of the UNAIDS/Côte d'Ivoire initiative for improving access to HIV drugs, and HAART was provided in accordance with international guidelines for resource-limited settings.<sup>5,6</sup>

### Biological measurements

The diagnosis of HIV infection was based on two repeated reactive enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) (Murex ICE 1-0-2 (Abbott, North Chicago, IL, USA) and Vironostika HIV Uni-Form II (Organon Teknika BV,

Research  
Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

Table 1. Baseline and follow-up characteristics of 217 HIV-1 seroconverters from the ANRS 1220 cohort study, Abidjan, 1997-2004

| Baseline characteristic <sup>a</sup>                        |      |              |
|-------------------------------------------------------------|------|--------------|
| Male sex                                                    | 140  | (65%)        |
| Age in years (median (range))                               | 29   | (19-53)      |
| Heterosexual transmission                                   | 215  | (99%)        |
| Estimated time from seroconversion in months (median (IQR)) | 8.9  | (4.9-18.0)   |
| Schooling                                                   |      |              |
| Illiterate                                                  | 13   | (6%)         |
| ≤ Primary school level                                      | 48   | (22%)        |
| ≥ Secondary school level or above                           | 156  | (72%)        |
| Unemployed                                                  | 93   | (43%)        |
| Marital status                                              |      |              |
| Single                                                      | 134  | (62%)        |
| Free union or married                                       | 74   | (34%)        |
| Divorced or widowed                                         | 9    | (4%)         |
| CD4-cell count ≤ 350/mm <sup>3</sup>                        | 73   | (34%)        |
| HIV-1 RNA level in copies/mL (median (IQR))                 | 4.7  | (4.1-5.2)    |
| CD4-cell count in per mm <sup>3</sup> (median (IQR))        | 461  | (333-650)    |
| Haemoglobin in g/L (median (IQR))                           | 12.7 | (11.6-14.0)  |
| Hepatitis B surface antigen positive serum                  | 9    | (4%)         |
| Body mass index in kg/m <sup>2</sup> (median (IQR))         | 22.2 | (20.5-24.7)  |
| Status at study termination                                 |      |              |
| HAART non initiated                                         | 159  | (73%)        |
| Dead                                                        | 12   | (6%)         |
| Lost to follow-up <sup>c</sup>                              | 21   | (10%)        |
| Alive                                                       | 126  | (58%)        |
| HAART initiated                                             | 58   | (27%)        |
| Dead                                                        | 2    | (1%)         |
| Lost to follow-up                                           | 0    | (0%)         |
| Alive                                                       | 56   | (26%)        |
| Cumulative follow-up (person-years)                         | 668  | -            |
| Follow-up in months (median (IQR))                          | 33.5 | (18.0, 54.1) |

IQR, interquartile range

<sup>a</sup> Data are number (%) unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Last contact with study team before 31 December 2004 and no further information on vital status at 31 December 2005.

Boxtel, Netherlands)). Before enrolment, we confirmed HIV infection and differentiated between HIV-1 and HIV-2 using two ELISAs (Murex ICE 1-0-2, and Pepti-Lav 1-2 (Pasteur Diagnostics, Marnes-la-Coquette, France)).

Blood samples were collected at inclusion and every six months thereafter to measure CD4 count (FACScan, Becton Dickinson, Aalst-Erembodegem, Belgium) and plasma HIV-1 RNA level (HIV-1 Monitor, version 1.5; Roche Diagnostics, Indianapolis IN, USA).

Microbiological procedures were the same as those used in the Cotrame cohort.<sup>3,4</sup>

### Statistical analysis

Baseline was the date of inclusion in the cohort. For this analysis, data were censored on 31 December 2004 for patients

who were still living, or the date of death for patients who had died. For patients who were lost to follow-up before 31 December 2004, data were censored at the date of their last contact with the study team. However, we used tracing procedures for up to one year after the date of data censoring. For patients whose last contact with the study team was before 31 December 2004 but who, via the tracing system, were found to be alive or have died during 2005 were considered to be alive on 31 December 2004.

The incidence of a given event was defined as the number of patients with an event per 100 patient-years (PY) of at-risk follow-up. The at-risk period began at enrolment and continued to the date of the first event or to the end of the study period. Patients were censored on HAART initiation, first event

## Research

## Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

Albert Minga et al.

or default. Default was the date of the last contact with the cohort team for all patients who were not receiving HAART and whose last contact was before 31 December 2004.

The analyses had three steps. First, we used the Kaplan-Meier method to estimate the probability of survival and event-free survival from enrolment to first WHO stage II, III or IV defining event, and the probability of remaining free of criteria for starting HAART. Criteria for HAART initiation were successively defined in accordance with WHO 2003–2006 recommendations for settings where measurement of CD4 count was possible (WHO stage IV; WHO stage III with CD4 < 350/mm<sup>3</sup>; or CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, irrespective of clinical stage);<sup>6,7</sup> and WHO 2003–2006 recommendations for settings where measurement of CD4 count was unavailable (WHO stage III or IV; or WHO stage II and total lymphocyte count < 1200/mm<sup>3</sup>).<sup>6,7</sup>

Second, in order to assess how initiating HAART at earlier stages of HIV disease would affect the probability of starting treatment, we modified WHO criteria and considered the effect of offering HAART to all patients at WHO stage III irrespective of CD4 count, and all patients at stage II with CD4 < 350/mm<sup>3</sup>. Following this option, criteria for starting HAART became: WHO stage III or stage IV; WHO stage II with CD4 < 350/mm<sup>3</sup>; or CD4 < 200/mm<sup>3</sup> irrespective of clinical stage. Throughout the article, we refer to these parameters as 'alternative early-initiation criteria'.

Third, in a second set of analyses, survival and event-free survival were also estimated from the estimated date of seroconversion (and not from the date of enrolment in the cohort). Incidence rates and survival probabilities were given with 95% confidence interval (95% CI).

## Results

## Patients

By the end of 2004, 217 seroconverters (216 with HIV-1 and one with HIV-1 and HIV-2 co-infection) were enrolled in the cohort. Median time between the last HIV-negative test and the first HIV-positive test was seven months (interquartile range (IQR) 3–17). Median time from the estimated date of seroconversion to enrolment in the cohort was 9 months (IQR 5–18). Other baseline and follow-up characteristics are

Table 2. Causes of morbidity in the ANRS 1220 cohort study of HIV-1 seroconverters, Abidjan, 1997–2004

| Classifying diseases                            | Patients (n) | Events (n) |
|-------------------------------------------------|--------------|------------|
| <b>WHO stage II</b>                             | 38           | 55         |
| Herpes zoster                                   | 22           | 23         |
| Fungal nail infections                          | 7            | 8          |
| Angular stomatitis                              | 9            | 11         |
| Prurigo                                         | 12           | 12         |
| Sinusitis                                       | 1            | 1          |
| <b>WHO stage III</b>                            | 30           | 44         |
| Oral candidiasis                                | 10           | 13         |
| Pulmonary tuberculosis                          | 10           | 10         |
| Severe bacterial diseases <sup>a</sup>          | 14           | 18         |
| Vaginal candidiasis                             | 1            | 3          |
| <b>WHO stage IV</b>                             | 15           | 20         |
| Severe bacterial diseases <sup>b</sup>          | 7            | 8          |
| HIV wasting syndrome                            | 2            | 2          |
| Extra-pulmonary tuberculosis                    | 4            | 4          |
| Oesophageal candidiasis                         | 2            | 2          |
| Cryptococcal meningitis                         | 1            | 1          |
| HIV encephalopathy                              | 1            | 1          |
| Kaposi's sarcoma                                | 1            | 1          |
| Cerebral toxoplasmosis                          | 1            | 1          |
| <b>Non-classifying diseases</b>                 | 77           | 316        |
| Malaria                                         | 22           | 25         |
| Non-classifying bacterial diseases <sup>c</sup> | 37           | 59         |

<sup>a</sup> Including pneumonia with bacteraemia (*n*=3), pneumococcus meningitis (*n*=1), bacterial enteritis (*n*=11), sinusitis with bacteraemia (*n*=1).

<sup>b</sup> All *Salmonella typhi* bacteraemia.

<sup>c</sup> Including sinusitis (*n*=4), otitis (*n*=12), enteritis (*n*=4), cystitis (*n*=5), urethritis (*n*=5), skin abscess (*n*=18), amygdalitis (*n*=5), boils (*n*=6), all with no WHO stage III or IV classifying diseases criteria.

shown in Table 1.

At inclusion, 146 (67%) patients reported symptoms compatible with an acute retroviral infection syndrome in the preceding months, including acute fever (*n*=125), rash (*n*=17), pharyngitis (*n*=31), acute diarrhoea (*n*=44) and herpes zoster (*n*=5). At baseline examination, 17 patients had polylymphadenopathy. By the end of the study period, 58 patients had started HAART. Of these patients on treatment, none was lost to follow-up and all but one patient (a woman who continued in active follow-up but refused to continue antiretroviral drugs) were still receiving HAART at study termination.

## Survival

Twelve patients died during follow-up, including eight (67% of deaths) at Centres for Disease Control and Prevention (CDC) clinical stage C. At the time of death, the median last available CD4 count was 94/mm<sup>3</sup> (IQR 19–372) and the median last plasma HIV-1 RNA 5.1 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup> (range: 4.8–6.1).

Causes of death included cerebral toxoplasmosis (*n*=1, last CD4 = 9/mm<sup>3</sup>); tuberculosis (*n*=4, last CD4 = 4/mm<sup>3</sup>, 27/mm<sup>3</sup>, 22/mm<sup>3</sup> and 374/mm<sup>3</sup>); and pneumococcus meningitis (*n*=1, last CD4 = 666/mm<sup>3</sup>). Cause of death was unknown in the remaining patients (*n*=6, last CD4 = 5/mm<sup>3</sup>, 26/mm<sup>3</sup>, 161/mm<sup>3</sup>, 372/mm<sup>3</sup>, 288/mm<sup>3</sup> and 572/mm<sup>3</sup>). Of the seven patients who had a CD4 count less than 200/mm<sup>3</sup> at the time of death, five died before HAART was available in Abidjan and two died after the Côte d'Ivoire HAART programme had begun, but they refused treatment. The probability of survival at 1, 2, 3, 4 and 5 years after enrolment was estimated at 0.99 (95% CI 0.97–1.00), 0.96 (95% CI 0.93–0.99), 0.96 (95% CI 0.93–0.99), 0.93 (95% CI 0.88–0.98) and 0.92 (95% CI 0.86–0.98), respectively. The probability of survival at 1, 2, 3, 4 and 5 years after the estimated date of seroconversion was 1.00 (95% CI 0.98–1.00), 0.99 (95% CI 0.98–1.00),

Albert Minga et al.

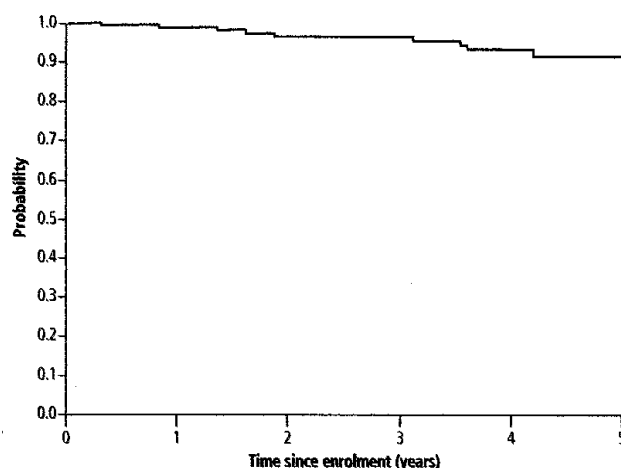
Research  
Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

0.98 (95% CI 0.95–1.00), 0.96 (95% CI 0.93–1.00) and 0.94 (95% CI 0.89–0.99), respectively.

### Morbidity

During follow-up, 119 events included in the WHO staging system occurred in 62 patients, including 55 stage II defining events (38 patients), 44 stage III defining events (30 patients), 20 stage IV defining events (15 patients). We recorded 316 events (77 patients) that are not included in the WHO staging system. The incidence of WHO stage II, III and IV defining diseases was 6.1/100 PY, 4.7/100 PY and 2.2/100 PY, respectively. Diagnoses are detailed in Table 2. Overall, the most frequent diseases were mild non-classifying bacterial diseases (incidence 6.0/100 PY), malaria (3.6/100 PY), herpes zoster (3.4/100 PY), tuberculosis (2.1/100 PY) and severe WHO stage III or IV classifying bacterial diseases (3.1/100 PY). The probabilities of developing malaria, tuberculosis, and/or severe bacterial diseases within the first 5 years of inclusion in the cohort are shown in Fig. 2. Of the 14 episodes of tuberculosis, four led to death and the remaining 10 patients were considered cured according to international criteria. Only one of the 23 of episodes of severe bacterial diseases, and none of the 25 malaria episodes, were considered as a cause of death.

Fig. 1. Survival in the ANRS 1220 cohort study of HIV-1 seroconverters, Abidjan, 1997–2004



At the onset of the WHO classifying morbidity events, the median last available CD4 count was 319/mm<sup>3</sup> for WHO stage II (IQR 214–472; range 22–994), 243/mm<sup>3</sup> for WHO stage III (IQR 140–527, range 9–908) and 254/mm<sup>3</sup> for WHO stage IV (IQR 146–303, range 9–576). When considering specific diseases, the median last available CD4 count was 388/mm<sup>3</sup> for malaria (IQR 260–517), 303/mm<sup>3</sup> for severe bacterial diseases (IQR 205–617), and 210/mm<sup>3</sup> for tubercu-

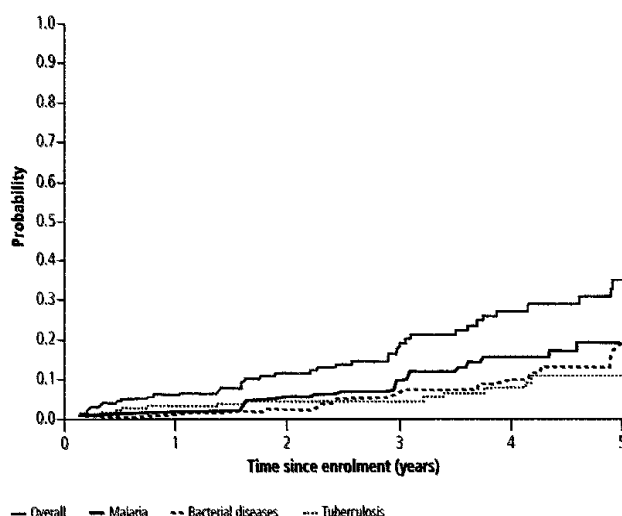
losis (IQR 164–330). The median last available plasma HIV RNA was 4.9 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup> for WHO stage II (IQR 4.5–5.3, range 3.6–6.0), 5.1 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup> for WHO stage III (IQR 4.4–5.9, range 2.3–6.6) and 5.9 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup> for WHO stage IV defining events (IQR 5.0–6.4, range 4.2–6.6).

### Criteria for HAART initiation

The 1-year, 2-year, 3-year, 4-year and 5-year probability of reaching criteria for starting HAART was estimated at 0.09 (95% CI 0.04–0.13), 0.16 (95% CI 0.10–0.22), 0.24 (0.17–0.31), 0.36 (0.28–0.45) and 0.44 (95% CI 0.35–0.55) following WHO 2003–2006 guidelines for settings with available CD4 count, 0.11 (95% CI 0.06–0.16), 0.23 (95% CI 0.16–0.29), 0.36 (95% CI 0.28–0.44), 0.49 (95% CI 0.39–0.58) and 0.56 (95% CI 0.46–0.66) following alternative early-initiation guidelines for settings with available CD4 count, and 0.06 (95% CI 0.03–0.10), 0.13 (95% CI 0.08–0.18), 0.19 (95% CI 0.13–0.26), 0.31 (95% CI 0.22–0.40) and 0.38 (95% CI 0.28–0.49) following WHO 2003–2006 guidelines for settings where CD4 counts were not available, respectively. Fig. 3 shows the probability of reaching criteria for starting HAART over time from enrolment (overall and by criteria) in settings where CD4 measurement is not available, but total lymphocyte counts are possible.

Table 3 shows the first HAART initiation criterion that was met in our population when applying WHO

Fig. 2. Probability of developing tuberculosis, severe bacterial diseases, and/or malaria in the ANRS 1220 cohort study of HIV-1 seroconverters, Abidjan, 1997–2004



## Research

## Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

Albert Minga et al.

2003–2006 guidelines and alternative early-initiation criteria.

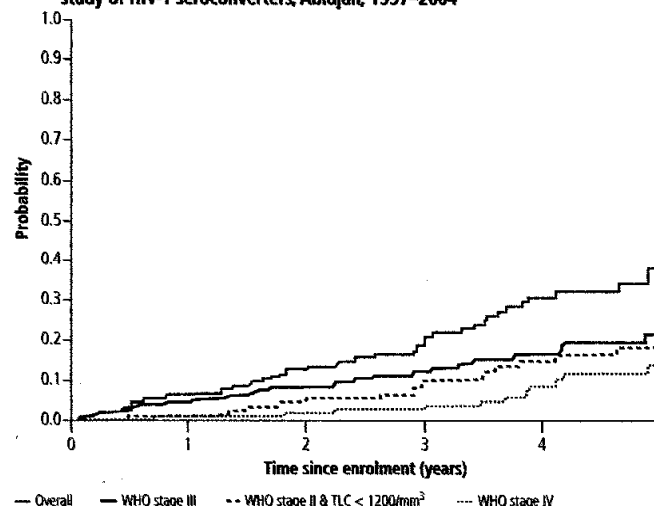
## Discussion

When the WHO 2003–2006 guidelines for starting HAART in settings with available CD4 count were applied to our cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan,<sup>6,7</sup> we noted a probability of reaching criteria for HAART initiation of 9%, 16%, 24%, 36% and 44% at 1, 2, 3, 4 and 5 years, respectively. Unsurprisingly, these probabilities were 19–33% higher when applying alternative early-initiation criteria, which would include all patients to treatment who were at WHO stage III irrespective of CD4 count, and all patients at stage II with CD4 < 350/mm<sup>3</sup>. By contrast, when applying the WHO 2003–2006 guidelines for starting HAART in settings where CD4 counts are not available, the probability of starting HAART was 14–34% lower, which illustrates the difficulty in finding a suitable surrogate for CD4 counts.

Rates of survival, WHO stage IV, and CD4 counts < 200/mm<sup>3</sup> at 5 years' in our Ivorian population did not differ greatly from those reported in industrialized countries.<sup>8,9</sup> Our results do, however, contrast with findings from studies in the Central African Republic, Haiti, Kenya, Thailand, and Uganda that have suggested that median time from seroconversion to first HIV diseases was shorter in these settings than in industrialized countries.<sup>10–14</sup>

In Kenya, estimates of the median duration to CDC stage IV-A and IV-C

Fig. 3. Probability of reaching criteria for starting HAART using WHO 2003–2006 criteria for settings where CD4 counts is not available, ANRS 1220 cohort study of HIV-1 seroconverters, Abidjan, 1997–2004



disease were 3.5 years and 4.4 years in a cohort of female sex workers.<sup>14</sup> In the Ugandan cohort, only 17% of patients remained symptom-free 6 years after seroconversion.<sup>12</sup> In the Thai cohort, median time to clinical AIDS and to a CD4 cell count < 200/mm<sup>3</sup> was 7.4 years and 6.9 years, respectively.<sup>11</sup> In the study from the Central African Republic, 35% of HIV-1 seroconverters died 3–5 years after seroconversion, and all died at AIDS stage.<sup>13</sup> In Haiti, median time to first HIV symptoms was 3 years and the median survival time to death was 7.4 years.<sup>10</sup>

It is well known that there are differences between sub-Saharan Africa and industrialized countries with respect to HIV-morbidity. In African HIV-positive adults, tuberculosis and severe bacterial diseases are the most frequent causes of HIV morbidity.<sup>4,15</sup> They are also early diseases, which can occur in patients with CD4 counts greater than 200 cells/mm<sup>3</sup>. Malaria is also recognized as another HIV-related disease that can occur soon after seroconversion.<sup>16</sup> The early occurrence of both malaria and severe bacterial diseases is one of the

Table 3. Criteria for HAART initiation: first WHO criterion met in ANRS 1220 cohort study of HIV-1 seroconverters, Abidjan, 1997–2004

| First criterion                                               | CD4 count measurements <sup>a</sup>       |                                                  |                                           |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                               | Available                                 |                                                  | Not available                             |
|                                                               | WHO 2003 & 2006 guidelines <sup>6,7</sup> | Alternative early-initiation criteria guidelines | WHO 2003 & 2006 guidelines <sup>6,7</sup> |
| CD4 < 200/mm <sup>3</sup>                                     | 43 (67%) <sup>b</sup>                     | 12 (21%) <sup>c</sup>                            | —                                         |
| CD4 < 350/mm <sup>3</sup> & WHO stage III                     | 13 (21%)                                  | —                                                | —                                         |
| CD4 < 350/mm <sup>3</sup> & WHO stage II                      | —                                         | 21 (37%)                                         | —                                         |
| WHO stage IV                                                  | 8 (12%)                                   | 6 (11%)                                          | 7 (14%)                                   |
| WHO stage III                                                 | —                                         | 18 (31%)                                         | 25 (49%)                                  |
| Total lymphocyte count < 1 200/mm <sup>3</sup> & WHO stage II | —                                         | —                                                | 19 (37%)                                  |

<sup>a</sup> Data are number (%).

<sup>b</sup> Including three patients who were previously at stage III with CD4 count > 350/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Including five patients who were previously at stage II with CD4 count > 350/mm<sup>3</sup>.

## Research

Albert Minga et al.

## Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

main reasons that cotrimoxazole prophylaxis is recommended at an earlier stage in Africa than it is in Europe or in the USA.<sup>17</sup>

Since 1994, all HIV-infected adults attending the blood donor centre of Abidjan have been prescribed cotrimoxazole prophylaxis, irrespective of their CD4 count and of their clinical stage. Thus, all patients included in the Primo-CI cohort received cotrimoxazole, including those at WHO stage I and with CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, and those included before the 1999 Côte d'Ivoire national consensus on cotrimoxazole. This decision to provide prophylaxis was made by staff at the blood donor medical centre, and although it might have seemed an over-reaction 10 years ago, it has recently been recognized as a valid option.<sup>18</sup> This prophylaxis may have contributed to a decrease in early morbidity in our study group and could explain the difference in morbidity between our cohort and those in other low-resource settings.

### Limitations

First, for our data to be generalizable, our population should be representative of the overall population of recently HIV-infected adults in Abidjan. Unfortunately, there is no way to compare our self-selected population of urban voluntary blood donors with the overall population

of recent seroconverters, as our cohort is the only source of data on recent HIV seroconverters in Abidjan.

Second, most of the data we present here shows probabilities of remaining event-free from the date of inclusion in the cohort, and not from seroconversion. However, our population included recent seroconverters with median time from seroconversion to enrolment estimated at about nine months. Analyses to estimate the probability of remaining event-free from the estimated date of seroconversion systematically gave probabilities that were slightly higher than those calculated using time since enrolment in the cohort. Because the real date of seroconversion was unknown and because the natural history of HIV-infection including the risk of very early mortality and severe morbidity within the first months of seroconversion has never been described in Côte d'Ivoire we chose to use time since inclusion rather than that since the estimated date of seroconversion in our analyses.

Third, we censored follow-up data at HAART initiation, with the potential of informative censoring in survival analyses and morbidity-free probability analyses.<sup>19</sup> On the other hand, this potential bias did not affect estimates of remaining free of criteria for HAART

initiation, because all patients who started HAART in the cohort met the HAART starting criteria before their follow-up was censored.

In conclusion, our data provide valuable estimates of the probability of reaching the criteria for HAART initiation by time from first contact in a population of west African recent seroconverters. They support the hypothesis that median time to AIDS and survival in Africa do not differ from those in industrialized countries.<sup>20</sup> However, our data also emphasize the significant incidence of the early morbidity in the first years following seroconversion in a west African urban population. This latter finding provides strong support in favour of more readily available HIV testing in this population so that HIV infection may be diagnosed and patients receiving care and follow-up as early as possible within the course of HIV disease. ■

### Acknowledgments

This study was supported by the French National Agency for Research on AIDS (ANRS, Paris, France) and the Ministry of Public Health of Côte d'Ivoire, within the collaborative Programme PAC-CI.

**Competing interests:** none declared.

## Résumé

**Étude sur 7 ans et sur une cohorte d'adultes dont la séroconversion au VIH-1 est connue de l'évolution vers les critères de l'OMS concernant la mise en route d'un traitement antirétroviral (réalisée à Abidjan en Côte d'Ivoire)**

**Objectif** Estimer la probabilité de remplir les critères de mise en route d'un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) dans le cadre d'une étude prospective portant sur une cohorte d'adultes ayant subi une séroconversion au VIH-1, à Abidjan (Côte d'Ivoire).

**Méthodes** Nous avons recruté des sujets parmi les donneurs positifs pour le VIH d'une banque de sang d'Abidjan pour lesquels le délai écoulé depuis la date estimée de la séroconversion (date située à mi-distance entre le dernier test négatif et le premier test positif pour le VIH-1) était ≤ 36 mois. Nous avons proposé à ces sujets un traitement prophylactique précoce par le triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) et une numération deux fois par an des lymphocytes T CD4. Nous avons procédé à un enregistrement normalisé de la morbidité. Nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier pour estimer la probabilité de remplir les critères de mise en route d'un traitement de type HAART selon les Directives OMS de 2006.

**Résultats** 217 adultes, dont 77 femmes (35 %), ont été suivis sur 668 personnes-ans. Les maladies les plus fréquemment relevées chez eux étaient des affections bactériennes bénignes (6,0/100 personnes-ans), des paludismes (3,6/100 personnes-ans), des zozas (3,4/100 personnes-ans), des affections bactériennes graves (3,1/100 personnes-ans) et des tuberculoses (2,1/100 personnes-ans). La probabilité de remplir les critères 2006 de l'OMS concernant la mise en route d'un traitement HAART a été estimée à 0,09 ; 0,16 ; 0,24 ; 0,36 et 0,44 respectivement pour les années 1, 2, 3, 4 et 5.

**Conclusion** Nos données font ressortir l'incidence de la morbidité précoce liée au VIH parmi une population adulte ivoirienne et confirment la nécessité de rendre plus accessible le dépistage de ce virus et de pratiquer un suivi précoce des adultes séropositifs en Afrique de l'Ouest.

## Research

Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

Albert Minga et al.

## Resumen

### Grado de cumplimiento de los criterios de la OMS para iniciar el tratamiento antirretroviral en adultos infectados de África Occidental: cohorte de siete años de seroconvertidos para el VIH-1

**Objetivo** Estimar la probabilidad de satisfacer los criterios para comenzar la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en una cohorte prospectiva de seroconvertidos para el VIH-1 en el banco de sangre de Abidjón, África Occidental.

**Métodos** Se invitó a participar en la cohorte a todos los donantes de sangre en los que habían transcurrido  $\leq 36$  meses desde la fecha estimada de seroconversión (punto medio entre la última prueba negativa y la primera positiva para el VIH-1). El seguimiento incluyó la profilaxis temprana con cotrimoxazol, el recuento semestral de CD4 y la documentación normalizada de la morbilidad. Mediante el método de Kaplan-Meier calculamos la probabilidad de cumplir los criterios para iniciar la TARGA de acuerdo con las directrices de la OMS de 2006.

**Resultados** Se siguió la evolución de 217 adultos (35% de

mujeres) durante 668 años-persona. Las dolencias más frecuentes fueron enfermedades bacterianas leves (incidencia de 6,0 por 100 años-persona [1/100 AP]), malaria (3,6/100 AP), herpes zóster (3,4/100 AP), enfermedades bacterianas graves (3,1/100 AP) y tuberculosis (2,1/100 AP). La probabilidad de cumplir los criterios de la OMS de 2006 para comenzar la TARGA se estimó en 0,09, 0,16, 0,24, 0,36 y 0,44 a los uno, dos, tres, cuatro y cinco años, respectivamente.

**Conclusión** Estos datos destacan la incidencia de morbilidad precoz por VIH en una población adulta de África Occidental y respaldan la idea de realizar un cribado temprano de la infección por VIH y un seguimiento temprano de los adultos infectados por el virus en esa parte de África.

## ملخص

التقدم المحرز تجاه تلبية معايير منظمة الصحة العالمية التي توجب المعالجة بمضادات الفيروسات القهقرية في مجموعة من البالغين الذين تحولوا من إيجابية المصل إلى سلبية المصل خلال سبع سنوات، في أبيدجان، كوت ديفوار

**الموجودات:** تمت متابعة 217 بالغاً (منهم 77 امرأة، أي بنسبة 35%) على مدى 668 شخص عام. وكانت الأمراض المسجلة الأكثر تكراراً هي أمراض جرثومية خفيفة (6 لكل 100 شخص عام)، والمalaria (3.6 لكل 100 شخص عام)، والهربس النطاقي (3.4 لكل 100 شخص عام)، وأمراض جرثومية وخيمة (3.1 لكل 100 شخص عام)، والسعال (2.1 لكل 100 شخص عام). وتم تقدير احتمالية تلبية معايير منظمة الصحة العالمية لسنة 2006، التي تستوجب بدء المعالجة الفعالة بمضادات الفيروسات القهقرية، على النحو التالي: 0.09 في العام الأول، 0.16 في العام الثاني، 0.24 في العام الثالث، 0.36 في العام الرابع، 0.44 في العام الخامس.

**الاستنتاج:** تؤكد معطياتنا وقوع إصابات مبكرة بفيروس الإيدز بين مجموعة من السكان البالغين في كوت ديفوار، وتدعم هذه البيانات ضرورة القيام باختبار فيروس الإيدز وأهمية المتابعة المبكرة للبالغين المصابين بالفيروس في غرب أفريقيا.

**الهدف:** استهدفت هذه الدراسة تقييم احتمالية الوصول إلى المعايير التي تستوجب بدء المعالجة الفعالة بمضادات الفيروسات القهقرية في مجموعة من البالغين الذين تحولوا من إيجابية المصل إلى سلبية المصل خلال سبع سنوات، في أبيدجان، كوت ديفوار.

**الطريقة:** قمنا بتعيين المشاركين في الدراسة من بين الإيجابيين لفيروس الإيدز، المتبرعين بالدم في بنك الدم في أبيدجان، الذين كانت مدة تأخرهم عن تاريخ التحول من الإيجابية إلى السلبية (النقطة المتوسطة بين آخر اختبار سلبى وأول اختبار إيجابي لفيروس الإيدز من النمط 1) 36 شهراً أو أقل. وأعطى للمشاركين في الدراسة جرعات وقائية من الكوتريموكسازول، مع تعداد الخلايا للمقبة CD4 مرتين في العام، كما أعدنا سجلات موحدة للمراضة، واتبعنا طريقة كابلان ماير لتقدير احتمالية تلبية المعايير التي توجب المعالجة الفعالة بمضادات الفيروسات القهقرية وفقاً للدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية لسنة 2006.

## References

- UNAIDS. WHO. AIDS epidemic update 2005. <http://www.unaids.org/Epi2005/dochreport.html>
- Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, Minga A, Nerrienet E, Huet C, et al. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:149-57.
- Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Bonard D, Toure S, Combe P, Ouassa T, et al. Causes and empirical treatment of fever in HIV-infected adult outpatients, Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2002;16:909-18.
- Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Combe P, et al. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003;17:575-84.
- Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, et al. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003;17:55-15.
- WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Vol. 2004. [http://www.who.int/3by5/publications/en/arv\\_eng.pdf](http://www.who.int/3by5/publications/en/arv_eng.pdf)
- WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach (2006 revision). Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf>
- Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000;355:1131-7.
- Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix ML, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:709-15.
- Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WD. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. *AIDS* 2000;14:2515-21.
- Rangsin R, Chiu J, Khamboonruang C, Sirisopana N, Eiumtrakul S, Brown AE, et al. The Natural History of HIV-1 Infection in Young Thai Men After Seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:622-9.

Albert Minga et al.

12. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Whitworth J. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:193-6.
13. Begaud E, Feindrongai G, Versmisse P, Ipero J, Leal J, Germani Y, et al. Broad spectrum of coreceptor usage and rapid disease progression in HIV-1-infected individuals from Central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:551-60.
14. Anzala OA, Nagelkerke NJ, Bwayo JJ, Holton D, Moses S, Ngugi EN, et al. Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1995;171:686-9.
15. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gichii JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS* 1993;7:1569-79.

## Research

### Probability of starting HAART in Côte d'Ivoire

16. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1051-6.
17. WHO. *WHO Expert Consultation on Cotrimoxazole Prophylaxis in HIV Infection*. WHO technical report series. Reference number: WHO/HIV/2006.01. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/cot/en/>
18. Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP, Pitter C. Should cotrimoxazole prophylaxis be taken by all adults with HIV in Africa? *AIDS* 2005;19:845-6.
19. Laird NM. Missing data in longitudinal studies. *Stat Med* 1988;7:305-15.
20. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo J, Lubega R, Whitworth J. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS* 2002;16:597-603.

## Rappel des résultats

Dans cet article nous avons étudié la survie, la probabilité de survenue des événements morbides selon la classification de l'OMS et nous avons réalisé une estimation des probabilités d'initier les médicaments antirétroviraux en fonction de la disponibilité ou non des lymphocytes CD4 :

- 1) lorsque la mesure des lymphocytes CD4 pouvait être disponible, la probabilité de traitement cinq ans après l'inclusion dans la cohorte était de 44% selon les recommandations de l'OMS 2003-2006. Si le seuil d'initiation était relevé à 350 CD4/mm<sup>3</sup>, cette probabilité était de 56%.
- 2) lorsqu'on utilisait les lymphocytes totaux en absence des lymphocytes CD4, la probabilité d'initier les antirétroviraux était de 38% à cinq ans après l'inclusion.

## Discussion partielle

Ce travail a contribué à illustrer la difficulté à trouver une alternative appropriée à l'utilisation des lymphocytes CD4. La probabilité d'évolution vers le stade IV de l'OMS ou du passage en dessous de 200 CD4/mm<sup>3</sup> dans notre population ivoirienne ne diffère pas significativement de celle rapportée dans les pays industrialisés (80, 109). Cependant, nos résultats contrastaient avec les résultats des études en République centrafricaine, Haïti, Kenya, Thaïlande et Ouganda qui ont trouvé un délai médian depuis la séroconversion au premier événement morbide lié au VIH-1 plus court que celui des pays industrialisés (110, 116, 149, 152, 183).

Au Kenya, les estimations des délais médians d'évolution vers les stades CDC IV-A et IV-C de la maladie étaient respectivement de 3,5 ans et 4,4 ans dans une cohorte de professionnelles du sexe (152). Dans une cohorte ougandaise de séroconvertisseurs, seuls 17% des patients sont restés asymptomatiques 6 années après séroconversion (149). Dans la cohorte thaïlandaise, le délai médian pour évoluer vers le stade SIDA clinique et à un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> était respectivement de 7,4 et 6,9 ans (115). Sur un échantillon assez limité de sujets séroconvertisseurs en Inde et recrutés proche de la date estimée de séroconversion (184), la médiane des lymphocytes CD4 à l'inclusion était élevée (644 /mm<sup>3</sup>) mais avec une baisse rapide dans les deux premières années. Dans la cohorte de séroconvertisseurs en République centrafricaine, 35% des cas de séroconversion VIH-1 étaient décédés dans les 3 à 5 ans après la séroconversion, et tous au stade SIDA (116). En Haïti, le délai médian de la séroconversion aux symptômes de la maladie était de 3 ans et le délai médian de la séroconversion au décès était de 7,4 ans (110). L'existence de différences entre l'Afrique

subsaharienne et les pays industrialisés en ce qui concerne la morbidité liée au VIH a été démontrée (185, 186).

En Afrique, chez les adultes séropositifs pour le VIH-1, la tuberculose et les affections bactériennes graves étaient les événements morbides les plus fréquemment liés au VIH (126, 185-188).

Les événements morbides sont aussi constitués de maladies qui surviennent précocement et qui peuvent survenir chez des patients avec les chiffres de lymphocytes CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>. Le paludisme est également reconnu comme une des maladies liées au VIH qui peuvent survenir peu après la séroconversion (189). L'apparition précoce du paludisme et des affections bactériennes et parasitaires graves est l'une des principales raisons pour lesquelles la prophylaxie au cotrimoxazole est recommandée à un stade précoce en Afrique et ailleurs dans le monde (157).

La prophylaxie par le cotrimoxazole a pu contribuer à une diminution de la morbidité dans notre cohorte et pourrait expliquer la différence de morbidité entre notre cohorte et d'autres pays à faibles ressources. En effet, depuis 1994, tous les adultes infectés par le VIH qui fréquentent le centre médical des donneurs de sang d'Abidjan ont reçu une prophylaxie primaire par le cotrimoxazole, sauf les patients allergiques à cette molécule quel que soit leur chiffre de lymphocytes CD4 et leur stade clinique. Cette conduite à tenir au centre médical de suivi des donneurs de sang était à l'époque novatrice et a été confirmée par des essais (1, 2) et a été introduite dans les recommandations de la Côte d'Ivoire en 2010.

Au total, nos données ont fourni des estimations de la probabilité d'atteindre les critères d'initiation des antirétroviraux depuis le premier contact dans une population de séroconvertisseurs récents pour le VIH en Afrique de l'ouest. Nos résultats soutenaient l'hypothèse que le délai médian de survie sans atteindre le stade SIDA en Afrique ne différait pas significativement de celui des pays industrialisés. Toutefois, nos données soulignaient également l'incidence importante de la morbidité précoce dans les premières années suivant la séroconversion dans une population urbaine d'Afrique occidentale. Ce dernier constat était en faveur d'une facilitation du dépistage du VIH dans cette population de telle sorte que les patients dépistés puissent être pris en charge le plus tôt possible.

### **5.2.2 Probabilités de progression vers différents seuils de CD4 d'éligibilité au traitement antirétroviral**

En Afrique sub-saharienne, en dépit des efforts de passage à l'échelle sans précédent pour les traitements antirétroviraux, les patients initient ces traitements avec une médiane de lymphocytes CD4 entre 100 et 150/mm<sup>3</sup> (190-194). En décembre 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé l'initiation du traitement antirétroviral lorsque le chiffre de lymphocytes CD4 passe en dessous de 350/mm<sup>3</sup> (11). Des seuils de lymphocytes CD4 plus élevés sont utilisés dans les pays industrialisés (500/mm<sup>3</sup>), et des essais thérapeutiques (195) sont en cours envisagent de relever les seuils dans les pays à faibles ressources.

Dans ce travail, nous avons estimé la probabilité d'atteindre les différents seuils de CD4 au fil du temps dans une cohorte de sujets adultes infectés par le VIH-1, dépistés proches de la date estimée de séroconversion. En effet, on dispose de peu d'informations sur le nombre annuel de personnes infectées par le VIH qui atteignaient le seuil des lymphocytes CD4 préconisé pour l'initiation des antirétroviraux. Cela permet d'anticiper les besoins de médicaments antirétroviraux. En outre, les estimations du temps passé par les patients avec un chiffre de CD4 au-dessus du seuil, où il était donc peu probable pour le patient de recevoir les antirétroviraux, peuvent contribuer à la connaissance du risque de transmission du VIH-1 (192).

**CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters**  
*AIDS. 2011;25:819–823*

CONCISE COMMUNICATION

## CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters

Albert K. Minga<sup>a,b,c</sup>, Charlotte Lewden<sup>a,b,c</sup>, Delphine Gabillard<sup>b,c</sup>,  
Germain I. Bomisso<sup>a</sup>, Thomas-d'Aquin Toni<sup>a,d</sup>, Arlette A. Emièrè<sup>a,d</sup>,  
Vincent Yapo<sup>a,d</sup>, André Inwoley<sup>a,d</sup>, Roger Salamon<sup>a,b,c</sup>,  
Xavier Anglaret<sup>a,b,c</sup>, for the Agence Nationale de Recherches  
sur le Sida (ANRS) 1220 Primo-CI Study Group

**Background:** WHO recommends initiating combination antiretroviral treatment at the minimal CD4 cell threshold of 350 cells/ $\mu$ l. In sub-Saharan Africa, the time for a recently infected patient to reach this threshold is unclear.

**Method:** We estimated the probability of reaching different CD4 cell thresholds over time in the ANRS 1220 cohort of HIV-1 seroconverters in Côte d'Ivoire. CD4 cell slopes were estimated using a mixed linear model. Probabilities of crossing the 350 and 500 cells/ $\mu$ l CD4 cell thresholds were estimated by the Kaplan–Meier method.

**Results:** Between 1997 and 2009, 304 recent seroconverters have been enrolled in the Primo-CI cohort (62% men, median baseline age 29 years and median time since the estimated date of seroconversion 9 months). The probability of having a first CD4 cell count below 500 cells/ $\mu$ l was 0.57, 0.72, 0.79 and 0.84 at study entry, 2, 4 and 6 years, respectively. For a first CD4 cell count below 350 cells/ $\mu$ l, these figures were 0.29, 0.40, 0.55 and 0.67. The time for 75% of patients to reach the threshold was 3.0 years for 500 cells/ $\mu$ l and 7.0 years for 350 cells/ $\mu$ l.

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

*AIDS* 2011, 25:819–823

**Keywords:** antiretroviral, CD4 cell, eligibility, HIV-1, seroconversion, thresholds, west Africa

### Introduction

In sub-Saharan Africa, 3 910 000 adults have started combination antiretroviral therapy (ART) within the past 5 years [1]. Despite this unprecedented scaling-up, patients started ART with a mean CD4 cell count

between 100 and 150 cells/ $\mu$ l [2–5]. In 2010, the WHO guidelines recommended initiating ART when the CD4 cell count drops below 350 cells/ $\mu$ l [6]. Little is known about the annual number of HIV-infected individuals who reach the CD4 cell threshold for ART initiation. Estimates of the probability of reaching this threshold in

<sup>a</sup>Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire, <sup>b</sup>Inserm U897, <sup>c</sup>Université Victor Segalen Bordeaux 2, ISPED, Bordeaux, France, and <sup>d</sup>CeDReS Laboratory, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Correspondence to Dr Albert K. Minga, Programme PAC-CI, 18 BP 1954, Abidjan 18, Côte d'Ivoire.

Tel: +225 21 355278/07 087661; fax: +225 21 355995; e-mail: minga.albert@yahoo.fr

Received: 8 December 2010; revised: 4 February 2011; accepted: 24 February 2011.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32834625d3

individuals who were diagnosed early would help modellers and drug providers anticipate the need for antiretroviral drugs. Moreover, estimates of the time spent by patients who, with a CD4 cell count above the threshold, are, thus, unlikely to receive ART may contribute to the knowledge of the risk of HIV transmission [4].

We estimated the probability of reaching different CD4 cell thresholds over time in a cohort of HIV-1 adults who recently seroconverted in Abidjan, Côte d'Ivoire.

## Methods

### Study population

The Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) 1220 Primo-CI cohort of seroconverters has been previously described [7]. Since 1997, blood donors at the National Blood Bank (centre national de transfusion sanguine, CNTS) in Abidjan, Cote d'Ivoire who were tested HIV-1 positive were offered to be included in the cohort if the time since their estimated date of seroconversion was less than 36 months. The estimated date of seroconversion was the midpoint between the last negative and the first positive HIV-1 test. Once included in the cohort, people benefited from a standardized follow-up, which includes a CD4 cell

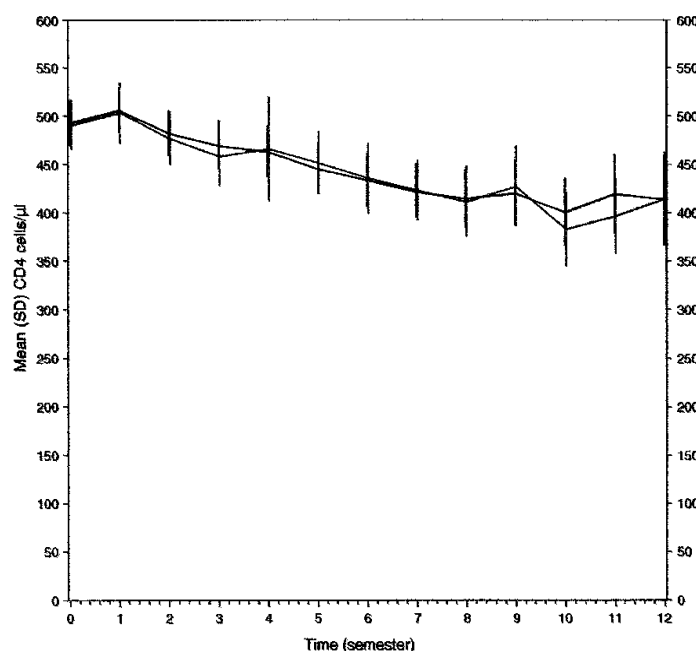
count every 6 months (FACScan then FACSCalibur; Becton Dickinson, Aalst-Erembodegem, Belgium). ART was given to patients who fulfilled ART initiation criteria according to WHO guidelines.

### Statistical analysis

We modelled the CD4 cell decline on the individual level using a linear mixed model with two slopes (before and after 6 months), adjusted for the delay since the estimated date of seroconversion (<6, 6–12 and >12 months), the baseline plasma HIV-1-RNA level ( $\leq 4.5$  vs.  $> 4.5 \log_{10}$ -copies/ml), the baseline CD4 cell count (<350, 350–500, >500 cells/ $\mu$ l), mortality and ART initiation during follow-up. The model was validated by confirming that the simulated CD4 cell evolution fit the actual CD4 cell evolution in the cohort (Fig. 1). The probabilities over time of having a CD4 cell count below 500 and 350 cells/ $\mu$ l were estimated by the Kaplan–Meier method. The robustness of the results was studied in sensitivity analysis by estimating the probability of the first event among the following: death, loss to follow-up, ART initiation or first CD4 cell count below the threshold.

## Results

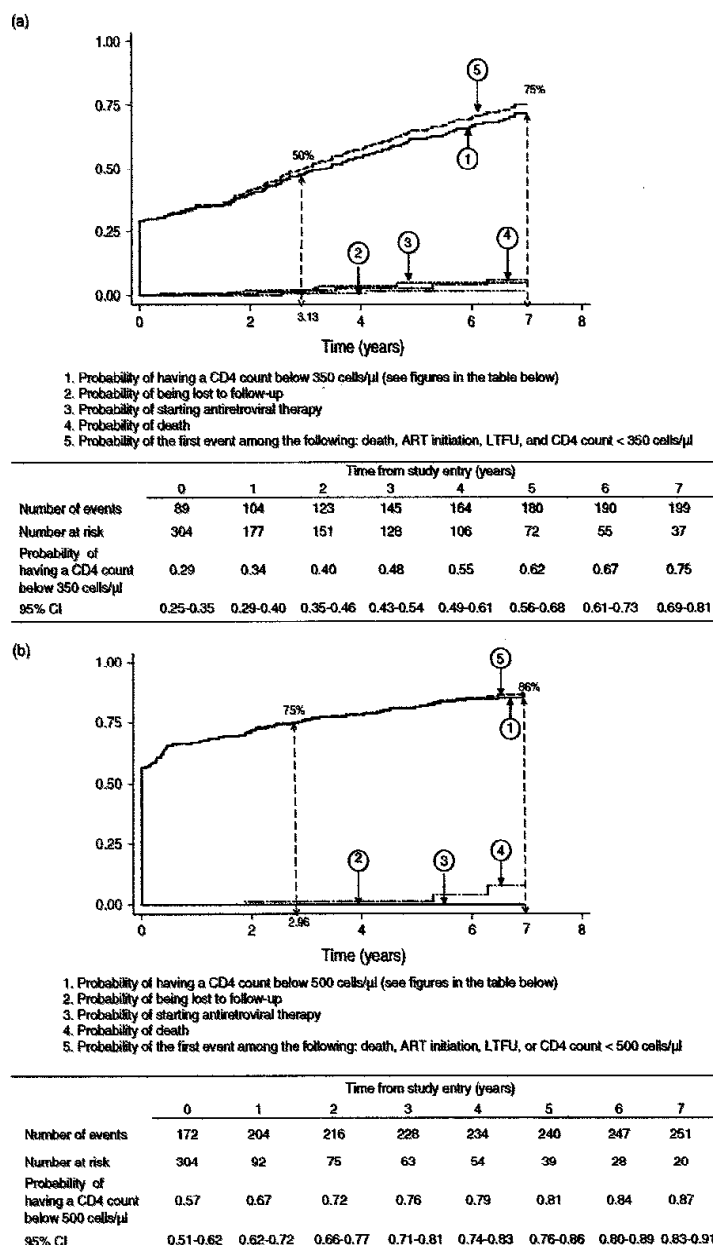
From 1 June 1997 to 31 December 2009, 304 HIV-1-infected patients were enrolled in the cohort, of whom



**Fig. 1. CD4 cell model validation.** Mean (SD) CD4 cell count (cells/ $\mu$ l). Dark grey line indicates values predicted by the simulated model. Light grey line indicates values actually recorded in the cohort.

62% were men. The median time between last negative and first positive HIV-1 test was 7.8 months. At study entry, the median time since the estimated date of seroconversion was 9 months [interquartile range (IQR): 5–18]; the median age was 29 years (IQR: 25–34); the

median CD4 cell count was 463 cells/ $\mu$ l (IQR: 327–631); and 42% of patients had CD4 cell count of at least 500 cells/ $\mu$ l, 28% had 350–499 cells/ $\mu$ l, 24% had 200–349 cells/ $\mu$ l and 6% had less than 200 cells/ $\mu$ l. The median plasma HIV-1-RNA level was 4.5 log<sub>10</sub> copies/ml



**Fig. 2. Probability estimates.** (a) Cumulative probability of having a CD4 cell count below 350 cells/ $\mu$ l in recent HIV-1-infected adults, ANRS 1220 PRIMO-CI cohort 1997–2009. (b) Cumulative probability of having a CD4 cell count below 500 cells/ $\mu$ l in recent HIV-1-infected adults, ANRS 1220 PRIMO-CI cohort 1997–2009. ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; LTFU, lost to follow-up.

(IQR: 3.9–5.0); only 11 patients (4%) had a plasma HIV-1-RNA level below the detectability threshold (300 copies/ml), all had CD4 cell count less than 500 cells/ $\mu$ l. All but two of the participants were classified as infected through heterosexual contact. At enrolment, 289 patients (95%) were classified as clinical stage A according to 1993 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification, 13 as CDC stage B and two as CDC stage C. There was a significant difference between men and women in terms of age (men: median 31 years, IQR: 27–37; women: median 27 years, IQR: 24–32;  $P=0.002$ ), time since seroconversion (men: median 8 months, IQR: 4–19; women: median 11 months, IQR: 6–19;  $P=0.001$ ), plasma HIV-1-RNA level (men: median 4.70 log<sub>10</sub> copies/ml, IQR: 4.00–5.10; women: 4.25 log<sub>10</sub> copies/ml, IQR: 3.80–4.82;  $P=0.02$ ). Baseline CD4 cell count was not significantly different between sexes.

The median follow-up time in the cohort was 5.4 years (IQR: 4.0–8.6). The probability of having a CD4 cell count less than 350 cells/ $\mu$ l was 0.29, 0.40, 0.55 and 0.67 at study entry, 2, 4 and 6 years, respectively (Fig. 2a). The probability of having a CD4 cell count less than 500 cells/ $\mu$ l was 0.57, 0.72, 0.79 and 0.84 at study entry, 2, 4 and 6 years, respectively (Fig. 2b). These findings did not change significantly when considering the outcomes of death, loss to follow-up, initiation of ART or first CD4 cell count below the threshold (Fig. 2a and b). The time for 75% of the patients to reach the threshold was 3 years for 500 cells/ $\mu$ l and 7 years for 350 cells/ $\mu$ l.

## Discussion

In this cohort, almost one-third of recent seroconverters had a CD4 cell count below the current ART eligibility threshold at first contact, about 6% more crossed it each year and 25% still remained above this threshold until 7 years. If the threshold was raised to 500 cells/ $\mu$ l, 57% patients would be immediately eligible, whereas 14% would remain above the threshold at 7 years.

In our study, the median time between the last negative and first positive HIV test was 8 months, and the median delay between seroconversion and enrolment was 9 months. In a study in Thailand, 17% of IDUs had a CD4 cell count of less than 350 cells/ $\mu$ l after a similar time since seroconversion [8], whereas 65% of blood donors enrolled in another study within 2 years after seroconversion had a baseline CD4 cell count of less than 500 cells/ $\mu$ l [9]. In the Cascade cohort of seroconverters from high-income countries, 27% reached the 350 cells/ $\mu$ l CD4 cell threshold 1 year after seroconversion and 55% after 5 years [10]. Thus, the time to first CD4 cell count of less than 350 cells/ $\mu$ l seems shorter in our population compared with Europe and

with IDUs in Thailand, but close to that reported from blood donors in Thailand. Our population of blood donors includes a high proportion of men and may not be entirely representative of the overall population of HIV-infected adults in Côte d'Ivoire who are predominantly women [11].

Different methods have been proposed to estimate the date of seroconversion. In this cohort, we used the midpoint between last negative and first positive test, a method commonly used by others [12–16]. Alternative methods, including Weibull analysis, lead to similar estimates [17]. In this study, however, we used the date of first contact with care as time 0, rather than the date of seroconversion. Contrary to the latter, the date of entry into care is accurately known and can be used as a landmark by policy makers. We wanted entry into care to be as close as possible to seroconversion, although also being something that could be reached in the real life. Enrolment in a seroconverter cohort represents the earliest entry into care that could be reached in programs offering HIV testing on a pluri-annual basis.

Our findings have two practical implications. First, the high proportion of individuals whose CD4 cell count was already below the current threshold for ART strongly suggests that efforts should be made to diagnose HIV infection as soon as possible after seroconversion. This requires implementation of HIV testing in the general population much more frequently than it is currently done [2], and even more so if guidelines continue to move toward higher CD4 cell thresholds for ART initiation [18].

Second, even if the CD4 cell threshold for treatment was raised to 500 cells/ $\mu$ l, a minority, but still significant proportion of patients, would remain untreated for many years. Knowing who these patients are and how they participate in HIV transmission would be critical in the current debate considering ART as a prevention tool [4].

## Conclusion

Almost one-third of recent seroconverters had a CD4 cell count below the current ART eligibility threshold at first contact, about 6% more crossed it each subsequent year and 25% remained above this threshold after 7 years. If the threshold was raised to 500 cells/ $\mu$ l, 57% of recent seroconverters would immediately be eligible, whereas 14% would remain above the threshold at 7 years. These results should help modellers and treatment providers anticipate the need in antiretroviral drugs.

## Acknowledgements

This study was funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS, France)

ANRS 1220 and the Côte d'Ivoire Ministry of Public Health.

Authors' contributions: A.K.M., X.A. and C.L. developed the analysis plan. A.K.M., G.I.B. and D.G. performed statistical analyses. All authors contributed to interpretation of the data. A.K.M., C.L. and X.A. wrote the report to which all authors then contributed. A.K.M. and G.I.B. have full access to all data. A.K.M., C.L. and X.A. had final responsibility for the decision to submit for publication.

ANRS 1220 Primo-CI Study Group Cohort Team:

Principal Investigators: A.K.M., C.L.

Clinical Investigators and Event Documentation Committee: Yao Abo, Lambert Dohoun, A.K.M.

Cohort Management: Emma A.Y. Drowa, Isidore B. Bades, Tatiana Kouamé, Marie J. N'Dri, Minata Ouattara, Abdelh Sidibé.

Biology: Roseline Afi, A.A.E., A.I., T-d'A.T.

Data Management and Statistics: Ali Coulibaly, G.I.B., Mamadou Konaté.

Steering Committee: X.A., Brigitte Bazin, Francois Dabis, Christine Danel, Christiane Deveau, Cécile Goujard, A.I., Laurence Quinty, Laurence Meyer, R.S., Rodolphe Thiébaud, Marie-Laure Chaix, Christine Rouzioux, Martine Sinet.

Support: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) (French Agency on AIDS and Viral Hepatitis).

## References

- WHO, UNAIDS, UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. Geneva: WHO Press; 2010. <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/>.
- Dodd P, Garnett G, Hallett T. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS* 2010; 24:729–735.
- Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med* 2009; 151:157–166.
- Granich R, Gilks C, Dye C, De Cock K, Williams B. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373:48–57.
- Keiser O, Anastos K, Schechter M, Balestre E, Myer L, Boule A, et al. ART-LINC Collaboration of International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health* 2008; 13:870–879.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2010 revision. Geneva: WHO Press; 2010. <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/index.html>
- Minga A, Danel C, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, Coulibaly A, et al. Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ* 2007; 85:116–123.
- Buchacz K, Hu D, Vanichseni S, Mock P, Chaowanachan T, Srisuwanvilai L, et al. Early markers of HIV-1 disease progression in a prospective cohort of seroconverters in Bangkok, Thailand: implications for vaccine trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:853–860.
- Costello C, Nelson K, Suriyanon V, Sennun S, Tovanabutra S, Heilig C, et al. HIV-1 subtype E progression among northern Thai couples: traditional and nontraditional predictors of survival. *Int J Epidemiol* 2005; 34:577–584.
- Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R. Proportion of individuals likely to need treatment for CD4 thresholds <200, <350 and <500 cells/mm<sup>3</sup> [poster 525]. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 16–19 February 2010; San Francisco, California, USA.
- Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10 000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008; 22:873–882.
- Muga R, Ferreros I, Langohr K, de Olalla P, Del Romero J, Quintana M, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007; 21:2521–2527.
- Wood E, Kerr T, Marshall B, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338:b1649.
- Todd J, Glynn J, Marston M, Lutalo T, Biraro S, Mwita W, et al. Time from HIV seroconversion to death: a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21 (Suppl 6):S55–S63.
- Wandel S, Egger M, Ransin R, Nelson K, Costello C, Lewden C, et al. Duration from seroconversion to eligibility for antiretroviral therapy and from ART eligibility to death in adult HIV-infected patients from low and middle-income countries: collaborative analysis of prospective studies. *Sex Transm Infect* 2008; 84 (Suppl 1):i31–i36.
- Wolbers M, Babiker A, Sabin C, Young J, Dorrucci M, Chene G, et al. Pretreatment CD4 cell slope and progression to AIDS or death in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy: the CASCADE collaboration – a collaboration of 23 cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7:e1000239.
- Chiarotti F, Palombi M, Schinaia N, Ghirardini A, Prospero L. Effects of different parametric estimates of seroconversion time on analysis of progression. *Stat Med* 1992; 11:591–601.
- Kaplan J, Benson C, Holmes K, Brooks J, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1–207; quiz CE1–CE4.

## Rappel des résultats

Ce travail portant sur 304 patients séroconvertis a montré que lors de l'inclusion dans la cohorte qui a eu lieu dans un délai médian de 9 mois après la date estimée de séroconversion, 42% des patients avaient des lymphocytes CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$ , 28% avaient entre 350 et 499 CD4/ $\text{mm}^3$ , 24% entre 200 à 349/ CD4 / $\text{mm}^3$  et 6% des CD4  $< 200/\text{mm}^3$ . Au total, 289 patients (95%) étaient asymptomatiques (stade CDC A) à l'inclusion, 13 étaient au stade CDC B et deux au stade CDC C. Le nombre de patients qui avaient une charge virale plasmatique VIH-1 en dessous du seuil de détectabilité (300 copies / ml) était de 11 (4%). Ces patients avaient tous des lymphocytes CD4  $> 500/\text{mm}^3$ .

Les probabilités respectives d'avoir les lymphocytes CD4 en dessous de  $500/\text{mm}^3$  à l'inclusion dans la cohorte, puis 2, 4 et 6 ans après étaient de 57%, 72%, 79% et 84%. Celles d'avoir les lymphocytes CD4 en dessous de  $350/\text{mm}^3$  était de 29%, 40%, 55% et 67%. Le délai médian pour que 75% des patients atteignent le seuil de  $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  était de 3 ans, il était de 7 ans pour le seuil de  $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ .

## Discussion partielle

Dans cette cohorte, près d'un tiers des personnes avec une date estimée de séroconversion pour le VIH avaient une valeur des lymphocytes CD4 en dessous du seuil d'éligibilité aux antirétroviraux ( $350/\text{mm}^3$ ), 6% des patients avaient moins de  $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  tandis que 25% des patients ont maintenu les lymphocytes CD4 au dessus du seuil indiqué pour initier le traitement pendant sept ans. Si le seuil d'initiation des antirétroviraux était ramené à  $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ , 57% des patients seraient immédiatement éligibles à l'inclusion de la cohorte, tandis que 14% de ces patients resteraient au-dessus de  $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  pendant sept ans.

Dans une étude menée en Thaïlande, 17% des utilisateurs de drogues par voie injectable avaient un chiffre de  $\text{CD4} < 350/\text{mm}^3$  après une période similaire depuis la date estimée de séroconversion (196), tandis que dans une des cohortes de séroconvertis thaïlandais pour le VIH, la médiane des lymphocytes CD4 était de  $438/\text{mm}^3$  pour les patients se présentant 12 mois entre la date estimée de séroconversion et l'inclusion (196). Pour un délai similaire après la séroconversion dans une étude menée dans une population de séroconvertis homo et bisexuels masculins au Brésil (197), la médiane des lymphocytes CD4 était de  $373/\text{mm}^3$ , seulement 8% avaient plus de  $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  et 11% avaient moins de  $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  au premier bilan.

Dans la collaboration de cohortes CASCADE, chez les patients séroconvertis provenant des pays à haut revenu, 27% des patients étaient passés en dessous du seuil de  $350 \text{ CD4/mm}^3$  un an seulement après la date estimée de séroconversion et 55% des patients après cinq ans (Lodi S poster 525 CROI 2010). Le délai médian pour le passage des lymphocytes CD4 en dessous de  $350/\text{mm}^3$  semblait plus court dans notre population d'étude par rapport à cette collaboration (trouver l'article ou réf. CROI) et par rapport à ceux des usagers de drogues par voie injectable (196) en Thaïlande, mais proche de celui de donneurs de sang en Thaïlande. Concernant la baisse des CD4 au cours du temps après la séroconversion, des travaux menés en Afrique sub-saharienne ont montré que cette baisse n'était significativement différente de celle décrite dans les pays industrialisés (198, 199).

Notre population des donneurs de sang comprend une forte proportion d'hommes (62%) et n'est peut-être pas tout à fait représentative de la population générale des adultes infectés par le VIH en Côte d'Ivoire qui sont en majorité des femmes (200). Elle était constituée de personnes volontaires pour le don de sang et provenant de toutes les couches sociales de la population de 18 à 60 ans.

Nos résultats pourraient avoir deux conséquences pratiques.

Premièrement, une forte proportion d'individus avait des lymphocytes CD4 en dessous du seuil d'initiation des antirétroviraux lors de leur première prise en charge, qui était pourtant précoce. Ceci nécessite des efforts particuliers pour diagnostiquer l'infection par le VIH le plus tôt possible après la séroconversion. Le diagnostic précoce de cette infection pourrait aider à traiter les patients plus tôt et éviter qu'ils arrivent dans les services de soins à un stade très avancé avec un mauvais pronostic de survie. Cela nécessite la mise en œuvre et la facilitation du dépistage du VIH dans la population générale de façon élargie par rapport à ce qui se fait actuellement (193, 201), et plus encore car les options actuelles sont de plus en plus en faveur d'une initiation des antirétroviraux hautement actifs à un seuil de lymphocytes CD4 plus élevé (202).

Deuxièmement, même si le seuil des lymphocytes CD4 pour le traitement était relevé à  $500/\text{mm}^3$ , une proportion encore importante de patients infectés par le VIH-1, resterait non éligibles aux traitements antirétroviraux pendant de nombreuses années. Ceci pourrait apparaître comme une limite majeure à la réflexion en faveur d'un traitement précoce pour éviter les nouvelles transmissions du VIH, considérant le traitement antirétroviral comme outil de prévention (192), sauf si ce traitement est préconisé, après le diagnostic du VIH sans tenir compte des chiffres de CD4 (203).

Au total, il est certain que l'utilisation adéquate des combinaisons antirétrovirales baisse la mortalité liée au virus du sida, mais l'apparition des nouveaux cas d'infection augmente chaque année la prévalence du VIH au niveau mondial et par conséquent l'augmentation du nombre de personnes vivant avec le VIH qui nécessitent un traitement à long terme (204).

### 5.2.3 Facteurs associés à la progression clinique

Ce travail a été réalisé dans un contexte où il était démontré que les médicaments antirétroviraux empêchaient la réplication virale mais ne pouvaient pas éliminer directement les cellules latentes, réservoir du VIH-1. Malgré cette capacité des antirétroviraux à empêcher la réplication du VIH-1, il peut persister des réservoirs latents stables en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et monocytes dans certains organes, constituant ainsi l'ADN intégré dans le VIH-1.

Deux marqueurs importants ont été utilisés régulièrement dans la prise en charge individuelle du VIH-1 chez les patients infectés par ce virus. Il s'agit du taux des lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique ARN du VIH-1. Le pourcentage ou le nombre absolu des lymphocytes CD4 est un facteur prédictif de la progression du VIH-1 (78, 80, 205-207), et est utilisé tant pour l'évaluation initiale des personnes séropositives et pour surveiller l'efficacité thérapeutique (208). Le niveau de la charge virale plasmatique a fourni des informations pronostiques indépendamment des lymphocytes CD4 et constitue un indicateur significatif de la réponse au traitement antirétroviral (207, 209-214).

L'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs a considérablement amélioré le pronostic de l'infection à VIH-1 (215). Cependant, bien que ces traitements réduisent l'ARN du VIH-1 dans le plasma en dessous du seuil de quantification et restaurent les lymphocytes T CD4, les études ont mis en évidence la persistance de l'ADN du VIH-1 dans les réservoirs cellulaires et les compartiments sanctuaires anatomiques (216, 217), ce qui rend l'élimination du virus de patients infectés extrêmement difficile.

A la suite d'autres travaux (78, 80, 218), nous avons étudié la valeur pronostique de l'ADN intracellulaire des Cellules Polynucléaires Basophiles Mononuclées, en anglais, "peripheral blood mononuclear cells" (PBMC) dans une population infectée avec des sous types différents des populations des études précédentes (219).

**HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults.**

*J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 350-354

## HIV-1 DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells Is Strongly Associated With HIV-1 Disease Progression in Recently Infected West African Adults

Albert K. Minga, MD, MPH,\*† Xavier Anglaret, MD, PhD,\*† Thomas-d' Aquin Toni, PhD,\* Marie-Laure Chaix, MD, PhD,‡ Lambert Dohoun, MD,\* Yao Abo, MD,\* Ali Coulibaly, MAppStats,\* Julien Duvignac, MSc,† Delphine Gabillard, MSc,† François Rouet, MSc,\* and Christine Rouzioux, MD, PhD‡

**Objective:** To analyze the association between the HIV-1 DNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and disease progression in recently infected West African adults.

**Methods:** HIV-1 DNA levels were measured in the PBMCs of 200 adults in the French National Agency for Research on AIDS and viral Hepatitis (ANRS) 1220 cohort who had recently been infected with HIV-1. The association between baseline HIV-1 DNA levels and disease progression was analyzed using multivariate Cox regression. Disease progression was defined as the occurrence of any of the following outcomes: death, first World Health Organization stage 3–4 event, or CD4 count  $<200/\text{mm}^3$ .

**Results:** About 200 participants were followed for a median of 30 months. At baseline, the median time from HIV-1 seroconversion was 9 months, median CD4<sup>+</sup> T-cell count was  $471/\text{mm}^3$ , median HIV-1 DNA level was  $3.0 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMCs, and median plasma HIV-1 RNA level was  $4.6 \log_{10}$  copies/mL. The 5-year probability of remaining free of any outcome was 0.74 [95% confidence interval (CI): 0.61 to 0.83] and 0.36 (95% CI: 0.23 to 0.49) in patients with baseline HIV-1 DNA  $\leq 3.0$  and  $>3.0 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMCs, respectively ( $P < 0.001$ ). The adjusted hazard ratio of disease progression was 2.17 in patients with HIV-1 DNA  $>3.0 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMCs compared with other patients (95% CI: 1.24 to 3.80,  $P = 0.007$ ). The only other factor associated with progression was follow-up CD4 count (hazard ratio = 1.23 per 100 cells/ $\text{mm}^3$  decrease; 95% CI: 1.07 to 1.41,  $P = 0.003$ ).

**Discussion:** PBMC HIV-1 DNA level was strongly associated with HIV-1 disease progression, even after adjusting for HIV-1 RNA and CD4<sup>+</sup> T-cell count. Further studies should assess whether patients with high HIV-1 DNA levels should start antiretroviral therapy earlier than other patients.

**Key Words:** HIV-1 DNA, seroconverters, sub-Saharan Africa, prognosis, markers

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:350–354)

### INTRODUCTION

The CD4<sup>+</sup> T-cell count is the core marker of disease progression in HIV-1 and is the key variable considered during the decision process for such major interventions as initiation of chemoprophylaxis to prevent opportunistic diseases or prescription of antiretroviral therapy (ART).<sup>1</sup> Another marker is the plasma HIV-1 RNA level, which can predict disease natural progression independently of CD4<sup>+</sup> T-cell count,<sup>2</sup> and is the key indicator used to evaluate the efficacy of ART in controlling viral replication.<sup>3,4</sup> Policy guidelines have long recommended routine monitoring of both CD4<sup>+</sup> T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in HIV-infected patients on and off ART.

Since 2000, several studies have suggested that a third marker, the HIV-1 DNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), may be strongly associated with disease progression, independently of plasma HIV-1 RNA level and CD4<sup>+</sup> T-cell count.<sup>5–7</sup> However, until now only a handful of cohort studies in Europe have demonstrated this association. In order for their findings to be convincing, they must prove replicable in diverse populations and settings.

We analyzed the association between HIV-1 DNA level in PBMCs and HIV-1 disease progression in a cohort of adults in Côte d'Ivoire, West Africa, who were recruited shortly after their estimated date of HIV-1 seroconversion.

### METHODS

#### Patients

This study was conducted in the blood donor clinic of the blood bank of Abidjan, Côte d'Ivoire. In Côte d'Ivoire, blood donors are nonpaid adult volunteers. Informed consent for HIV testing is obtained before each donation, and patients are notified that they have the option of receiving their test results at the blood donor clinic after a posttest counseling session.

Since June 1997, blood donors have been eligible to enroll in the ANRS 1220 Primo-CI cohort if they: (1) are diagnosed

Received for publication November 16, 2007; accepted March 27, 2008.  
From the \*Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire; †Institut National de la Santé et de la recherche Médicale, U897, Bordeaux, France; and ‡Service de Virologie, AP-HP Hôpital Necker, EA 3620 Université Paris-Descartes, Paris, France.

Correspondence to: Dr. Albert Minga, MD, MPH, Programme PAC-CI, 18 BP 1954 Abidjan, 18 Côte d'Ivoire (e-mail: minga.albert@caramail.com).  
Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

with HIV-1 or HIV-1/HIV-2 coinfection at blood donation; (2) tested HIV seronegative at the previous donation; (3) return to the clinic for HIV test results; and (4) are estimated to have seroconverted <36 months before the donation. We use the midpoint between the last negative and first positive HIV tests to estimate the date of seroconversion. All patients who accept to participate give written informed consent. The Primo-CI protocol was approved by the ethics committees of the national Ivorian program on AIDS and the institutional review board of the French Agency for Research on AIDS (ANRS, France).

For this study, we included in the analysis all participants in the Primo-CI cohort infected with HIV-1 alone, who entered the cohort between June 9, 1997, and February 1, 2006, and had a PBMC pellet cryopreserved at enrollment.

### Clinical Follow-up

The procedures of the Primo-CI cohort have been previously described.<sup>8,9</sup> In summary, patients were examined by clinicians at enrollment and every 6 months thereafter. All subjects had free access to the study clinic at any time between scheduled visits. All clinical events were reviewed by an event documentation committee. The diagnostic criteria and treatment procedures were identical to those used for the Cotrame cohort, a cohort of HIV-infected adults followed up in Abidjan during the same period, under the supervision of the same team and for which procedure has been described elsewhere.<sup>10</sup> Cotrimoxazole prophylaxis was systematically offered to all patients at enrollment.<sup>11</sup> In February 2001, the blood donor clinic became a center for the United Nations Joint Programme on HIV/AIDS/Côte d'Ivoire initiative for improving access to HIV drugs. From this date forward, ART was provided to all participants in the Primo-CI cohort who met World Health Organization (WHO) criteria for starting ART in resource-limited settings.<sup>12,13</sup> All drugs, clinical assessments, hospital stays, and transport were offered free of charge.

### Clinical Measurements

HIV was diagnosed using 2 reactive enzyme-linked immunosorbent assays (Murex ICE 1-0-2, Abbott, North Chicago, IL; and Vironostika HIV Uni-Form II, Organon Teknika BV, Boxtel, The Netherlands). We confirmed HIV-1 infection before enrolling subjects, using 2 more enzyme-linked immunosorbent assays (Murex ICE 1-0-2 and Pepti-Lav 1-2; Pasteur Diagnostics, Marnes-la-Coquette, France). Blood samples were collected at inclusion and every 6 months thereafter. Pellets of PBMCs were separated using a Ficoll-Hypaque gradient, and aliquots of plasma and PBMCs were stored in  $-80^{\circ}\text{C}$  freezers. CD4<sup>+</sup> T-cell counts were measured for each blood sample (FACScan, Becton Dickinson, Aalst-Erembodegem, Belgium). HIV-1 RNA plasma levels were measured in the CIRBA virology laboratory, in Abidjan (Cobas Amplicor HIV-1 Monitor, version 1.5, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN; threshold of detection 400 copies), and HIV-1 DNA levels were measured in the virology laboratory of the Necker Hospital, in Paris. We used a real-time polymerase chain reaction assay to target the long terminal repeats (LTR) gene region of HIV-1 DNA, as previously described.<sup>14</sup> The standard curve consisting in 5-fold dilutions of 8E5 cell total DNA (containing 1 copy of HIV-1 DNA per cell) was used. The

cutoff of the assay was 6 copies/polymerase chain reaction, that is, 40 copies/ $10^6$  PBMCs. Total DNA in extracts was quantified using fluorescence readings at 260 nm; 1  $\mu\text{g}$  of total DNA was considered to be equivalent to 15,000 cells. Results were expressed as the number of HIV-1 DNA copies/ $10^6$  PBMCs.

### Statistical Analysis

Baseline data were defined as measurements taken on the date of inclusion in the cohort. Data were censored either at time of death or on December 31, 2006, for those patients who were still alive. For patients whose last contact with the study team was before December 31, 2006, we used tracing procedures up to June 30, 2007. Patients who were found alive or had died in 2007 were considered to be alive on December 31, 2006. The remaining patients were considered to be lost to follow-up, and their data were censored at the date of their last contact with the study team. Finally, data on patients who started ART before December 31, 2006, but did not reach any disease progression outcome were censored at the date of ART initiation.

Spearman correlation test was used to estimate the association between baseline HIV-1 DNA, HIV-1 RNA, and CD4<sup>+</sup> T-cell count. We considered 3 outcomes: death, first severe morbidity event, and first CD4<sup>+</sup> T-cell count  $<200/\text{mm}^3$ . Severe morbidity events were defined as all WHO stage 3 or 4 events.<sup>12</sup> We estimated the probability of remaining free of each outcome separately, and all 3 outcomes combined using the Kaplan-Meier method. We analyzed the association of the baseline HIV-1 DNA level in PBMCs with each outcome and with at least 1 of the 3 outcomes, using multivariate Cox proportional hazard regression models. Baseline and follow-up CD4 count was included as a time-dependent variable. All other dependent variables were baseline variables associated with the outcome in univariate analysis ( $P < 0.25$ ).

### RESULTS

Of the 254 HIV-1-positive patients included in the Primo-CI cohort during the study period, 200 patients had available baseline PBMC samples and were included in the study. Sixty-two percent of subjects were men, 65% were single, 53% had a steady source of income, and 75% had attained higher than primary school level education. Table 1 shows the other baseline characteristics of the cohort. The HIV-1 DNA level was found to be significantly correlated with baseline HIV-1 RNA level (Spearman test:  $R = 0.48$ ,  $P < 0.001$ ) and inversely correlated with baseline CD4<sup>+</sup> T-cell count (Spearman test:  $R = -0.44$ ,  $P < 0.001$ ).

During follow-up, 10 patients died, 25 had at least one WHO stage 3 or 4 event, 41 had a CD4<sup>+</sup> T-cell count decline to  $<200/\text{mm}^3$ , and 57 had at least 1 of these 3 outcomes. In the 25 patients with at least one stage 3 or 4 event, the first was tuberculosis ( $n = 12$ ), oral candidiasis ( $n = 7$ ), or an invasive bacterial disease ( $n = 6$ ).

During follow-up, 62 participants started ART, including 43 of the 100 (43%) patients with baseline HIV-1 DNA  $>3 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMCs and 19 of the 100 (19%) patients with baseline HIV-1 DNA  $\leq 3 \log_{10}$  copies/ $10^6$ . Among the 100 patients with baseline HIV-1 DNA  $>3 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMCs,

**TABLE 1.** Baseline and Follow-up Patient Characteristics (n = 200)

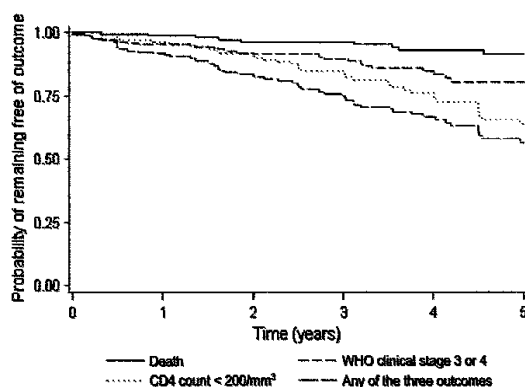
|                                                                        |      |             |
|------------------------------------------------------------------------|------|-------------|
| Men, number (%)                                                        | 123  | (62%)       |
| Age, years, median (IQR)                                               | 29   | (25–34)     |
| Time from seroconversion, months, median (IQR)                         | 9    | (5–19)      |
| CD4 cell count/mm <sup>3</sup> , median (IQR)                          | 471  | (321–632)   |
| ≤200/mm <sup>3</sup> , number (%)                                      | 14   | (7%)        |
| CD4 cell percentage, median (IQR)                                      | 25   | (19.4–32.2) |
| ≤10%, number (%)                                                       | 5    | 2.5         |
| HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> copies/mL, median (IQR)                   | 4.6  | (3.9–5.0)   |
| HIV-1 DNA, log <sub>10</sub> copies/10 <sup>6</sup> PBMC, median (IQR) | 3.0  | (2.7–3.4)   |
| Haemoglobin, g/L, median (IQR)                                         | 123  | (111–136)   |
| Positive serum HBs antigen, number (%)                                 | 9    | (5%)        |
| Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)                      | 22.1 | (20.3–24.6) |
| Status at study termination, n (%)                                     |      |             |
| Off HAART                                                              | 138  | (69%)       |
| Dead                                                                   | 12   | (9%)        |
| Lost to follow-up*                                                     | 17   | (12%)       |
| Alive                                                                  | 109  | (79%)       |
| On HAART                                                               | 62   | (31%)       |
| Dead                                                                   | 3    | (5%)        |
| Lost to follow-up                                                      | 12   | (19%)       |
| Alive                                                                  | 47   | (76%)       |
| Cumulative follow-up, in person-years                                  | 604  | —           |
| Follow-up, in months, median (IQR)                                     | 30   | (15–51)     |

IQR, interquartile range; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

\*Patients whose last contact with study team was before the date of study termination and who could not be traced six months after study termination.

20% started ART at >200 CD4/mm<sup>3</sup> and 24% started ART before being diagnosed with a WHO stage 3 or 4 clinical event. In the 100 patients with baseline HIV-1 DNA ≤3 log<sub>10</sub> copies/10<sup>6</sup>, these percentages were 6% and 12%, respectively.

Figure 1 shows the overall probability of remaining free of any outcome over time. The 5-year probabilities of survival, of remaining free of WHO stage 3 or 4 event, of not having a CD4<sup>+</sup> T-cell count below 200/mm<sup>3</sup>, and of remaining free of all 3 outcomes were estimated at 0.92 [95% confidence interval

**FIGURE 1.** Probability of remaining free of any outcome (death, first WHO clinical stage 3–4 defining disease, or first CD4 below 200/mm<sup>3</sup>) over time.

(CI): 0.84 to 0.96], 0.81 (95% CI: 0.72 to 0.87), 0.64 (95% CI: 0.54 to 0.73), and 0.56 (95% CI: 0.46 to 0.65), respectively.

Figure 2 shows the probability of remaining free of all 3 outcomes over time, depending on baseline PBMC HIV-1

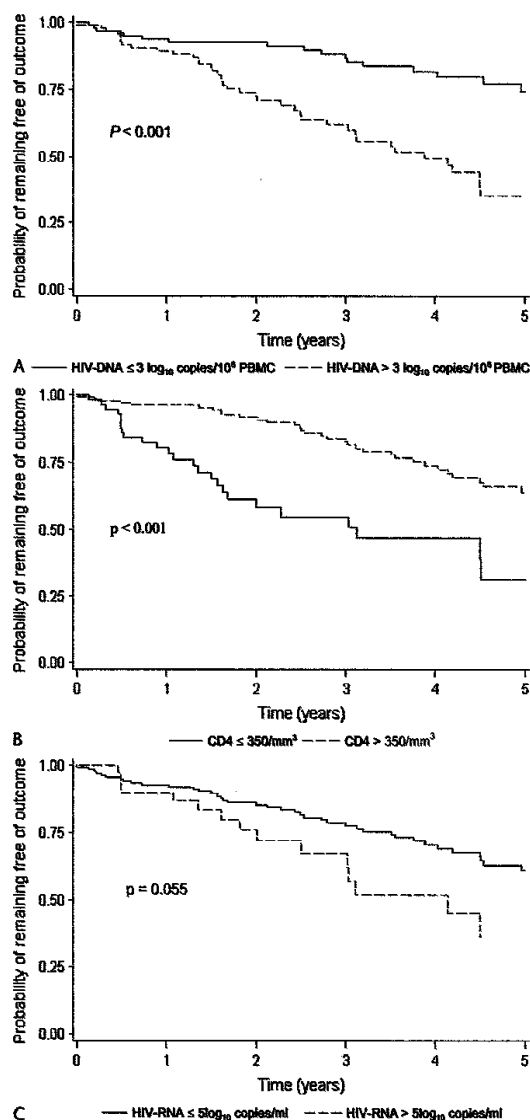
**FIGURE 2.** A, Probability of remaining free of any outcome (death, first WHO clinical stage 3–4 defining disease, or first CD4 below 200/mm<sup>3</sup>) versus baseline HIV DNA level in PBMCs. B, Probability of remaining free of any outcome (death, first WHO clinical stage 3–4 defining disease, or first CD4 below 200/mm<sup>3</sup>) versus baseline CD4 count. C, Probability of remaining free of any outcome (death, first WHO clinical stage 3–4 defining disease, or first CD4 below 200/mm<sup>3</sup>) versus baseline plasma HIV-1 RNA level.

TABLE 2. Factors Associated With Disease Progression

|                                             | Univariate Analysis |            |         | Multivariate Analysis |            |       |
|---------------------------------------------|---------------------|------------|---------|-----------------------|------------|-------|
|                                             | HR                  | 95% CI     | P       | HR                    | 95% CI     | P     |
| Death (10 events)                           |                     |            |         |                       |            |       |
| Women                                       | 0.48                | 0.10–2.22  | 0.35    | —                     | —          | —     |
| Age > 25 years                              | 2.05                | 0.44–9.40  | 0.35    | —                     | —          | —     |
| BMI > 20.5 kg/m <sup>2</sup>                | 0.74                | 0.22–2.47  | 0.63    | —                     | —          | —     |
| Time since seroconversion > 9 months        | 2.31                | 0.69–7.67  | 0.17    | 2.63                  | 0.74–9.38  | 0.13  |
| CD4/mm <sup>3</sup> (continuous variable)*  | 1.23                | 0.93–1.64  | 0.15    | 1.01                  | 0.74–1.38  | 0.93  |
| Haemoglobin < 110 g/L                       | 3.55                | 1.11–11.28 | 0.03    | 6.00                  | 1.57–22.94 | 0.009 |
| HIV-1 DNA > 3 log <sub>10</sub> copies†     | 7.90                | 1.69–36.83 | 0.008   | 6.97                  | 1.26–38.73 | 0.03  |
| HIV-1 RNA > 5 log <sub>10</sub> copies‡     | 3.54                | 1.11–11.26 | 0.03    | 2.87                  | 0.79–10.43 | 0.11  |
| First CD4 < 200/mm <sup>3</sup> (41 events) |                     |            |         |                       |            |       |
| Women                                       | 0.96                | 0.51–1.79  | 0.90    | —                     | —          | —     |
| Age > 25 years                              | 0.80                | 0.44–1.45  | 0.47    | —                     | —          | —     |
| BMI > 20.5 kg/m <sup>2</sup>                | 1.19                | 0.62–2.28  | 0.59    | —                     | —          | —     |
| Time since seroconversion > 9 months        | 1.32                | 0.75–2.33  | 0.32    | —                     | —          | —     |
| CD4/mm <sup>3</sup> (continuous variable)*  | 1.30                | 1.12–1.49  | <0.001  | 1.28                  | 1.09–1.50  | 0.003 |
| Haemoglobin < 110 g/L                       | 0.88                | 0.39–1.96  | 0.75    | —                     | —          | —     |
| HIV-1 DNA > 3 log <sub>10</sub> copies†     | 3.39                | 1.86–6.20  | <0.001  | 2.35                  | 1.22–4.52  | 0.01  |
| HIV-1 RNA > 5 log <sub>10</sub> copies‡     | 2.35                | 1.20–4.59  | 0.01    | 1.74                  | 0.86–3.51  | 0.12  |
| First stage 3 or 4 event (25 events)        |                     |            |         |                       |            |       |
| Women                                       | 0.79                | 0.33–1.91  | 0.61    | —                     | —          | —     |
| Age > 25 years                              | 1.24                | 0.50–3.11  | 0.65    | —                     | —          | —     |
| BMI > 20.5 kg/m <sup>2</sup>                | 0.96                | 0.40–2.29  | 0.92    | —                     | —          | —     |
| Time since seroconversion > 9 months        | 2.04                | 0.90–4.61  | 0.08    | 1.88                  | 0.80–4.41  | 0.14  |
| CD4/mm <sup>3</sup> (continuous variable)*  | 1.21                | 0.99–1.48  | 0.06    | 1.09                  | 0.88–1.35  | 0.41  |
| Haemoglobin < 110 g/L                       | 1.80                | 0.75–4.33  | 0.19    | 1.79                  | 0.73–4.35  | 0.20  |
| HIV-1 DNA > 3 log <sub>10</sub> copies†     | 2.23                | 0.98–5.06  | 0.05    | 1.94                  | 0.81–4.66  | 0.14  |
| HIV-1 RNA > 5 log <sub>10</sub> copies‡     | 1.29                | 0.51–3.23  | 0.60    | —                     | —          | —     |
| Any of the three outcomes (57 events)       |                     |            |         |                       |            |       |
| Women                                       | 0.96                | 0.56–1.64  | 0.88    | —                     | —          | —     |
| Age > 25 years                              | 0.96                | 0.57–1.63  | 0.88    | —                     | —          | —     |
| BMI > 20.5 kg/m <sup>2</sup>                | 1.23                | 0.70–2.17  | 0.47    | —                     | —          | —     |
| Time since seroconversion > 9 months        | 1.35                | 0.83–2.20  | 0.22    | 1.22                  | 0.73–2.04  | 0.44  |
| CD4/mm <sup>3</sup> (continuous variable)*  | 1.27                | 1.12–1.44  | <0.0001 | 1.23                  | 1.07–1.41  | 0.003 |
| Haemoglobin < 110 g/L                       | 1.33                | 0.73–2.40  | 0.35    | —                     | —          | —     |
| HIV-1 DNA > 3 log <sub>10</sub> copies†     | 2.84                | 1.70–4.73  | <0.0001 | 2.17                  | 1.24–3.80  | 0.007 |
| HIV-1 RNA > 5 log <sub>10</sub> copies‡     | 1.76                | 0.98–3.18  | 0.06    | 1.24                  | 0.67–2.31  | 0.50  |

BMI, body mass index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; g/L, gram per liter.

\*CD4 count was included in the analysis as a time-dependant variable and was analysed for each decrease of 100 cells/mm<sup>3</sup>.†Per 10<sup>6</sup> PBMCs.

‡Per mL.

DNA level (2A), baseline CD4 count (2B), and baseline plasma HIV-1 RNA level (2C). The 5-year probability of remaining free of any outcome was 0.74 in patients with baseline HIV-1 DNA  $\leq 3.0$  log<sub>10</sub> copies/10<sup>6</sup> PBMCs and 0.35 in patients with baseline DNA  $> 3.0$  log<sub>10</sub> copies/10<sup>6</sup> PBMCs ( $P < 0.001$ ) (Fig. 2A); 0.64 in patients with baseline CD4 count  $> 350$ /mm<sup>3</sup> and 0.31 in those with baseline CD4 count  $\leq 350$ /mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ) (Fig. 2B); and 0.61 in patients with baseline plasma HIV-1 RNA  $\leq 5.0$  log<sub>10</sub> copies/mL and 0.36 in those with HIV-1 RNA  $> 5.0$  log<sub>10</sub> copies/mL ( $P = 0.055$ ) (Fig. 2C).

Table 2 shows the results of the multivariate analysis on the association between disease progression and patient characteristics, both for each outcome separately and for all outcomes combined. Patients with baseline HIV-1 DNA levels  $> 3$  log<sub>10</sub>

copies/10<sup>6</sup> PBMCs were 6.97 times more likely to die, 2.35 times more likely to attain a CD4<sup>+</sup> T-cell count  $< 200$ /mm<sup>3</sup>, and 2.17 times more likely to reach any of the 3 outcomes than patients with lower HIV-1 DNA levels. The HIV-1 DNA level had the strongest independent association with all outcomes. Follow-up CD4<sup>+</sup> T-cell counts were also associated with the combined outcomes, but the association was weaker. Interestingly, plasma HIV-1 RNA levels were weakly associated with outcomes after controlling for HIV-1 DNA level.

## DISCUSSION

Within this cohort of West African adults who seroconverted to HIV-1 a median of 9 months before enrollment,

baseline HIV-1 DNA level in PBMCs was strongly associated with HIV-1 disease progression, independently of plasma viral load and CD4<sup>+</sup> T-cell count. Patients with baseline HIV-1 DNA level  $>3 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> PBMCs had a 7.0 increase in risk of death and a 2.4 increase in risk of CD4<sup>+</sup> T-cell count decline to  $<200/\text{mm}^3$ , compared to patients with HIV-1 DNA  $<3 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> PBMCs, after adjusting for other characteristics.

A similar independent association between early PBMC HIV-1 DNA level and HIV-1 disease progression has been reported elsewhere for European patients infected with subtype B HIV-1 viruses.<sup>5-7</sup> Our study demonstrates that these findings can be replicated in African adults harboring different HIV-1 subtypes and immunologic and virologic characteristics. Compared with subjects in the European studies, our patients had higher baseline PBMC HIV-1 DNA levels and lower baseline CD4<sup>+</sup> T-cell counts.<sup>15</sup> In addition, all were infected with non-B HIV-1 strains, mainly CRF02\_AG.<sup>16-19</sup> Despite these differences, our results are consistent with previous studies, showing the same large relative risk of progression for patients with high HIV-1 DNA levels, the same robustness in the results when using separate or combined progression outcomes, and the same overwhelming prognostic importance of HIV-1 DNA over plasma HIV-1 RNA. In fact, the association of HIV-1 RNA with progression outcomes was not significant after adjusting for DNA levels.

In our study, 31% of participants started ART before the study ended. Some subjects started ART before having reached one or several criteria used to define disease progression. Time at risk was censored at ART initiation in these patients. This may have led to an informative bias, assuming that the progression of HIV-1 disease could have been different in these patients if they had not started ART, as compared with the progression of patients who did not start ART. This bias would lead to underestimate the disease progression more deeply for subjects whose baseline HIV-1 DNA level was  $>3 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> PBMCs because a larger proportion of patients with high HIV-1 DNA levels started ART. Therefore, we may have underestimated the hazard ratio of disease progression in patients with high baseline HIV-1 DNA levels, relative to patients with low baseline HIV-1 DNA.

PBMC HIV-1 DNA may reflect the cellular reservoir of HIV-1, as opposed to plasma HIV-1 RNA that reflects HIV-1 replication.<sup>20</sup> The strong association between baseline PBMC HIV-1 DNA and disease progression may reflect the prognostic importance of the number of HIV-1-infected cells during acute infection. CD4<sup>+</sup> T-cell counts and plasma HIV RNA levels have proven to be reliable and consistent markers and are currently the major indicators in the clinical standard of care. However, HIV-1 DNA levels could act as an additional marker to help distinguish those among patients with similar CD4 counts who might benefit from different therapeutic decisions. In our study, HIV-1 DNA levels were strongly associated with disease progression, even after adjusting for time-updated CD4<sup>+</sup> T-cell counts. This suggests that HIV-1 DNA levels could help identify individuals at risk of disease progression within a specific CD4 stratum, thereby informing decisions to start ART earlier in selected individuals. Further trials of early ART initiation should measure participants' PBMC HIV-1 DNA to address this question.

## REFERENCES

- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4<sup>+</sup> lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946-954.
- Mellors J, Rinaldo CJ, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996;272:1167-1170.
- Hammer S, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997;337:725-733.
- Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997;337:734-739.
- Kostrikis L, Touloumi G, Karanickolas R, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 DNA forms with the second template switch in peripheral blood cells predicts disease progression independently of plasma RNA load. *J Virol.* 2002;76:10099-10108.
- Rouzioux C, Hubert J, Burgard M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4<sup>+</sup> T cell counts. *J Infect Dis.* 2005;192:46-55.
- Goujard C, Bonarek M, Meyer L, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis.* 2006;42:709-715.
- Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, et al. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:149-157.
- Minga A, Danel C, Abo Y, et al. Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ.* 2007;85:116-123.
- Anglaret X, Messou E, Ouassa T, et al. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS.* 2003;17:575-584.
- Merrin J, Lule J, Ekwamu J, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV infection in rural Uganda. *Lancet.* 2004;364:1428-1434.
- World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Available at: [http://www.who.int/3by5/publications/en/arv\\_eng.pdf](http://www.who.int/3by5/publications/en/arv_eng.pdf). Accessed June 15, 2004.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach (2006 revision). Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf>.
- Schvachsa N, Turk G, Burgard M, et al. Examination of real-time PCR for HIV-1 RNA and DNA quantitation in patients infected with HIV-1 BF intersubtype recombinant variants. *J Virol Methods.* 2007;140:222-227.
- Lewden C, Thiebaut R, Boufassa F, et al. Comparison in Early CD4 T Cell Count Evolution in HIV-1 Seroconverters in Côte d'Ivoire and France: The ANRS PRIMO-CI and SEROCO Cohorts: Proceedings of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, USA, February 3-6 2008. Poster 691, Abstract K229.
- Toni TD, Adje-Toure C, Vidal N, et al. Presence of CRF09\_cpx and complex CRF02\_AG/CRF09\_cpx recombinant HIV type 1 strains in Côte d'Ivoire, West Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:667-672.
- Toni T, Recordon-Pinson P, Minga A, et al. Presence of key drug resistance mutations in isolates from untreated patients of Abidjan, Côte d'Ivoire: ANRS 1257 study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003;9:713-717.
- Toni T, Masquelier B, Bonard D, et al. Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Côte d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study. *AIDS.* 2002;16:488-491.
- Toni T, Masquelier B, Minga A, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance in recently infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire: a 4-year survey, 2002-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1155-1160.
- Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1995;332:201-208.

## Rappel des résultats

Ce travail de la cohorte Primo-CI a montré que la probabilité à cinq ans de ne pas passer en dessous de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, de ne pas faire un événement morbide de la classification de stade III ou IV de l'OMS ou de décéder était de 74% chez les patients qui avaient l'ADN VIH-1 intracellulaire des PBMC  $\leq 3,0 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> et 35% chez les patients qui avait l'ADN  $> 3,0 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> ( $p < 0,001$ ). Cette probabilité était de 64% chez les patients qui avaient plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup> à l'inclusion de la cohorte et de 31% chez ceux qui avaient moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Chez les patients qui avaient moins de 5,0  $\log_{10}$  copies/ml de charge virale plasmatique à l'inclusion, cette probabilité était de 61% et elle était de 36% pour ceux qui avaient plus de 5,0  $\log_{10}$  copies/ml de charge virale ( $p = 0,055$ ).

En analyse multivariée, les patients qui avaient une valeur d'ADN VIH-1 intracellulaire initiale de plus de 3  $\log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> de PBMC avaient un risque relatif (RR) de décès de 7,0 en comparaison à ceux qui avaient l'ADN VIH-1 intracellulaire  $\leq 3,0 \log_{10}$  copies/10<sup>6</sup> des PBMC, un RR de 2,4 de passer en dessous de 200/mm<sup>3</sup>, et un RR de 2,2 d'évoluer vers l'un des trois événements d'intérêt.

L'ADN-VIH-1 intracellulaire était la variable la plus fortement associée à la progression de la maladie, indépendamment des autres variables explicatives. Il était suivi des lymphocytes CD4 avec une association plus faible. La charge virale plasmatique VIH-1 était faiblement associée à la progression de la maladie et ce après la prise en compte de l'ADN du VIH-1 intracellulaire des PBMC.

## Discussion partielle

Dans cette cohorte constituée de sujets séroconvertisseurs adultes pour le VIH-1 en Afrique de l'Ouest, avec une médiane de 9 mois entre la date estimée de séroconversion et l'inclusion dans la cohorte, l'ADN VIH-1 intracellulaire était fortement associé à la progression de la maladie VIH-1, indépendamment de la charge virale plasmatique et des lymphocytes CD4. Une association indépendante similaire entre l'ADN du VIH-1 initial des PBMC et la progression de la maladie a été démontrée ailleurs pour les patients européens infectés par le VIH-1 sous-type B (78, 80, 205, 220). Comparativement à des patients européens (221), nos patients avaient une médiane d'ADN VIH-1 des PBMC plus élevée et une médiane de lymphocytes CD4 plus basse à l'inclusion. En outre, ils étaient tous infectés par des souches VIH-1 non-B, principalement la souche CRF02\_AG (219, 222-224). Malgré ces différences, nos résultats sont cohérents avec les études précédentes, montrant un risque relatif important de progression pour

les patients qui avaient des niveaux élevés d'ADN VIH-1 intracellulaire des PBMC. La même force d'association a été retrouvée pour des événements pris isolément (décès, événements stade III ou IV de la classification de l'OMS,  $CD4 < 200/mm^3$ ) et la même importance pronostique de l'ADN VIH-1 intracellulaire des PBMC par rapport à la charge virale VIH-1 plasmatique.

L'ADN VIH-1 intracellulaire des PBMC pourrait refléter le réservoir cellulaire du VIH-1, par opposition à la charge virale VIH-1 plasmatique qui elle, reflète la réplication du VIH-1 (225). La forte association entre l'ADN VIH-1 intracellulaire des PBMC avec la progression de la maladie peut refléter l'importance pronostique du nombre de cellules du VIH-1-infectés au cours de l'infection aiguë. Les lymphocytes CD4 et la charge virale VIH-1 plasmatique se sont révélés être des marqueurs fiables et cohérents et sont les principaux indicateurs de suivi clinique. Cependant, la mesure de l'ADN intracellulaire des PBMC du VIH-1 pourrait être un marqueur supplémentaire pour aider à distinguer les patients qui, à numération CD4 équivalente, pourraient bénéficier de décisions thérapeutiques antirétrovirales plus précoces.

D'autres travaux menés sur le traitement précoce par les antirétroviraux avec des mesures et une surveillance de l'évolution de l'ADN intracellulaire des PBMC pourrait aider à répondre à cette question. Dans la cohorte ANRS ALT (sujets asymptomatiques à long terme), le taux d'ADN-VIH est très bas avec un taux médian de  $2,3 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMC (226). De même, chez les patients « HIV controllers », le taux médian est de  $1,5 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMC avec un maximum de  $2,3 \log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMC. En ce qui concerne la cinétique de décroissance de l'ADN-VIH sous traitement, la pente de décroissance est importante au cours des premiers mois ( $-1 \log$ ) elle est nettement plus faible dans les années qui suivent.

D'autres facteurs associés à la progression de la maladie ont été retrouvés par des équipes de chercheurs en Afrique au sud du Sahara. En Ouganda, des chercheurs (227) ont mis en évidence une progression de la maladie plus rapide chez les adultes infectés par le VIH-1 sous-type D et des sous-types recombinants ou sous-types multiples incorporant sous-type D. Kumwenda au Malawi a mis en évidence chez les femmes en âge de procréer le rôle prédictif pour la progression rapide de la maladie de la charge virale plasmatique élevée au cours de la primo-infection, suggérant la nécessité de traitement antirétroviral systématique de ces patientes (228). Des résultats similaires étaient retrouvés dans une autre étude au Kenya (229). Mehta et al (230) ont trouvé un faible niveau d'albumine après la séroconversion associée à une progression rapide de la maladie. Graham (231) et al avaient trouvé des résultats similaires dans une étude menée chez les femmes au Kenya.

En conclusion de cet article, nos résultats plaident en faveur d'une mesure de l'ADN intracellulaire des PBMC au premier contact des patients infectés par le VIH-1 en vue d'une décision d'initiation de traitement antirétroviral.

### **5.3 Participations de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI aux collaborations de cohorte**

#### **5.3.1 eART-LINC**

***Wandel S et al. Sex Transm Infect 2008;84(Suppl 1):i31–i36***

Le délai entre la séroconversion et l'éligibilité à la thérapie antirétrovirale et au décès chez les patients adultes infectés par le VIH en provenance de pays à faibles ressources : une analyse de collaboration de cohortes prospectives.

L'objectif de cette étude était d'estimer le délai depuis la séroconversion aux critères d'éligibilité aux antirétroviraux et de l'éligibilité aux antirétroviraux au décès chez les adultes infectés par le VIH-1 dans les pays à revenus faibles et intermédiaires.

Ce travail a porté sur un effectif 2072 participants issus de cinq cohortes de séroconvertisseurs pour le VIH de trois pays à faibles ressources. Ils ont été suivis pendant 16 157 personnes-années. Pour le passage en dessous de 200 lymphocytes CD4 par  $\text{mm}^3$ , comme critère d'initiation du traitement antirétroviral, le délai médian de la séroconversion à l'éligibilité à ce critère était de six ans. Le délai médian entre le passage des lymphocytes CD4 en dessous de  $200/\text{mm}^3$  et le décès était de deux ans.

Ce délai de la séroconversion au passage en dessous de  $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  et celui du passage en dessous de  $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$  au décès étaient plus longs que ceux estimés dans les précédentes études. Néanmoins l'incertitude des estimateurs était importante ainsi que l'hétérogénéité entre les cohortes.

### 5.3.2 PRIMO-CI – SEROCO

**Lewden C et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:260–265**

Comparaison des lymphocytes CD4 proche de la séroconversion pour le VIH-1 en Côte d'Ivoire et en France: les cohortes ANRS PRIMO-CI et SEROCO.

L'objectif de ce travail était de comparer la baisse des lymphocytes CD4 au cours des 24 premiers mois de la séroconversion pour le VIH chez des sujets adultes en France (ANRS CO2 SEROCO) et en Côte d'Ivoire (ANRS1220 PRIMO-CI).

Un total de 521 séroconvertisseurs pour le VIH-1 (254 patients de la cohorte PRIMO-CI et 458 de la cohorte SEROCO), ont participé à ce travail avec un délai médian de huit mois depuis la date estimée de séroconversion. La durée médiane de suivi était de 13 mois.

Les résultats de ce travail ont montré que le nombre et le pourcentage de lymphocytes CD4 étaient plus bas à l'inclusion chez les patients de la cohorte Primo-CI en Côte d'Ivoire par rapport à ceux de France, et cette différence a persisté au cours du suivi. Une charge virale ARN plasmatique basse et un ADN intracellulaire des cellules mononucléées basophiles périphériques du VIH-1 bas étaient associés à des lymphocytes CD4 lors de l'inclusion dans les cohortes.

### 5.3.3 COTRAME - PRIMO-CI

#### *Anglaret X. et al. CID (soumis) ANRS 12222, groupe d'étude morbidité*

La morbidité liée ou non au SIDA et la mortalité en fonction des CD4 chez les patients adultes infectés par le VIH et non traités en Côte d'Ivoire.

**Contexte:** Dans les pays industrialisés, les grandes collaborations de cohortes ont été en mesure d'estimer le risque à court terme du sida ou du décès en fonction des CD4 chez des adultes infectés par le VIH non traités ayant un nombre élevé de CD4. En Afrique subsaharienne, les estimations sont rares.

Ce travail avait pour but de décrire, la morbidité et la mortalité en fonction des taux de lymphocytes CD4 à travers le spectre complet de la numération des CD4 dans les deux cohortes de patients adultes infectés par le VIH et non traités par les médicaments antirétroviraux. Ces deux cohortes ont été financées l'Agence française de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) en Côte d'Ivoire.

Au total, 860 patients ont participé à cette étude pendant 2789 personnes-années de suivi. Le taux de décès était respectivement de 0,9 ; 1,7 ; 3,7 ; 10,4 ; 30,9 ; 60,8 et 99,9 pour 100 personnes-années pour les tranches de lymphocytes CD4 de plus de 650, 501-650, 351-500, 201-350, 101-200, 51-100 et 0-50.

**Au total,** les incidences de morbidité classant SIDA, de tuberculose, de maladies bactériennes invasives et de décès étaient importantes chez les patients présentant un nombre de lymphocytes CD4 au dessus de 200/mm<sup>3</sup>. L'enjeu des essais thérapeutiques évaluant le traitement précoce se situe dans la prévention de ces maladies et du décès.

### 5.3.4 Le groupe d'étude de la morbidité et de la mortalité, ANRS 12222

#### *Lewden C. et al. JAIDS (soumis) ANRS 12222*

L'objectif de ce travail était d'estimer la mortalité selon le niveau de CD4 chez des adultes infectés par le VIH avec des lymphocytes CD4 élevés et naïfs de tout traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest. Nous avons regroupé les données de cohortes de recherche ANRS-financés dans deux pays ouest africains.

Entre 1996 et 2009, 2588 adultes (80% de femmes) inclus dans cinq cohortes en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso ont été suivis pendant 6862 personnes-années. Dans les strates de lymphocytes CD4 de : 201-350, 351-500, 501 - 650 et plus de 650/mm<sup>3</sup>, les taux de mortalité étaient respectivement de: 3,0; 1,5; 0,4 et 0,2 pour 100 PA. Dans ces mêmes strates de CD4, les taux de perte de vue étaient respectivement de: 6,0; 4,6; 6,1 et 6,0 pour 100 PA et les taux d'initiation du traitement antirétroviral étaient de: 18,1; 2,7; 0,5 et 0,5 pour 100 PA. Nous avons constaté une variation inter-cohortes de ces estimations. Les taux de mortalité étaient plus élevés quand ceux des pertes de vue et d'initiation des antirétroviraux étaient plus bas. Les taux de perdus de vue étaient deux à 40 fois plus élevés que les taux de décès.

Au total, chez ces personnes adultes infectées par le VIH avec un taux élevé de lymphocytes CD4, et non traitées par les antirétroviraux, les taux de mortalité et de perdus de vue étaient importants. Enfin, le fait que ce travail ait été effectué sur des données de cohortes dans un cadre de recherche est en faveur d'une sous-estimation de ces taux de mortalité comparativement à la population africaine tout-venant.

### 5.3.5 CASCADE - PRIMO-CI

#### *Pantazis Nikos et al. (soumis)*

Les différences de progression de l'infection par le VIH en l'absence de traitement antirétroviral entre des séroconvertisseurs européens et africains, et des africains vivant en Europe et ceux d'Afrique sub-saharienne.

Ce travail a été mené dans un contexte où, on se demandait si les directives de traitement antirétroviral pour les personnes vivant avec le VIH, basées sur les études faites à partir des cohortes de personnes infectées par le VIH des pays à revenu élevé, étaient applicables aux populations africaines concernées par ce fléau.

L'objectif de ce travail était d'évaluer et de comparer les tendances des lymphocytes CD4, depuis la date estimée de la séroconversion pour le VIH, avant l'initiation du traitement antirétroviral, et le délai de la séroconversion au stade SIDA clinique ou au décès, chez les personnes suivies dans les cohortes de l'Afrique subsaharienne et d'Europe. La comparaison des nombres de lymphocytes CD4 et du délai entre la date estimée de l'infection par le VIH et la survenue des événements morbides a été faite également entre les africains vivant en Europe avec ceux qui vivent en Afrique.

Parmi les 1959 séroconvertisseurs inclus dans cette étude (913 patients non-Africains, 302 patients d'origine africaine et 744 africains au sud du Sahara), les deux tiers étaient des femmes avec un âge médian de 31 ans au moment de séroconversion.

Dans les modèles ajustés, les Africains (en particulier ceux vivant en Europe) avait une médiane de lymphocytes CD4 plus basse à la séroconversion avec une baisse moins importante chez les femmes africaines de 15 à 29 ans pendant les quatre premières années. Cette médiane de lymphocytes CD4 était respectivement de 607 (588-627), 469 (442-497), 570/mm<sup>3</sup> (551 à 589), chez les européennes, les africaines en Europe d'origine africaine et les africaines. La baisse médiane en quatre ans était respectivement de 259 (228-289), 155 (110 - 200), et 199/mm<sup>3</sup> (174-224) (p<0,01).

Au total, malgré une médiane de lymphocytes CD4 plus basse au départ, et une baisse au cours du temps plus lente dans les cohortes d'Afrique, il y avait peu de différence quant à la survie des patients dans les cohortes (africaines et européennes). Par conséquent, les lignes directrices actuelles pour le début des antirétroviraux, semblent applicables aux populations africaines.

### 5.3.6 Meta-analysis sur le rôle de l'ADN-VIH

*Tsiara C et al. AIDS Research and Human Retroviruses in press)*

Impact du niveau de l'ADN intracellulaire du PBMC du VIH-1 sur la progression clinique de la maladie : une méta-analyse.

**Ce travail se déroule dans un contexte où** plusieurs équipes de recherche ont tenté d'explorer la valeur pronostique de l'ADN intracellulaire des PBMC du VIH-1 avec des résultats toutefois variables.

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer avec plus de précision, le rôle prédictif de ce marqueur dans la progression du VIH-1 vers le stade SIDA ou le décès, et de comparer l'information pronostique obtenue par ce marqueur avec celle fournie par la charge virale plasmatique ARN VIH-1.

Cette méta-analyse portant sur les données de six cohortes de séroconvertisseurs a inclus 1074 participants. Les résultats ont montré que l'ADN VIH-1 était fortement associé à la survenue de la phase SIDA avec un RR de 3,01 (IC<sub>95%</sub>: 1.88 à 4.82) et à la survenue du décès avec un RR de 3,49

(IC<sub>95%</sub>: 2.06 à 5.89). Le modèle multivarié utilisant a indiqué que l'ADN intracellulaire du VIH-1 était un facteur prédictif de la phase SIDA et du décès nettement mieux que l'ARN VIH-1.

Au total, l'ADN intracellulaire des PBMC du VIH-1 est un facteur fortement prédictif de la progression de la maladie VIH-1. En outre, ce marqueur pourrait avoir une meilleure valeur prédictive que la charge virale plasmatique ARN VIH-1.

### 5.3.7 Les autres apports de la cohorte

Bien que ce chapitre ne porte pas sur l'objectif principal de mon travail, la cohorte Primo-CI a effectivement contribué à la réalisation de ces travaux scientifiques.

#### 5.3.7.1 Evolution clinique et biologique

***Salamon R. et al. JAIDS. 2002;29:149-157***

L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution clinique et biologique de l'infection par le VIH-1 en Afrique.

Cent quatre patients infectés par le VIH-1 avec une date estimée de séroconversion ont été éligibles pour l'analyse.

Le délai médian entre la date estimée de séroconversion et l'inclusion dans la cohorte était 9,7 mois, et la fenêtre médiane de séroconversion était de 2,8 mois. A l'inclusion de la cohorte, tous les patients sauf deux étaient asymptomatiques. La médiane de lymphocytes CD4 était de  $527/\text{mm}^3$  (étendue interquartile [EI] : 395-684), et la médiane de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 était de  $4,6 \log_{10}$  copies/ml (EI : 3,8 à 4,9). La durée médiane de suivi était de 23,9 mois, et 95% des patients avaient reçu une prophylaxie primaire avec le cotrimoxazole pour les infections opportunistes. Parmi les patients qui ont fait un événement morbide au cours du suivi, une personne a présenté un syndrome cachectique lié au VIH, trois patients avaient développé la tuberculose, et 17 patients avaient développé un événement de la catégorie B de la classification du CDC d'Atlanta.

Les probabilités à trois ans de ne pas atteindre le stade SIDA et de rester asymptomatique étaient respectivement de 96,7% ( $\text{IC}_{95\%}$  : 87,0 à 99,2) et 79,3% ( $\text{IC}_{95\%}$  : 67,5 à 87,2). Au cours des trois premières années de suivi, nous avons observé que la charge virale plasmatique médiane était stabilisée à plus de  $4 \log_{10}$  copies /ml et la médiane des lymphocytes CD4 avait baissé de 20 à  $25/\text{mm}^3$  par an.

En conclusion, ces séroconvertisseurs africains étaient modérément immunodéprimés. La médiane de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 était élevée et variait très peu au cours des trois premières années, et il y avait peu d'événements cliniques (232).

### **5.3.7.2 Etudes virologiques**

Les travaux virologiques menés dans cette cohorte ont porté essentiellement sur :

#### **5.3.7.2.1 Etude de la résistance primaire**

***Toni TA. et al. AIDS. 2002;16:488-91***

La résistance primaire aux médicaments antirétroviraux du VIH-1 à Abidjan (Côte d'Ivoire): une étude génotypique et phénotypique.

Dans cette étude, Toni et al ont étudié l'impact de la diversité génétique du VIH-1 sur la sensibilité aux antirétroviraux et la prévalence de la résistance primaire dans la cohorte ANRS 1220 Primo-CI. Malgré une variation importante des gènes de la protéase et de la transcriptase inverse, la plupart des isolats semblait conserver une sensibilité aux médicaments antirétroviraux. Des variations mineures de la sensibilité à la névirapine devraient être étudiées dans un contexte de l'utilisation potentielle à grande échelle de ce médicament pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH (222).

#### **5.3.7.2.2 Mutations majeures de résistance chez les patients de la cohorte Primo-CI**

***Toni TA et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2003 Aug;19(8):713-7***

Chez 107 patients adultes séroconvertisseurs pour le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral, les gènes env, de, la transcriptase inverse (RT), et de la protéase ont été séquencés. Les résultats ont montré que le sous-type CRF02\_AG était prédominant dans cette population ouest-africaine. Les mutations de résistance aux médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI et IP) ont été détectées chez 5,6% des patients. Les auteurs de ce travail ont émis l'hypothèse que ces mutants résistants ont été probablement acquis par la transmission horizontale.

Par rapport à l'étude menée sur les patients inclus entre les années 1997 et 2000, il semblait qu'il y avait un processus dynamique de progression des résistances et qu'une surveillance était nécessaire (224).

### **5.3.7.2.3 Existence des recombinants complexes CRF09 et CRF02-AG/CRF09.**

***Toni TA et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2005;21:667-72***

Ce travail a consisté à séquencer les génomes viraux de VIH recombinants dont la structure étaient jusque là indéterminée. Des recombinants CRF02\_AG/CRF09\_cpx, CRF02\_AG/CRF06\_cpx et une souche CRF09\_cpx ont été identifiés chez ces sujets naïfs de traitement antirétroviral à Abidjan (219).

### **5.3.7.2.4 La résistance aux antirétroviraux chez les patients récemment infectés : 2002-2006**

***Toni TA et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007;23:1155-60.***

Chez 100 sujets de cette cohorte inclus entre les années 2002 et 2006, la prévalence globale des mutations de résistance du VIH-1 à la transcriptase inverse, protéase, ou aux inhibiteurs de fusion était de 6% (223). La majorité des isolats étaient CRF02\_AG. Par rapport à une précédente étude réalisée par notre groupe en 2001-2002 dans une population similaire à Abidjan (224), nos résultats ont confirmé la circulation et la possible transmission des souches du VIH-1 résistant aux antirétroviraux.

### **5.3.7.3 Etudes immunologiques**

L'aspect immunologique de ces travaux a porté essentiellement sur :

#### **5.3.7.3.1 Recherche des marqueurs de progression**

***Bonard D et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;34:267-73***

L'objectif de cette étude était de trouver une alternative à faible coût pour le diagnostic de l'infection par le VIH-1 et la quantification l'ARN viral du VIH-1 chez les adultes africains principalement infectés par les souches VIH-1 CRF02\_AG (233).

Mais la fiabilité de cette technique de mesure de l'Ag p24 s'est avérée discutable pour son utilisation dans la gestion clinique et biologique en routine comme un outil de substitution de la mesure de la charge virale ARN VIH-1 plasmatique en Afrique.

#### **5.3.7.3.2 Reconnaissance des épitopes des souches B par des non B**

***Inwoley A et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2005;21:620-8***

La plupart des essais de vaccin contre le VIH dans le monde étaient réalisées avec les souches B tandis que la plupart des souches virales en circulation en Afrique sont des souches non B.

L'objectif de cette étude était de savoir si les lymphocytes T CD8 des sujets infectés par le VIH-1 de sous-type ivoirien CRF02\_AG étaient capables de reconnaître des épitopes des sujets infectés par le VIH-1 de types B.

Cette étude a montré une réponse croisée significative des lymphocytes T entre les patients français et ceux de la Côte d'Ivoire. Ce travail a montré que les vaccins anti-VIH-1 fabriqués à partir des souches B du Nord pourraient être utilisés dans les pays du Sud où prédominent les souches non B (234).

#### **5.3.7.3.3 Evaluation des tests de détection des infections récentes du VIH-1 pour l'estimation de l'incidence dans la population**

***Sakarovich C et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45:115-22***

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance de quatre tests biologiques conçus pour détecter l'infection récente par le VIH-1 (BED, Vironostika, Avidity, and IDE-V3) et d'estimer l'incidence de cette infection dans cette population en Afrique de l'Ouest.

Aucune des quatre méthodes ne pouvait être utilisée pour estimer l'incidence du VIH-1 en routine en Côte d'Ivoire mais des adaptations pourraient améliorer leur précision (235).

#### 5.3.7.4 Etudes comportementales

Malgré les précautions prises par le CNTS d'Abidjan pour garantir la sécurité des produits sanguins, environ 30 des donneurs de sang réguliers faisaient une séroconversion pour le VIH par an. Deux tiers d'entre eux, étaient des hommes.

Un questionnaire face-à-face a été soumis de septembre 2001 à mars 2002 aux donneurs de sang réguliers depuis plus de quatre ans ( $n = 50$ ), aux nouveaux donneurs de sang qui se sont présenté pour la première fois pour prendre le résultat du test ( $n = 50$ ), aux sujets prévalents avec un statut VIH positif et suivi au CMSDS depuis au moins quatre ans ( $n = 50$ ) puis les patients séroconvertisseurs de la cohorte Primo-CI informés de leur statut VIH depuis un délai médian de 35 mois ( $n = 112$ ).

Les sujets ayant rapporté le port systématique de préservatif masculin représentaient 17% des donneurs de sang séronégatifs et 55% des sujets séropositifs pour le VIH.

Nous avons suggéré dans ce travail que les conseils et la sensibilisation accrue pourraient réduire à l'avenir le nombre de cas de séroconversion pour le VIH chez les donneurs de sang réguliers et d'améliorer leur comportement ultérieur. Les donneurs de sang ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires de statut sérologique VIH inconnu et en particulier avec des partenaires occasionnels étaient fortement exposés au risque de transmission du VIH et devraient éviter de continuer à donner du sang, après un conseil adéquat (174).

Nous avons également estimé dans une autre publication que l'évolution du comportement sexuel pendant le suivi depuis la date estimée de séroconversion pourrait également être un paramètre à prendre en compte pour adapter les messages de prévention dans cette population et dans la prévention de la transmission dans les couples séro-différents. Nous avons mis en évidence la difficulté d'aborder la question du désir de procréation dans les couples sérodifférents où la femme avait un statut VIH négatif et l'homme VIH positif (236).

## 5.4 Discussion générale

Aujourd'hui, 28 ans après la découverte du VIH-1 (237), le contrôle de l'épidémie reste difficile et certains chercheurs ont proposé une révision d'approche pour l'éradication de ce virus (238). La piste de la fabrication d'un vaccin efficace contre le VIH-1 reste un échec. Les essais de microbicides vaginaux n'ont montré qu'un effet protecteur très limité (239-242).

Il a été démontré par des travaux effectués en Afrique du Sud (243) que lorsque la transmission du VIH est essentiellement hétérosexuelle, la circoncision masculine pouvait réduire la transmission hétérosexuelle du VIH des adultes, mais seulement d'environ 40% dans la population générale.

Par le passé, les interventions de prévention ont ciblé les populations à haut risque, qui étaient les professionnels du sexe élargis à leurs clients (244), et les usagers de drogues par voie veineuse (245, 246).

L'un des problèmes majeurs à ce jour est que, peu de personnes restent conscientes de leur statut VIH, et notamment en Afrique sub-saharienne où se trouve le plus grand nombre de personnes vivant avec le VIH (204).

Chaque année, de nouveaux cas d'infection sont déclarés, le nombre de personnes vivant avec le virus augmente. Malgré le succès indiscutable des combinaisons antirétrovirales qui ont permis une baisse importante de la mortalité des personnes infectées par le VIH, la prise en charge des personnes vivant avec ce virus reste un problème mondial et majeur qui nécessite la prise en compte de toutes ses composantes.

### 5.4.1 Apport de la cohorte Primo-CI

Les données recueillies dans la base de données de la cohorte Primo-CI ont permis depuis 1997 de recueillir des informations utiles pour la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH en Afrique de l'Ouest. La base avait pour but de recueillir les informations cliniques et biologiques concernant les patients infectés par le VIH et suivis au centre médical de suivi des donneurs de sang au CNTS d'Abidjan. Elle a été mise en place par le programme PAC-CI et l'ISPED de Bordeaux et maintenant gérée au sein de l'unité INSERM 897. Elle a fait l'objet participé à plusieurs travaux de recherche au niveau sous régional et international.

#### 5.4.1.1 Apport au CMSDS

Depuis le mois de juin 1997, qui constitue la mise en place de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI, les formations reçues par le personnel de ce centre ont permis d'améliorer la qualité des services de soins de ce centre. La prise en charge des patients inclus dans la cohorte Primo-CI et des autres patients non éligibles et suivis dans le centre a évolué. La création d'une base de données inspirée du projet Primo-CI et la mise en réseau des ordinateurs des postes de travail a permis de rendre plus performant le suivi des visites de nos patients.

Le nombre de patients suivis est passé de 400 en 1998 à 3108 à la fin du mois de mai 2011 et le nombre de personnes intervenant dans le centre est passé de trois à 19.

En juillet 1998, le CMSDS du CNTS a été un des premiers centres identifiés en Côte d'Ivoire pour la prescription des antirétroviraux dans le cadre de l'initiative ONUSIDA et les 2/3 des personnes actuellement suivies bénéficient de ces médicaments dans le cadre du programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

Depuis 2003, le CMSDS a été un des centres participant aux essais cliniques dont l'ANRS est promoteur. Le personnel a bénéficié de formations à la prescription des antirétroviraux et à la prise en charge des effets indésirables.

L'expérience et le savoir-faire acquis en 13 années de prise en charge et de recherche clinique a été au bénéfice de l'accès au traitement antirétroviral pour tous les patients répondant aux critères de mise sous traitement. Ces atouts pourraient contribuer effectivement à un meilleur accès aux soins et aux conseils à l'endroit des patients dépistés positifs pour le VIH.

Depuis 2007, l'ONG KO'KHOUA a aidé à trouver des partenaires à la prise en charge pour améliorer le suivi des patients en intégrant un centre de dépistage volontaire et gratuit (CDV) et l'acquisition d'un laboratoire qui permet désormais d'avoir le jour même, les résultats des bilans initiaux et de suivi.

Les patients recrutés et suivis dans le centre étaient essentiellement issus : (i) de la population dépistée positive à l'occasion des dons de sang (CNTS), (ii) du CDV local, (iii) et des CDV environnants. En plus de ces personnes, nous recevons également les personnes qui nous sont adressées des centres de santé environnants, les conjoints (es) et enfants des personnes déjà suivies dans notre centre.

Selon l'algorithme de prise en charge des personnes infectées par le VIH validé au plan national, tout patient suivi dans le centre ayant moins de  $500 \text{ CD4/mm}^3$  est systématiquement

mis sous prophylaxie primaire par le cotrimoxazole. La mise des patients sous traitement antirétroviral est faite selon les recommandations nationales.

#### **5.4.1.2 Apports scientifiques**

##### **5.4.1.2.1 Évolution de la prise en charge précoce des personnes porteuses du VIH**

###### **▪ Les bénéfices individuels de la prise en charge précoce**

Les travaux effectués à partir des données de Primo-CI nous ont permis d'avoir les informations de façon régulière pour chacun des patients et de pouvoir partager ces informations avec les patients avec un réel avantage d'avoir eu tôt les mesures régulières des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, qui n'était pas mesurée en routine au niveau national. La prise en charge des bilans en cas d'événement morbide a pu mettre la plupart des patients en confiance quant à prise en charge des infections opportunistes.

###### **▪ Les bénéfices collectifs de la prise en charge précoce**

Les informations sur la survie des patients, les probabilités de survenue de certains événements en fonction des seuils des lymphocytes CD4 ont été très utiles pour l'équipe médicale pour donner certaines informations avec assurance sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

Au début de la création du CMSDS, l'annonce des résultats était suivie uniquement d'une prise en charge psychosociale. Aucun moyen thérapeutique n'était disponible entre 1992 et 1994. A partir de 1994, une prescription systématique du cotrimoxazole a été initiée. Les premières combinaisons thérapeutiques antirétrovirales ont débuté en 1996 à la charge des patients qui étaient au stade SIDA et qui avaient les moyens de payer ces médicaments. En 1998, l'initiative ONUSIDA a débuté en Côte d'Ivoire avec un établissement des critères d'éligibilité des patients, d'une disponibilité des médicaments avec une accessibilité basée sur la contribution des patients.

L'année 2004 marquera un tournant décisif avec l'arrivée du soutien présidentiel des Etats Unis d'Amérique (PEPFAR) qui mettra les antirétroviraux à disposition d'un certain nombre de pays dont la Côte d'Ivoire. La contribution demandée aux patients de mille francs cfa (1000F cfa) sera considérée quatre ans plus tard comme un des obstacles à l'accessibilité aux soins. Depuis le mois d'août 2008, ce traitement est rendu gratuit en côte d'Ivoire.

#### **5.4.1.2.2 Etude de la progression clinique**

Les travaux effectués à partir des données de primo-CI nous ont montré que la progression clinique n'était pas très différente de celle des pays du nord. Nous avons suggéré de prêter attention à certains événements morbides (paludisme) qui étaient fréquents dans notre contexte et qui ne font pas partie des différentes classifications actuellement utilisées pour le suivi des patients (159).

#### **5.4.1.2.3 Evolution vers les seuils de prescription des antirétroviraux**

Très tôt, un grand nombre de patients était éligible aux antirétroviraux. Nous avons encouragé un dépistage à grande échelle pour dépister le plus grand nombre de patients nécessitant les ARV (247).

#### **5.4.1.2.4 Etude des facteurs associés à la progression**

L'ADN intracellulaire des PBMC est un marqueur prédictif de la progression de la maladie et pourrait être utilisé pour l'initiation du traitement antirétroviral indépendamment des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique (248). Malgré plusieurs études qui le démontrent, cela n'est pas à ce jour appliqué.

#### **5.4.1.2.5 Etude des comportements, aide à la sélection des donneurs de sang**

La description des facteurs de risque de séroconversion chez les donneurs de sang du CNTS (174) a contribué à l'élaboration de nouveaux questionnaires pré-don de sang au CNTS en 2006. Le CMSDS apporte son soutien actuellement à la sensibilisation et au suivi des sujets négatifs pour le VIH suite au don de sang, ou suite aux résultats du CDV. Parmi ces personnes dépistées négatives au CDV, certains sont volontaires par la suite pour faire des dons de sang.

#### **5.4.1.2.6 Etudes virologiques et immunologiques**

La cohorte Primo-CI nous a permis de savoir que le sous-type CRF02\_AG était prédominant dans cette population ouest-africaine (222) et que la prévalence globale des mutations de résistance du VIH-1 à la transcriptase inverse, protéase, ou les inhibiteurs de fusion était de 6% (223) chez ces sujets naïfs de tout traitement antirétroviral.

Elle a également montré une réponse croisée significative des lymphocytes T entre les patients français et ceux de la Côte d'Ivoire, montrant ainsi que les vaccins anti-VIH-1 fabriqués à partir des souches B du Nord pouvaient être utilisés dans les pays du Sud où prédominent les souches non B (234).

Elle a montré que l'utilisation de l'Ag p24 en routine comme un outil de substitution de la charge virale ARN VIH-1 plasmatique en Afrique n'était une méthode fiable (233).

#### **5.4.1.2.7 Apport des travaux de collaboration**

Bien souvent, les études longitudinales portent sur de petits effectifs; elles n'atteignent donc pas la puissance nécessaire pour que les résultats soient statistiquement significatifs.

Les premières cohortes de patients infectés par le VIH ont débuté en 1983 (*San Francisco City Clinic Cohort*) et avaient pour objectif de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie. Depuis 1983, de nombreuses cohortes (MACS aux USA, Galicia en Espagne, la cohorte italienne, CASCADE...) ont été constituées et ont permis de préciser les aspects épidémiologiques, cliniques, immuno-virologiques, pathogénétiques et sociaux de l'infection par le VIH.

La cohorte Primo-CI à elle seule reste un effectif très limité, mais les collaborations régionales et mondiales qui ont commencé avec les cohortes africaines et d'autres pays à faibles ressources d'une part et les pays à ressources élevées d'autre part sont celles qui dans l'avenir pourraient répondre aux questions scientifiques de l'histoire avant et pendant le traitement antirétroviral.

#### **5.4.2 Apport des cohortes de séroconvertisseurs**

Les études longitudinales sont les seules qui donnent une description dynamique de la maladie dans le temps; cependant, dans le cas de l'infection par le VIH, les malades formant une cohorte prévalente ne peuvent pas fournir des renseignements complets sur l'histoire de l'infection par ce virus. De fait, il y a dans les cohortes prévalentes des sujets dont la date de séroconversion n'est pas connue, ce qui signifie que l'on rassemble dans un même groupe des personnes ayant été infectées à différents moments dans le passé. Pourtant, la durée de l'infection est un élément fondamental à prendre en compte pour interpréter correctement les données cliniques et biologiques recueillies concernant chaque patient. La plupart des événements morbides et des décès survenant au cours de la maladie dépendent fortement de la durée de l'infection. Les études qui ne tiennent pas compte de la date de séroconversion des sujets séropositifs peuvent donc comporter plusieurs biais.

##### **5.4.2.1 Estimation de la survie et du délai de survenue des événements morbides**

La progression clinique spontanée de l'infection par le VIH, en l'absence de traitement antirétroviral puissant, est lente : plusieurs modèles mathématiques développés à partir des données de cohortes ont permis d'estimer que le délai moyen entre la séroconversion et le développement du SIDA était de 7 à 11 ans, avec cependant une grande variabilité interindividuelle. Le délai de progression dans les pays du Sud (110, 123, 151, 159, 183, 196, 232) a fait l'objet de controverses : certaines études ont suggéré une progression plus rapide que dans les pays industrialisés (88, 139, 225, 249-252) tandis que d'autres ne l'indiquaient pas. Certains sujets développent un SIDA en quelques années, alors que d'autres sujets ne présentent pas de signes de progression clinique ni immunologique plus de 15 ans après leur contamination (les non- progresseurs) dans les pays du nord et plus de 10 ans dans les pays du sud dans des cohortes qui avaient un recul plus court (198, 253-255). Différents facteurs, liés à l'hôte, au virus, ou à l'interaction hôte-virus, ont contribué à expliquer ces différences.

#### **5.4.2.1.1 Facteurs associés à la progression de la maladie**

Les facteurs associés à la progression de la maladie qui ont été identifiés à partir de la date estimée de séroconversion sont les suivant :

La plupart des études indiquent des taux de progression vers le stade SIDA d'autant plus élevés que l'âge est avancé (256-258). D'autres auteurs ont retrouvé une association entre la progression rapide et le sexe, la race et l'utilisation de la drogue par voie intraveineuse (259, 260). Des études ont mis en évidence, le rôle des signes de la primo-infection dans la progression rapide de la maladie (229). La rapidité de la clairance du VIH a été associée à la progression de la maladie (261). Le rôle de la transmission des souches porteuses de mutations de résistance a été discuté (262-264).

La survenue de certains événements morbides est un facteur de la progression rapide de la maladie. Il s'agit de la candidose oro-pharyngée, la leucoplasie chevelue de la langue, les signes constitutionnels non spécifiques qui sont : la fièvre, l'amaigrissement, l'asthénie, les sueurs nocturnes et les diarrhées chroniques (265). En revanche, le zona peut survenir au cours d'un stade de déficit immunitaire modéré. Il n'est pas prédictif d'une aggravation du déficit immunitaire.

Le niveau d'ADN intracellulaire élevé et proche de la date d'infection était associée à la progression rapide de la maladie dans les pays industrialisés (78, 80, 220) et dans les pays à faibles ressources comme montré dans la cohorte Primo-CI (248).

En Afrique subsaharienne, le sous type D du VIH-1 et les recombinants étaient associés à une progression plus rapide de la maladie (227).

D'autres marqueurs de la progression de la maladie tels que l'hémoglobine et l'albumine sérique ont été proposés pour être utilisés dans les pays à faibles ressources (230, 231, 266).

#### **5.4.2.1.2 Les marqueurs d'évolution actuellement utilisés**

Parmi les nombreux paramètres biologiques liés directement ou non à la réplication du VIH, la numération des lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique représentent les deux moyens prédictifs de progression. La charge virale plasmatique a une valeur prédictive indépendamment des lymphocytes CD4.

Dans la pratique actuelle, ces deux outils servent conjointement à définir les indications thérapeutiques et à évaluer leur efficacité. Dans les pays à faibles ressources, malgré le rôle indiscutable de ces marqueurs, la disponibilité n'est pas acquise partout ou le besoin s'impose. Reflet fidèle du déficit immunitaire, le taux de lymphocytes CD4 est cependant insuffisant à lui seul en tant que marqueur prédictif de la progression.

#### **5.4.2.2 Les événements morbides**

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection par le VIH, fondées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques (celle de l'OMS qui classe de I à IV et celle du CDC d'Atlanta qui classe de A à C en prenant en compte la mesure de lymphocytes CD4).

Les résultats des études épidémiologiques portant sur l'incidence des affections néoplasiques non classées dans la classification de l'OMS des maladies liées au VIH montrent une incidence globale 2 à 3 fois supérieure chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale (30, 267, 268).

#### **5.4.2.3 Virologie-immunologie**

L'identification de marqueurs capables de guider le jugement clinique et les indications thérapeutiques est essentielle dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Parmi les marqueurs immunologiques identifiés, le chiffre des lymphocytes CD4<sup>+</sup> circulants et la charge virale sont incontestablement les meilleurs marqueurs du déficit immunitaire et c'est d'ailleurs les seuls marqueurs qui, actuellement, conditionnent des indications thérapeutiques telles que la mise en route de la prophylaxie primaire des infections opportunistes, l'initiation des

médicaments antirétroviraux chez les patients infectés. Cette identification a été possible grâce aux études de cohortes et particulièrement les cohortes incidentes (207).

Ces cohortes ont permis de mettre en évidence en plus de la variabilité des sous-types du VIH-1 en Afrique subsaharienne mise en évidence dans des études transversales, d'apprécier l'incidence des souches recombinantes (219) et des souches résistantes aux antirétroviraux (222, 223).

#### **5.4.2.4 Le traitement antirétroviral**

C'est grâce à la meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie qu'une approche rationnelle du traitement antirétroviral peut être élaborée. La quasi-totalité des connaissances de la pathogénie du VIH ont été l'œuvre des travaux à partir des cohortes de séroconvertisseurs des pays du Nord (137, 269). Les seuls schémas thérapeutiques assez puissants pour faire chuter brutalement la répllication virale, empêcher l'apparition d'une résistance et finalement éviter l'échec thérapeutique pendant un temps assez long, sont ceux qui associent au moins trois antirétroviraux (trithérapie) (270).

La baisse de morbidité et de mortalité qui a suivi l'introduction des multithérapies antirétrovirales a été confirmée par plusieurs études, y compris dans les pays en développement, et notamment le Brésil, l'Ouganda, et le Sénégal (271-274).

Mais des efforts restaient encore à faire car 10 millions de personnes vivant avec le VIH qui répondaient aux conditions requises pour recevoir un traitement selon les directives de l'OMS n'en bénéficiaient toujours pas.

#### **5.4.2.5 Evolution du comportement depuis l'annonce du statut**

Des travaux ont porté sur le domaine des sciences sociales pour étudier l'évolution du comportement des personnes vivant avec le VIH depuis la date de l'infection (236).

Ces cohortes incidentes gardent leur importance dans le suivi des personnes vivant avec le VIH qui bénéficient du traitement antirétroviral, aussi bien dans leur suivi clinique et biologique que dans l'évolution des comportements à risque d'infection de nouvelles personnes.

## **6 Conclusion et perspectives**

Cette population de séroconvertisseurs est probablement particulièrement favorisée, au moins ceux ayant séroconverti depuis 2004, puisque le suivi précoce au cours de l'infection par le

VIH leur a permis de bénéficier des traitements antirétroviraux au moment où ils étaient indiqués. Cela n'est pas le cas pour les personnes dont le diagnostic est fait plus tardivement dans le cours de leur infection. Les estimations d'excès de mortalité seraient dans ce cas sous-estimées par rapport à l'ensemble des personnes infectées par le VIH.

C'est par les travaux de collaboration associant plusieurs cohortes incidentes de différentes régions du monde que la connaissance approfondie de la pathogénie de la maladie et qu'une approche rationnelle du traitement antirétroviral pourra être élaborée.

L'étude de cohorte représente le type de protocole épidémiologique le plus proche de celui de l'approche expérimentale. Son rôle étant de déterminer les facteurs de risque associés à la survenue d'une pathologie et de quantifier ces associations. On lui reconnaît la capacité à vérifier une relation de causalité entre un facteur d'exposition et une pathologie. Face à une pandémie qui continue de faire des morts dans la population humaine, l'intérêt des cohortes incidentes semble indiscutable dans la région la plus touchée par le VIH sans ignorer que le coût reste l'obstacle majeur à sa mise en place.

### **Les perspectives**

Face au VIH, qui continue de poser un véritable problème de prévention de nouvelles infections, les dernières informations sur le rôle des antirétroviraux dans la réduction de la transmission sexuelle restent contradictoires et confuses. Il semble nécessaire d'élaborer, notamment dans les pays à faibles ressources, un guide des risques de transmission du VIH & des IST en fonction du niveau de risque des différentes pratiques. Ce guide permettra de redéfinir clairement certains risques jusque là mal communiqués.

Le maintien des inclusions de patients séroconvertis avec un minimum de recueil standardisé des informations, avec une biothèque à compléter dans la mesure du possible, permettra de poursuivre les travaux de recherche avec les autres cohortes de séroconvertis pour le VIH dans les pays à faibles ressources et mais aussi celles des pays à ressources élevées.

L'extension du recrutement des patients à ceux dépistés précocement et non éligibles dans l'immédiat aux antirétroviraux permettra d'étendre l'étude de l'histoire naturelle à un plus grand nombre de patients.

L'identification et le suivi des couples séro-différents pour le VIH, avec un suivi minimum, basé sur le programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH permettra de comprendre dans le temps l'impact des mesures de prévention dans ces couples. Mettre en place des outils pour apporter des réponses aux couples, qui expriment le désir d'enfant. Cette situation reste encore très délicate en présence d'un couple où l'homme a un statut VIH positif et la femme de statut négatif.

Pour les patients qui arriveront à un stade avancé (lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), effectuer une recherche rétroactive et prospective plus détaillée du parcours de soins précédent le diagnostic de l'infection (Recherche des occasions manquées de diagnostic du VIH).

Une nécessité de formalisation de la prévention positive avec un accent sur la notion de résistance virale qui doit être intégrée dans les messages, et dans l'information sur les risques de surcontamination. Il existe un risque probablement de sur-infection entre personnes séropositives dont ces personnes doivent être informées.

Enfin, l'immense difficulté à dévoiler son statut pour les personnes séropositives ne peut être levée sans la poursuite des efforts de communication en population générale d'une part, un soutien beaucoup plus fort et donc organisé au sein des services de soins.

## 7 Références

1. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. Lancet 1999;353:1463- 8.
2. Wiktor S, Sassan-Morokro M, Grant A, Abouya L, Karon J, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1469-75.
3. CASCADE Collaboration, Project. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. AIDS 2000;14:1899-906.
4. Ki-zerbo G. L'épidémiologie du SIDA. Vie Sante 1990(5):8-10.
5. Touloumi G, Pantazis N, Babiker A, Walker S, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. AIDS 2004;18:1697-705.
6. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Rezza G, Walker S, et al. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. Int J Epidemiol 2002;31:951-8.
7. UNAIDS. [http://www.unaids.org/documents/20101123\\_GlobalReport\\_em.pdf](http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf). 2010.
8. Office. of National AIDS Policy. National HIV/AIDS strategy. Washington, DC: Office of National AIDS Policy. Available at <http://www.whitehouse.gov/administration/eop/onap/nhas>. 2010; Date d'accès: 26 mai 2011.
9. Kitahata M. When to start antiretroviral therapy. Top HIV Med 2010;18:121-6.

10. Semaille C, Lot F. Epidémiologie: situation actuelle et tendances. In: Girard P, Katlama C, Pialoux G. VIH. Doin Editions 2007;43-50.
11. WHO, <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf>.et Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. 2009.
12. Enquête sur les Indicateurs du Sida en Côte d'Ivoire 2005 (EIS-CI).  
[http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/HF14/CotedIvoire\\_HIV\\_factsheet\\_french.pdf](http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/HF14/CotedIvoire_HIV_factsheet_french.pdf) 2005.
13. FHDH. [http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1182171143-245.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1182171143-245.html)  
Date d'accès: 30 décembre 2010.
14. Guiguet M, Furco A, Tattevin P, Costagliola D, Molina J. HIV-associated Isospora belli infection: incidence and risk factors in the French Hospital Database on HIV. HIV Med 2007;8:124-30.
15. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. AIDS 2009;23:1163-9.
16. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, Damond F, Pialoux G, Viget N, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. AIDS 2009;23:1997-2004.
17. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 2010;24:1228-30.
18. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol 2009;10:1152-9.
19. Bénard A, Mercié P, Alioum A, Bonnet F, Lazaro E, Dupon M, et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. PLoS One 2010;5:e8896.
20. Hocke C, Morlat P, Chene G, Dequae L, Dabis F. Prospective cohort study of the effect of pregnancy on the progression of human immunodeficiency virus infection. The Groupe d'Epidémiologie Clinique Du SIDA en Aquitaine. Obstet Gynecol 1995;86:886-91.
21. Marimoutou C, Chêne G, Dabis F, Lacoste D, Salamon R. Human immunodeficiency virus infection and AIDS in Aquitaine. 10 years' experience of a hospital information system, 1985-1995. Le Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Presse Med 1997;26:703-10.
22. Leroy V, Salmi L, Dupon M, Sentilhes A, Texier-Maugein J, Dequae L, et al. Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis disease. A cohort study in

Bordeaux, France, 1988-1994. The Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *Am J Epidemiol* 1997;145:293-300.

23. Bonnet F, Thiébaut R, Chêne G, Neau D, Pellegrin J, Mercié P, et al. Determinants of clinical progression in antiretroviral-naïve HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1996-2002. *HIV Med* 2005;6:198-205.

24. Thiébaut R, Chêne G, Jacqmin-Gadda H, Morlat P, Mercié P, Dupon M, et al. Time-updated CD4+ T lymphocyte count and HIV RNA as major markers of disease progression in naïve HIV-1-infected patients treated with a highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine cohort, 1996-2001. *JAIDS* 2003;33:380-6.

25. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P, De Luca A, Antinori A, Colangeli V, et al. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med* 2011;12:4-13.

26. Girardi E, Aloisi M, Serraino D, Ferrara M, Lauria F, Carballo M, et al. Sexual behaviour of heterosexual individuals with HIV infection naïve for antiretroviral therapy in Italy. *Sex Transm Infect* 2001;77:130-4.

27. Prosperi M, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, et al. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;50:1316-21.

28. Bezemer D, van Sighem A, Lukashov V, van der Hoek L, Back N, Schuurman R, et al. Transmission networks of HIV-1 among men having sex with men in the Netherlands. *AIDS* 2010;24:271-82.

29. Gras L, Jurriaans S, Bakker M, van Sighem A, Bezemer D, Fraser C, et al. Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands. *PLoS One* 2009;4:e7365.

30. Clifford G, Rickenbach M, Lise M, Dal Maso L, Battegay M, Bohlius J, et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009;113:5737-42.

31. Audigé A, Taffé P, Rickenbach M, Battegay M, Vernazza P, Nadal D, et al. Low postseroconversion CD4 count and rapid decrease of CD4 density identify HIV+ fast progressors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:997-1005.

32. Keiser O, Martinez de Tejada B, Wunder D, Chapuis-Taillard C, Zellweger C, Zinkernagel A, et al. Frequency of gynecologic follow-up and cervical cancer screening in the Swiss HIV cohort study. *JAIDS* 2006;43:550-5.

33. UK HIV cohort Collaborative, HIV, Cohort, Steering, Committee. The creation of a large UK-based multicentre cohort of HIV-infected individuals: The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2004;5:115-24.
34. Bansi L, Hughes A, Bhagani S, Mackie N, Leen C, Levy J, et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS* 2009;23:2517-21.
35. Phillips A, Gazzard B, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Walsh J, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21:1717-21.
36. Sabin C, Schwenk A, Johnson M, Gazzard B, Fisher M, Walsh J, et al. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010;24:723-7.
37. UK, Collaborative. HIV diagnosis at CD4 count above 500 cells/mm<sup>3</sup> and progression to below 350 cells/mm<sup>3</sup> without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:275-8.
38. Porter K, Walker S, Hill T, Anderson J, Leen C, Johnson M, et al. Changes in outcome of persons initiating highly active antiretroviral therapy at a CD4 count less than 50 Cells/mm<sup>3</sup>. *JAIDS* 2008;47:202-5.
39. Obel N, Engsig F, Rasmussen L, Larsen M, Omland L, Sørensen H. Cohort profile: the Danish HIV cohort study. *Int J Epidemiol* 2009;38:1202-6.
40. Cao W, Jamieson B, Hultin L, Hultin P, Detels R. Regulatory T cell expansion and immune activation during untreated HIV type 1 infection are associated with disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:183-91.
41. Shepherd J, Jacobson L, Qiao W, Jamieson B, Phair J, Piazza P, et al. Emergence and persistence of CXCR4-tropic HIV-1 in a population of men from the multicenter AIDS cohort study. *J Infect Dis* 2008;198:1104-12.
42. Rodríguez B, Sethi A, Cheruvu V, Mackay W, Bosch R, Kitahata M, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 2006;296:1498-506.
43. Lau B, Gange S, Phair J, Riddler S, Detels R, Margolick J. Use of total lymphocyte count and hemoglobin concentration for monitoring progression of HIV infection. *JAIDS* 2005;39:620-5.
44. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
45. Armenian HK, Hoover DR, Rubb S, Metz S, Martinez-Maza O, Chmiel J, et al. Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol* 1996;143:374-9.

46. Barkan S, Melnick S, Preston-Martin S, Weber K, Kalish L, Miotti P, et al. The Women's Interagency HIV Study. WIHS Collaborative Study Group. *Epidemiology* 1998;9:117-25.
47. Aumakhan B, Gaydos C, Quinn T, Beyrer C, Benning L, Minkoff H, et al. Clinical reactivations of herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus disease progression markers. *PLoS One* 2010;5:e9973.
48. Boodram B, Plankey M, Cox C, Tien P, Cohen M, Anastos K, et al. Prevalence and correlates of elevated body mass index among HIV-positive and HIV-negative women in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:1009-16.
49. Hessol N, Weber K, Holman S, Robison E, Goparaju L, Alden C, et al. Retention and attendance of women enrolled in a large prospective study of HIV-1 in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1627-37.
50. Cohen M, Grey D, Cook J, Anastos K, Seaberg E, Augenbraun M, et al. Awareness of hepatitis C infection among women with and at risk for HIV. *J Gen Intern Med* 2007;22:1689-94.
51. Harris T, Burk R, Palefsky J, Massad L, Bang J, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005;293:1471-6.
52. Silverberg M, Ahdieh L, Munoz A, Anastos K, Burk R, Cu-Uvin S, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002;29:427-35.
53. Mirmirani P, Hessol N, Maurer T, Berger T, Nguyen P, Khalsa A, et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Am Acad Dermatol* 2001;44:785-8.
54. Wood E, Kerr T, Marshall B, Li K, Zhang R, Hogg R, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b1649.
55. Falster K, Gelgor L, Shaik A, Zablotska I, Prestage G, Grierson J, et al. Trends in antiretroviral treatment use and treatment response in three Australian states in the first decade of combination antiretroviral treatment. *Sex Health* 2008;5:141-54.
56. Hira S, Shroff H, Lanjewar D, Dholkia Y, Bhatia V, Dupont H. The natural history of human immunodeficiency virus infection among adults in Mumbai. *Natl Med J India* 2003;16:126-31.
57. Lucas G, Clarke W, Kagaayi J, Atta M, Fine D, Laeyendecker O, et al. Decreased kidney function in a community-based cohort of HIV-Infected and HIV-negative individuals in Rakai, Uganda. *JAIDS* 2010;55:491-4.

58. Wawer M, Gray R, Sewankambo N, Serwadda D, Paxton L, Berkley S, et al. A randomized, community trial of intensive sexually transmitted disease control for AIDS prevention, Rakai, Uganda. *AIDS* 1998;12:1211-25.
59. French N, Mujugira A, Nakiyingi J, Mulder D, Janoff E, Gilks C. Immunologic and clinical stages in HIV-1-infected Ugandan adults are comparable and provide no evidence of rapid progression but poor survival with advanced disease. *JAIDS* 1999;22:509-16.
60. Jerene D, Lindtjørn B. Disease Progression Among Untreated HIV-Infected Patients in South Ethiopia: Implications for Patient Care. *J Int AIDS Soc* 2005;7:66.
61. Bakari M, Urassa W, Pallangyo K, Swai A, Mhalu F, Biberfeld G, et al. The natural course of disease following HIV-1 infection in dar es salaam, Tanzania: a study among hotel workers relating clinical events to CD4 T-lymphocyte counts. *Scand J Infect Dis* 2004;36:466-73.
62. Leroy V, Msellati P, Lepage P, Batungwanayo J, Hitimana D, Taelman H, et al. Four years of natural history of HIV-1 infection in african women: a prospective cohort study in Kigali (Rwanda), 1988-1993. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;19:415-21.
63. Gregson S, Donnelly C, Parker C, Anderson R. Demographic approaches to the estimation of incidence of HIV-1 infection among adults from age-specific prevalence data in stable endemic conditions. *AIDS* 1996;10:1689-97.
64. Tien PC, Chiu T, Latif A, Ray S, Batra M, Contag CH, et al. Primary subtype C HIV-1 infection in Harare, Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:147-53.
65. Hargrove JW, Humphrey JH, Mutasa K, Parekh BS, McDougal JS, Ntozini R, et al. Improved HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS* 2008;22:511-8.
66. Collaboration IEDEA. <http://www.iedea-hiv.org/about/index.cfm?fuseaction=static&label=about-fr> 2005.
67. IeDEA. <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AI-05-014.html> 2006.
68. Cole SR, Chu H, Allison PD, Gange SJ. Combined analysis of retrospective and prospective occurrences in cohort studies: HIV-1 serostatus and incident pneumonia. *Int J Epidemiol* 2006;35:1442-6.
69. Lau B, Gange S, Moore R. Interval and clinical cohort studies: epidemiological issues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:769-76.
70. Kitahata M, Gange S, Abraham A, Merriman B, Saag M, Justice A, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.
71. Zhou J, Li P, Kumarasamy N, Boyd M, Chen Y, Sirisanthana T, et al. Deferred modification of antiretroviral regimen following documented treatment failure in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med* 2010;11:31-9.

72. Huffam S, Srasuebkul P, Zhou J, Calmy A, Saphonn V, Kaldor J, et al. Prior antiretroviral therapy experience protects against zidovudine-related anaemia. *HIV Med* 2007;8:465-71.
73. Zhou J, Kumarasamy N. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med* 2005;6:216-23.
74. Petoumenos K, Hui E, Kumarasamy N, Kerr SJ, Choi JY, Chen YM, et al. Cancers in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD): a retrospective analysis of risk factors. *J Int AIDS Soc*;13:51.
75. Falster K, Choi JY, Donovan B, Duncombe C, Mulhall B, Sowden D, et al. AIDS-related and non-AIDS-related mortality in the Asia-Pacific region in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2009;23:2323-36.
76. McGowan C, Cahn P, Gotuzzo E, Padgett D, Pape J, Wolff M, et al. Cohort Profile: Caribbean, Central and South America Network for HIV research (CCASAnet) collaboration within the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) programme. *Int J Epidemiol* 2007;36:969-76.
77. Basu S, Galvani A. The transmission and control of XDR TB in South Africa: an operations research and mathematical modelling approach. *Epidemiol Infect* 2008;136:1585-98.
78. Rouzioux C, Hubert J, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005;192:46-55.
79. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005;41:1053-6.
80. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, Bonnet F, Chaix M, Deveau C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:709-15.
81. Ghosn J, Galimand J, Meyer L, Descamps D, Vabret A, Deveau C, et al. Undetectable HIV-1 RNA load with the Cobas TaqMan v1.0 in a patient diagnosed at the time of primary HIV-1 infection. *J Med Virol* 2010;82:1816-8.
82. Galimand J, Frange P, Rouzioux C, Deveau C, Avettand-Fenoel V, Ghosn J, et al. Short communication: evidence of HIV type 1 complex and second generation recombinant strains among patients infected in 1997-2007 in France: ANRS CO06 PRIMO Cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:645-51.

83. Troude P, Chaix ML, Tran L, Deveau C, Seng R, Delfraissy JF, et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* 2009;23:1261-7.
84. Frange P, Galimand J, Goujard C, Deveau C, Ghosn J, Rouzioux C, et al. High frequency of X4/DM-tropic viruses in PBMC samples from patients with primary HIV-1 subtype-B infection in 1996-2007: the French ANRS CO06 PRIMO Cohort Study. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:135-41.
85. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, Hubert J, Derouineau J, Meyer L, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002;16:2329-2333.
86. Harzic M, Pellegrin I, Deveau C, Chaix ML, Dubeaux B, Garrigue I, et al. Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999): frequency and response to treatment. *AIDS* 2002;16:793-6.
87. Vanhems P, Allard R, Dhenain M, Chidiac C, Peyramond D, Touraine JL, et al. HIV seroconversion interval and demographic characteristics: no evidence of selection bias. *Sex Transm Infect* 2001;77:446-8.
88. Ewings F, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S, et al. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS* 2008;22:89-95.
89. UK, Cohort. The UK register of HIV seroconverters: methods and analytical issues. UK register of HIV seroconverters (UKRHS) Steering Committee. *Epidemiol Infect* 1996;117:305-12.
90. Sabin CA, Devereux H, Phillips AN, Janossy G, Loveday C, Lee CA. Immune markers and viral load after HIV-1 seroconversion as predictors of disease progression in a cohort of haemophilic men. *AIDS* 1998;12:1347-52.
91. Dorrucci M, Phillips AN, Longo B, Rezza G. Changes over time in post-seroconversion CD4 cell counts in the Italian HIV-Seroconversion Study: 1985-2002. *AIDS* 2005;19:331-5.
92. Phillips AN, Pezzotti P, Lepri AC, Rezza G. CD4 lymphocyte count as a determinant of the time from HIV seroconversion to AIDS and death from AIDS: evidence from the Italian Seroconversion Study. *AIDS* 1994;8:1299-305.
93. Lyles R, Muñoz A, Yamashita T, Bazmi H, Detels R, Rinaldo C, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2000;181:872-80.
94. Rezza G, Fiorelli V, Dorrucci M, Ciccozzi M, Tripiciano A, Scoglio A, et al. The presence of anti-Tat antibodies is predictive of long-term nonprogression to AIDS or severe immunodeficiency: findings in a cohort of HIV-1 seroconverters. *J Infect Dis* 2005;191:1321-4.

95. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4<sup>+</sup> cell count. *AIDS* 2011;25:1385-1394.
96. Violin M, Velleca R, Cozzi-Lepri A, Riva C, Grossi PA, Carnevale G, et al. Prevalence of HIV-1 primary drug resistance in seroconverters of the ICoNA cohort over the period 1996-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:761-4.
97. Spielmann N, Münstermann D, Hagedorn H, an der Heiden M, Houareau C, Günsenheimer-Bartmeyer B, et al. Time trends of syphilis and HSV-2 co-infection among men who have sex with men in the German HIV-1 seroconverter cohort from 1996-2007. *Sex Transm Infect* 2010;86:331-6.
98. Poggensee G, Kücherer C, Werning J, Somogyi S, Bieniek B, Dupke S, et al. Impact of transmission of drug-resistant HIV on the course of infection and the treatment success. Data from the German HIV-1 Seroconverter Study. *HIV Med* 2007;8:511-9.
99. Hatzakis A, Touloumi G, Pantazis N, Anastassopoulou C, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Cellular HIV-1 DNA load predicts HIV-RNA rebound and the outcome of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:2261-7.
100. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ* 1997;315:1194-9.
101. Vanhems P, Caillat-Vallet E, Hirschel B, Routy JP, Carr A, Vizzard J, et al. The CD4 cell count 3 months after acute retroviral syndrome is associated with the presence of AIDS in the source individual. *AIDS* 2002;16:2234-6.
102. La cohorte MACS. <http://statepi.jhsph.edu/macs/macs.html>. 2010.
103. Plankey MW, Ostrow DG, Stall R, Cox C, Li X, Peck JA, et al. The relationship between methamphetamine and popper use and risk of HIV seroconversion in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:85-92.
104. Touloumi G, Hatzakis A, Rosenberg PS, O'Brien TR, Goedert JJ. Effects of age at seroconversion and baseline HIV RNA level on the loss of CD4<sup>+</sup> cells among persons with hemophilia. *Multicenter Hemophilia Cohort Study. AIDS* 1998;12:1691-7.
105. Goedert JJ, O'Brien TR, Hatzakis A, Kostrikis LG. T cell receptor excision circles and HIV-1 2-LTR episomal DNA to predict AIDS in patients not receiving effective therapy. *AIDS* 2001;15:2245-50.
106. Singer D, Bautista C, O'Connell R, Sanders-Buell E, Agan B, Kijak G, et al. HIV infection among U.S. Army and Air Force military personnel: sociodemographic and genotyping analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:889-94.

107. Hakre S, Brett-Major D, Singer D, O'connell R, Sateren W, Sanchez J, et al. Medical Encounter Characteristics of HIV Seroconverters in the US Army and Air Force, 2000-2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 201;56:372-80.
108. Tyndall M, Currie S, Spittal P, Li K, Wood E, O'Shaughnessy M, et al. Intensive injection cocaine use as the primary risk factor in the Vancouver HIV-1 epidemic. *AIDS* 2003;17:887-93.
109. CASCADE. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000;355:1131-1137.
110. Deschamps M, Fitzgerald D, Pape J, Johnson WJ. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. *AIDS* 2000;14:2515-2521.
111. Kaufmann G, Cunningham P, Kelleher A, Zaunders J, Carr A, Vizzard J, et al. Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. The Sydney Primary HIV Infection Study Group. *J Infect Dis* 1998;178:1812-5.
112. Nelson KE, Costello C, Suriyanon V, Sennun S, Duerr A. Survival of blood donors and their spouses with HIV-1 subtype E (CRF01\_A\_E) infection in northern Thailand, 1992-2007. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S47-54.
113. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, Sennun S, Suriyanon V, Kingkeow D, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:275-83.
114. Nguyen L, Chaowanachan T, Vanichseni S, McNicholl J, Mock P, Nelson R, et al. Frequent human leukocyte antigen class I alleles are associated with higher viral load among HIV type 1 seroconverters in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1318-23.
115. Rangsri R, Chiu J, Khamboonruang C, Sirisopana N, Eiumtrakul S, Brown A, et al. The Natural History of HIV-1 Infection in Young Thai Men After Seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:622-629.
116. Begaud E, Feindirongai G, Versmisse P, Ipero J, Leal J, Germani Y, et al. Broad spectrum of coreceptor usage and rapid disease progression in HIV-1-infected individuals from Central African Republic. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:551-560.
117. Kengeya-Kayondo JF, Kamali A, Nunn AJ, Ruberantwari A, Wagner HU, Mulder DW. Incidence of HIV-1 infection in adults and socio-demographic characteristics of seroconverters in a rural population in Uganda: 1990-1994. *Int J Epidemiol* 1996;25:1077-82.
118. Polis CB, Wawer MJ, Kiwanuka N, Laeyendecker O, Kagaayi J, Lutalo T, et al. Effect of hormonal contraceptive use on HIV progression in female HIV seroconverters in Rakai, Uganda. *AIDS* 2010;24:1937-44.

119. Lutalo T, Gray R, Wawer M, Sewankambo N, Serwadda D, Laeyendecker O, et al. Survival of HIV-infected treatment-naïve individuals with documented dates of seroconversion in Rakai, Uganda. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S15-9.
120. Gray RH, Li X, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, et al. Determinants of HIV-1 load in subjects with early and later HIV infections, in a general-population cohort of Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2004;189:1209-15.
121. McClelland RS, Hassan WM, Lavreys L, Richardson BA, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, et al. HIV-1 acquisition and disease progression are associated with decreased high-risk sexual behaviour among Kenyan female sex workers. *AIDS* 2006;20:1969-73.
122. Ball TB, Ji H, Kimani J, McLaren P, Marlin C, Hill AV, et al. Polymorphisms in IRF-1 associated with resistance to HIV-1 infection in highly exposed uninfected Kenyan sex workers. *AIDS* 2007;21:1091-101.
123. Glynn J, Sonnenberg P, Nelson G, Bester A, Shearer S, Murray J. Survival from HIV-1 seroconversion in Southern Africa: a retrospective cohort study in nearly 2000 gold-miners over 10 years of follow-up. *AIDS* 2007;21:625-32.
124. Sonnenberg P, Copas A, Glynn JR, Bester A, Nelson G, Shearer S, et al. The effect of HIV infection on time off work in a large cohort of gold miners with known dates of seroconversion. *Occup Environ Med* 2010.
125. Glynn JR, Murray J, Shearer S, Sonnenberg P. Tuberculosis and survival of HIV-infected individuals by time since seroconversion. *AIDS* 2010;24:1067-9.
126. Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2010;201:704-11.
127. Glynn J, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. Effects of duration of HIV infection and secondary tuberculosis transmission on tuberculosis incidence in the South African gold mines. *AIDS* 2008;22:1859-67.
128. Barnighausen T, Tanser F, Gqwede Z, Mbizana C, Herbst K, Newell M. High HIV incidence in a community with high HIV prevalence in rural South Africa: findings from a prospective population-based study. *AIDS* 2008;22:139-44.
129. Gouws E, Williams BG, Sheppard HW, Enge B, Karim SA. High incidence of HIV-1 in South Africa using a standardized algorithm for recent HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:531-5.
130. Isingo R, Zaba B, Marston M, Ndege M, Mngara J, Mwitwa W, et al. Survival after HIV infection in the pre-antiretroviral therapy era in a rural Tanzanian cohort. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S5-S13.

131. Peters PJ, Karita E, Kayitenkore K, Meinzen-Derr J, Kim DJ, Tichacek A, et al. HIV-infected Rwandan women have a high frequency of long-term survival. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S31-7.
132. Mbizvo MT, Machekano R, McFarland W, Ray S, Bassett M, Latif A, et al. HIV seroincidence and correlates of seroconversion in a cohort of male factory workers in Harare, Zimbabwe. *AIDS* 1996;10:895-901.
133. CASCADE Collaboration. <[http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/participating\\_cohorts.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/participating_cohorts.asp)>  
Date d'accès: le 5 janvier 2011.
134. Wolbers M, Babiker A, Sabin C, Young J, Dorrucci M, Chene G, et al. Pretreatment CD4 Cell Slope and Progression to AIDS or Death in HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy—The CASCADE Collaboration: A Collaboration of 23 Cohort Studies. *PLoS Medicine* 2010;7: e1000239.
135. Jarrin I. Differences in time to AIDS and death following seroconversion according to geographical origin - poster presentation. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 16–19 February 2010; San Francisco, California, USA.
136. Madec Y, Boufassa F, Porter K, Meyer L. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *AIDS* 2005;19:2001-7.
137. Collaboration CASCADE. Differences in CD4 cell counts at seroconversion and decline among 5739 HIV-1-infected individuals with well-estimated dates of seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:76-83.
138. Del Amo J, Perez-Hoyos S, Hernandez Aguado I, Diez M, Castilla J, Porter K. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:184-190.
139. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson A, Lambert P, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008;300:51-9.
140. Muga R, Ferreros I, Langohr K, de Olalla P, Del Romero J, Quintana M, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007;21:2521-7.
141. Perez-Hoyos S, Ferreros I, del Amo J, Muga R, del Romero J, de Olalla PG, et al. Survival and progression to AIDS in a seroconverter cohort in the post-highly active antiretroviral therapy era: effectiveness goes on. *AIDS* 2006;20:289-91.

142. García de la Hera M, Ferreros I, del Amo J, García de Olalla P, Pérez Hoyos S, Muga R, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:944-50.
143. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, Ganesan A, Weintrob A, Marconi V, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis* 2009;48:1285-92.
144. Morrison CS, Wang J, Van Der Pol B, Padian N, Salata RA, Richardson BA. Pregnancy and the risk of HIV-1 acquisition among women in Uganda and Zimbabwe. *AIDS* 2007;21:1027-34.
145. Morrison CS, Demers K, Kwok C, Bulime S, Rinaldi A, Munjoma M, et al. Plasma and cervical viral loads among Ugandan and Zimbabwean women during acute and early HIV-1 infection. *AIDS* 2010;24:573-82.
146. Morrison CS, Chen PL, Nankya I, Rinaldi A, Van Der Pol B, Ma YR, et al. Hormonal Contraceptive Use and HIV Disease Progression Among Women in Uganda and Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:157-164.
147. Gray CM, Williamson C, Bredell H, Puren A, Xia X, Filter R, et al. Viral dynamics and CD4+ T cell counts in subtype C human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from southern Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:285-91.
148. Price MA, Wallis CL, Lakhi S, Karita E, Kamali A, Anzala O, et al. Transmitted HIV type 1 drug resistance among individuals with recent HIV infection in East and Southern Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:5-12.
149. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Whitworth J. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:193-196.
150. Zaba B, Marston M, Crampin AC, Isingo R, Biraro S, Barnighausen T, et al. Age-specific mortality patterns in HIV-infected individuals: a comparative analysis of African community study data. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S87-96.
151. Todd J, Glynn J, Marston M, Lutalo T, Biraro S, Mwita W, et al. Time from HIV seroconversion to death: a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S55-63.
152. Anzala O, Nagelkerke N, Bwayo J, Holton D, Moses S, Ngugi E, et al. Rapid progression to disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1995;171:686-9.
153. Savarit D, De Cock K, Schutz R, Konate S, Lackritz E, Bondurand A. Risk of HIV infection from transfusion with blood negative for HIV antibody in a west African city. *BMJ* 1992;305:498-501.

154. Schutz R, Savarit D, Kadjo J, Batter V, Kone N, La Ruche G, et al. Excluding blood donors at high risk of HIV infection in a west African city. *BMJ* 1993;307:1517-1519.
155. Ouattara H, Siransy-Bogui L, Fretz C, Diane K, Konate S, Koidio A, et al. Residual risk of HIV, HVB and HCV transmission by blood transfusion between 2002 and 2004 at the Abidjan National Blood Transfusion Center. *Transfus Clin Biol* 2006;13:212-5.
156. Minga A, Huet C, Coulibaly I, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, et al. Profil des patients infectés par le VIH, dépistés au Centre national de transfusion sanguine d'Abidjan, Côte-d'Ivoire, 1992-1999. *Bull Soc Pathol Exot* 2005;98:123-6.
157. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach (2006 revision); Available from. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf>. 2006.
158. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:1981-9.
159. Minga A, Danel C, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, Coulibaly A, et al. Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ* 2007;85:116-123.
160. Heffron R, Were E, Celum C, Mugo N, Ngure K, Kiarie J, et al. A prospective study of contraceptive use among African women in HIV-1 serodiscordant partnerships. *Sex Transm Dis* 2010;37:621-8.
161. Hollingsworth TD, Laeyendecker O, Shirreff G, Donnelly CA, Serwadda D, Wawer MJ, et al. HIV-1 transmitting couples have similar viral load set-points in Rakai, Uganda. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000876.
162. Lissouba P, Taljaard D, Rech D, Doyle S, Shabangu D, Nhlapo C, et al. A model for the roll-out of comprehensive adult male circumcision services in African low-income settings of high HIV incidence: the ANRS 12126 Bophelo Pele Project. *PLoS Med* 2010;7:e1000309.
163. Biraro S, Shafer L, Kleinschmidt I, Wolff B, Karabalinde A, Nalwoga A, et al. Is sexual risk taking behaviour changing in rural south-west Uganda? Behaviour trends in a rural population cohort 1993-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85 Suppl 1:i3-11.
164. Chomba E, Allen S, Kanweka W, Tichacek A, Cox G, Shutes E, et al. Evolution of couples' voluntary counseling and testing for HIV in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:108-15.
165. Smith D. Modern marriage, men's extramarital sex, and HIV risk in southeastern Nigeria. *Am J Public Health* 2007;97:997-1005.

166. Parikh SA. The political economy of marriage and HIV: the ABC approach, "safe" infidelity, and managing moral risk in Uganda. *Am J Public Health* 2007;97:1198-208.
167. Clark S. Early marriage and HIV risks in sub-Saharan Africa. *Stud Fam Plann* 2004;35:149-60.
168. Glynn JR, Carael M, Buve A, Musonda RM, Kahindo M. HIV risk in relation to marriage in areas with high prevalence of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:526-35.
169. Brewer DD, Brody S, Drucker E, Gisselquist D, Minkin SF, Potterat JJ, et al. Mounting anomalies in the epidemiology of HIV in Africa: cry the beloved paradigm. *Int J STD AIDS* 2003;14:144-7.
170. Trask SA, Derdeyn CA, Fideli U, Chen Y, Meleth S, Kasolo F, et al. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus type 1 transmission in a heterosexual cohort of discordant couples in Zambia. *J Virol* 2002;76:397-405.
171. WHO. Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report, June 2008. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/towards\\_universal\\_access\\_report\\_2008.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/towards_universal_access_report_2008.pdf) 2008; (Date d'accès: le 15 juin 2009).
172. Chopra M, Townsend L, Johnston L, Mathews C, Tomlinson M, O'bra H, et al. Estimating HIV prevalence and risk behaviors among high-risk heterosexual men with multiple sex partners: use of respondent-driven sampling. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:72-7.
173. Venkatesh KK, de Bruyn G, Mayer KH, Msc HC, Mph KB, Phd GR, et al. Changes in Sexual Risk Behavior Before and after HIV Seroconversion in Southern African Women Enrolled in A HIV Prevention Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 [Epub ahead of print].
174. Minga A, Huët C, Dohoun L, Abo Y, Bonard D, Gourvellec G, et al. Behavior assessment of blood donors facing the risk of HIV infection, Abidjan, Côte D'Ivoire, 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:618-21.
175. Loua A, Sow E, Magassouba F, Camara M, Balde M. Evaluation of residual infectious risk among blood donors in National Center of Blood Transfusion in Conakry. *Transfus Clin Biol* 2004;11:98-100.
176. Heyns Adu P, Benjamin R, Swanevelder J, Laycock M, Pappalardo B, Crookes R, et al. Prevalence of HIV-1 in blood donations following implementation of a structured blood safety policy in South Africa. *JAMA* 2006;295:519-26.
177. Jayaraman S, Chalabi Z, Perel P, Guerriero C, Roberts I. The risk of transfusion-transmitted infections in sub-Saharan Africa. *Transfusion* 2010;50:433-42.

178. Lefrere JJ, Dahourouh H, Dokekias AE, Kouao MD, Diarra A, Diop S, et al. Estimate of the residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus infection in sub-Saharan Africa: a multinational collaborative study. *Transfusion* 2011;51:486-92.
179. Pillonel J, Laperche S. Risque résiduel de transmission du VIH, duVHC et duVHB par transfusion sanguine entre 1992 et 2002 en France et impact du dépistage génomique viral. *Transfus Clin Biol* 2004;11:81-6.
180. Busch M, Glynn S, Stramer S, Strong D, Caglioti S, Wright D, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64.
181. Vamvakas EC. Risk-reduction strategies for platelet transfusion in the United States. *ScientificWorldJournal* 2011;11:624-40.
182. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Vol. 2004. [http://www.who.int/3by5/publications/en/arv\\_eng.pdf](http://www.who.int/3by5/publications/en/arv_eng.pdf), WHO 2004;int/3by5/publications/en/arv\_eng.pdf, WHO.
183. Rangsin R, Piyaraj P, Sirisanthana T, Sirisopana N, Short O, Nelson K. The natural history of HIV-1 subtype E infection in young men in Thailand with up to 14 years of follow-up. *AIDS* 2007;21 Suppl 6:S39-46.
184. Mehendale S, Bollinger R, Kulkarni S, Stallings R, Brookmeyer R, Kulkarni S, et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected seroconverters in India. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:1175-9.
185. Anglaret X, Messou E, Ouassa T, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Combe P, et al. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003;17:575-84.
186. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993;7:1569-79.
187. Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Van den Ende J, Clerinx J. Incidence and Risk Factors of Serious Adverse Events during Antituberculous Treatment in Rwanda: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2011;6:e19566.
188. Grant AD, Djomand G, Smets P, Kadio A, Coulibaly M, Kakou A, et al. Profound immunosuppression across the spectrum of opportunistic disease among hospitalized HIV-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997;11:1357-64.
189. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1051-6.

190. Ekouevi D, Balestre E, Ba-Gomis F, SP E, Maiga M, Amani-Bosse C, et al. Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centres. *Tropical Medicine and International Health* 2010;15:Suppl 1:34-42.
191. Bashi J, Balestre E, Messou E, Maiga M, Coffie PA, Zannou DM, et al. Évolution des conditions d'initiation du traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest. *Med Mal Infect* 2010;40:449-55.
192. Granich R, Gilks C, Dye C, De Cock K, Williams B. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.
193. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med* 2009;151:157-66.
194. Collaboration IeDEA. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Tropical Medicine and International Health* 2008; 13:870-879.
195. Temprano. Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (ANRS 12136 TEMPRANO). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495651?term=temprano&rank=1> 2011.
196. Buchacz K, Hu D, Vanichseni S, Mock P, Chaowanachan T, Srisuwanvilai L, et al. Early Markers of HIV-1 Disease Progression in a Prospective Cohort of Seroconverters in Bangkok, Thailand: Implications for Vaccine Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:853-860.
197. Djomand G, Duerr A, Faulhaber J, Struchiner C, Pacheco A, Barroso P, et al. Viral load and CD4 count dynamics after HIV-1 seroconversion in homosexual and bisexual men in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:401-4.
198. Urassa W, Bakari M, Sandstrom E, Swai A, Pallangyo K, Mbena E, et al. Rate of decline of absolute number and percentage of CD4 T lymphocytes among HIV-1-infected adults in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS* 2004;18:433-8.
199. Katubulushi M, Zulu I, Yavwa F, Kelly P. Slow decline in CD4 cell count in a cohort of HIV-infected adults living in Lusaka, Zambia. *AIDS* 2005;19:102-3.
200. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10,000 adults in Côte d'Ivoire: 2-year outcomes and determinants. *AIDS* 2008;22:873-82.
201. Dodd P, Garnett G, Hallett T. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS* 2010;24:729-35.

202. Kaplan J, Benson C, Holmes K, Brooks J, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:58:1-207; quiz CE1-4.
203. Weber J, Tatoud R, Fidler S. Postexposure prophylaxis, preexposure prophylaxis or universal test and treat: the strategic use of antiretroviral drugs to prevent HIV acquisition and transmission. *AIDS* 2010;24 Suppl 4:S27-39.
204. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents - recommendations for a Public Health Approach - 2010 revision. Antiretroviral therapy 2010:<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/index.html>.
205. Kostrikis L, Touloumi G, Karanickolas R, Pantazis N, Anastassopoulou C, Karafoulidou A, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 DNA forms with the second template switch in peripheral blood cells predicts disease progression independently of plasma RNA load. *J Virol* 2002;76:10099-108.
206. Fahey J, Taylor J, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322:166-72.
207. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, Margolick J, Tassoni C, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54.
208. Panel. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2009:1-161.
209. Katzenstein TL, Pedersen C, Nielsen C, Lundgren JD, Jakobsen PH, Gerstoft J. Longitudinal serum HIV RNA quantification: correlation to viral phenotype at seroconversion and clinical outcome. *AIDS* 1996;10:167-73.
210. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-9.
211. Mellors J, Rinaldo CJ, Gupta P, White R, Todd J, Kingsley L. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.
212. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997;126:929-38.

213. Hammer S, Squires K, Hughes M, Grimes J, Demeter L, Currier J, 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;337:725-33.
214. Gulick R, Mellors J, Havlir D, Eron J, 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;337:734-9.
215. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
216. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.
217. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L, Jr., Van Uitert B, Henning K, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1803-9.
218. Beloukas A, Paraskevis D, Psychogiou M, Hatzakis A. The role of HIV-1 DNA as an additional marker of HIV-1 infection. *Curr HIV Res* 2009;7:255-65.
219. Toni T, Adje-Toure C, Vidal N, Minga A, Huet C, Borger MY, et al. Presence of CRF09\_cpx and complex CRF02\_AG/CRF09\_cpx recombinant HIV type 1 strains in Cote d'Ivoire, West Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:667-72.
220. Dalmaso C, Carpentier W, Meyer L, Rouzioux C, Goujard C, Chaix M, et al. Distinct genetic loci control plasma HIV-RNA and cellular HIV-DNA levels in HIV-1 infection: the ANRS Genome Wide Association 01 study. *PLoS One* 2008;3:e3907.
221. Lewden C, Thiebaut R, Boufassa F, Coulibaly A, Malateste K, Seng R, et al. Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Cote d'Ivoire and France: the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:260-5.
222. Toni T, Masquelier B, Bonard D, Faure M, Huët C, Caumont A, et al. Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Côte d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study. *AIDS* 2002;16:488-91.
223. Toni T, Masquelier B, Minga A, Anglaret X, Danel C, Coulibaly A, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance in recently infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire: A 4-year survey, 2002-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1155-60.

224. Toni T, Recordon-Pinson P, Minga A, Ekouevi D, Bonard D, Bequet L, et al. Presence of key drug resistance mutations in isolates from untreated patients of Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1257 study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;9:713-717.
225. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho D. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995;332:201-8.
226. Martinez V, Diemert MC, Braibant M, Potard V, Charuel JL, Barin F, et al. Anticardiolipin antibodies in HIV infection are independently associated with antibodies to the membrane proximal external region of gp41 and with cell-associated HIV DNA and immune activation. *Clin Infect Dis* 2009;48:123-32.
227. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Robb M, Kigozi G, Arroyo M, McCutchan F, et al. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008;197:707-13.
228. Kumwenda J, Makanani B, Taulo F, Nkhoma C, Kafulafula G, Li Q, et al. Natural history and risk factors associated with early and established HIV type 1 infection among reproductive-age women in Malawi. *Clin Infect Dis* 2008;46:1913-20.
229. Lavreys L, Baeten J, Chohan V, McClelland R, Hassan W, Richardson B, 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;42:1333-9.
230. Mehta S, Astemborski J, Sterling T, Thomas D, Vlahov D. Serum albumin as a prognostic indicator for HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:14-21.
231. Graham SM, Baeten JM, Richardson BA, Wener MH, Lavreys L, Mandaliya K, et al. A decrease in albumin in early HIV type 1 infection predicts subsequent disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1197-200.
232. Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, Minga A, Nerrienet E, Huet C, et al. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:149-157.
233. Bonard D, Rouet F, Toni TA, Minga A, Huet C, Ekouevi DK, et al. Field evaluation of an improved assay using a heat-dissociated p24 antigen for adults mainly infected with HIV-1 CRF02\_AG strains in Cote d'Ivoire, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:267-73.
234. Inwoley A, Recordon-Pinson P, Dupuis M, Gaston J, Genete M, Minga A, et al. Cross-clade conservation of HIV type 1 Nef immunodominant regions recognized by CD8+ T cells of HIV type 1 CRF02\_AG-infected Ivorian (West Africa). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:620-8.

235. Sakarovitch C, Rouet F, Murphy G, Minga A, Alioum A, Dabis F, et al. Do tests devised to detect recent HIV-1 infection provide reliable estimates of incidence in Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:115-22.
236. Minga A, Dohoun L, Abo Y, Gourvellec G, Huët C, Coulibaly A, et al. Evolution des comportements sexuels à risque de patients infectés par le VIH-1 à date de séroconversion estimées, cohorte ANRS 1220 Primo-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2000-2004. In: Desgrées Du Loû A, Ferry B, éditeurs scientifiques. Les collections du CEPED, Sexualité et procréation confrontées au Sida dans les pays du Sud. IRD, Laboratoire Population-Environnement-Développement (LPED), Unité mixte de recherche 151 IRD-Université de Provence; 2006:79-86.
237. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
238. Horton R, Das P. Putting prevention at the forefront of HIV/AIDS. *Lancet* 2008;372:421-2.
239. Kwenza ZA, Bukusi EA, Gorbach P, Sharma A, Sang NM, Holmes KK. Genital hygiene practices of fishermen targeted for a topical microbicide intervention against sexually transmitted infections in Kisumu, Kenya. *Int J STD AIDS* 2010;21:435-40.
240. Cohen CR, Moscicki AB, Scott ME, Ma Y, Shiboski S, Bukusi E, et al. Increased levels of immune activation in the genital tract of healthy young women from sub-Saharan Africa. *AIDS* 2010;24:2069-74.
241. Abdool Karim Q, Sibeko S, Baxter C. Preventing HIV infection in women: a global health imperative. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S122-9.
242. Hoffman IF, Taha TE, Padian NS, Kelly CW, Welch JD, Martinson FE, et al. Nonoxynol-9 100 mg gel: multi-site safety study from sub-Saharan Africa. *AIDS* 2004;18:2191-5.
243. Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, Hankins C, Getz WM, Hargrove J, et al. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2006;3:e262.
244. Ghys PD, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Satten GA, Anoma CK, Maurice C, et al. Effect of interventions to control sexually transmitted disease on the incidence of HIV infection in female sex workers. *AIDS* 2001;15:1421-31.
245. Ghys PD, Bazant W, Monteiro MG, Calvani S, Lazzari S. The epidemics of injecting drug use and HIV in Asia. *AIDS* 2001;15 Suppl 5:S91-9.
246. Des Jarlais DC, Hagan H, Friedman SR, Friedmann P, Goldberg D, Frischer M, et al. Maintaining low HIV seroprevalence in populations of injecting drug users. *JAMA* 1995;274:1226-31.

247. Minga AK, Lewden C, Gabillard D, Bomisso GI, Toni TD, Emieme AA, et al. CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 2011;25:819-823.
248. Minga A, Anglaret X, d' Aquin Toni T, Chaix M, Dohoun L, Abo Y, et al. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults. *JAIDS* 2008;48:350-4.
249. Herbeck J, Gottlieb G, Li X, Hu Z, Detels R, Phair J, et al. Lack of evidence for changing virulence of HIV-1 in North America. *PLoS One* 2008;3:e1525.
250. Dorrucci M, Rezza G, Porter K, Phillips A, Collaboration C. Temporal trends in postseroconversion CD4 cell count and HIV load: the Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe Collaboration, 1985-2002. *J Infect Dis* 2007;195:525-34.
251. Mellors J, Margolick J, Phair J, Rinaldo C, Detels R, Jacobson L, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* 2007;297:2349-50.
252. Hubert J, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. The SEROCO Study Group. *AIDS* 2000;14:123-31.
253. Bakari M, Urassa W, Mhalu F, Biberfeld G, Pallangyo K, Sandström E. Slow progression of HIV-1 infection in a cohort of antiretroviral naïve hotel workers in Dar es Salaam, Tanzania as defined by their CD4 cell slopes. *Scand J Infect Dis* 2008;40:407-13.
254. Fang G, Kuiken C, Weiser B, Rowland-Jones S, Plummer F, Chen CH, et al. Long-term survivors in Nairobi: complete HIV-1 RNA sequences and immunogenetic associations. *J Infect Dis* 2004;190:697-701.
255. Roman F, Karita E, Monnet A, Lambert C, Fontaine E, Allen S, et al. Rare and new V3 loop variants in HIV-1-positive long-term non-progressors from Rwanda. *AIDS* 2002;16:1827-9.
256. Carre N, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Persoz A, Jadand C, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS* 1994;8:797-802.
257. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1996;347:1573-9.
258. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. Transfusion Safety Study Group. *J Infect Dis* 1995;172:648-55.

259. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995;333:751-6.
260. Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga R, et al. Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol* 2008;168:532-40.
261. 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;189:1793-801.
262. Mohri H, Markowitz M. In vitro characterization of multidrug-resistant HIV-1 isolates from a recently infected patient associated with dual tropism and rapid disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:511-21.
263. Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, Ghosn J, Raffi F, Dellamonica P, et al. Protease inhibitor resistance analysis in the MONARK trial comparing first-line lopinavir-ritonavir monotherapy to lopinavir-ritonavir plus zidovudine and lamivudine triple therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2934-9.
264. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, Prins M, Masquelier B, Dabis F, et al. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS* 2006;20:21-8.
265. Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989;3:55-61.
266. Shah S, Smith CJ, Lampe F, Youle M, Johnson MA, Phillips AN, et al. Haemoglobin and albumin as markers of HIV disease progression in the highly active antiretroviral therapy era: relationships with gender. *HIV Med* 2007;8:38-45.
267. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.
268. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3447-53.
269. Collaboration CASCADE. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.
270. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324:757.
271. Becker-Pergola G, Kataaha P, Johnston-Dow L, Fung S, Jackson JB, Eshleman SH. Analysis of HIV type 1 protease and reverse transcriptase in antiretroviral drug-naïve Ugandan adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:807-13.

272. Tanuri A, Vicente AC, Otsuki K, Ramos CA, Ferreira OC, Jr., Schechter M, et al. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:253-8.
273. Weidle PJ, Kityo CM, Mugenyi P, Downing R, Kebba A, Pieniazek D, et al. Resistance to antiretroviral therapy among patients in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:495-500.
274. Piot P, Coll Seck AM. International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. *Bull World Health Organ* 2001;79:1106-12.

## **8 Liste des annexes**

- **Annexe 1 : La lettre d'invitation des séroconvertisseurs pour le VIH**
- **Annexe 2 : La sélection des patients éligibles**
- **Annexe 3 : La notice d'information de l'étude**
- **Annexe 4 : Le formulaire de consentement**
- **Annexe 5 : Le cahier d'observation à d'inclusion**
- **Annexe 6: Le cahier d'observation des visites programmées**
- **Annexe 7 : La fiche d'événement simple**
- **Annexe 8 : La fiche d'événement complexe**
- **Annexe 9 : La fiche d'hospitalisation**
- **Annexe 10 : Les ordonnances d'examens biologiques**
- **Annexe 11 : Les ordonnances d'examens complémentaires**
- **Annexe 12 : L'ordonnance médicale**
- **Annexe 13 : La fiche de validation des événements morbides**
- **Annexe 14 : La fiche de visite au domicile**
- **Annexe 15 : La fiche de dernières nouvelles**
- **Annexe 16 : Les critères diagnostiques**
- **Annexe 17 : L'équipe d'étude de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI**

## **Annexe 1 : La lettre d'invitation des séroconvertisseurs pour le VIH**

Abidjan, le .....

Monsieur/Madame,

Très généreusement vous avez effectué un don de sang et nous vous en remercions.

Vous comptez parmi les fidèles donneurs et nous serons très heureux de vous recevoir dès que vous le pouvez au **Centre de Suivi des Donneurs de sang** qui est situé dans l'enceinte du Centre National de Transfusion Sanguine. Nous pouvons vous recevoir du **lundi au vendredi entre 7 H 00 et 11 H 30**. Si vous pouvez vous y rendre, nous vous rembourserons sur la base forfaitaire de **1000 F. CFA** vos frais de transport.

Si vous avez un empêchement, des questions à poser ou vous voulez des informations supplémentaires, nous vous prions de nous contacter par téléphone :

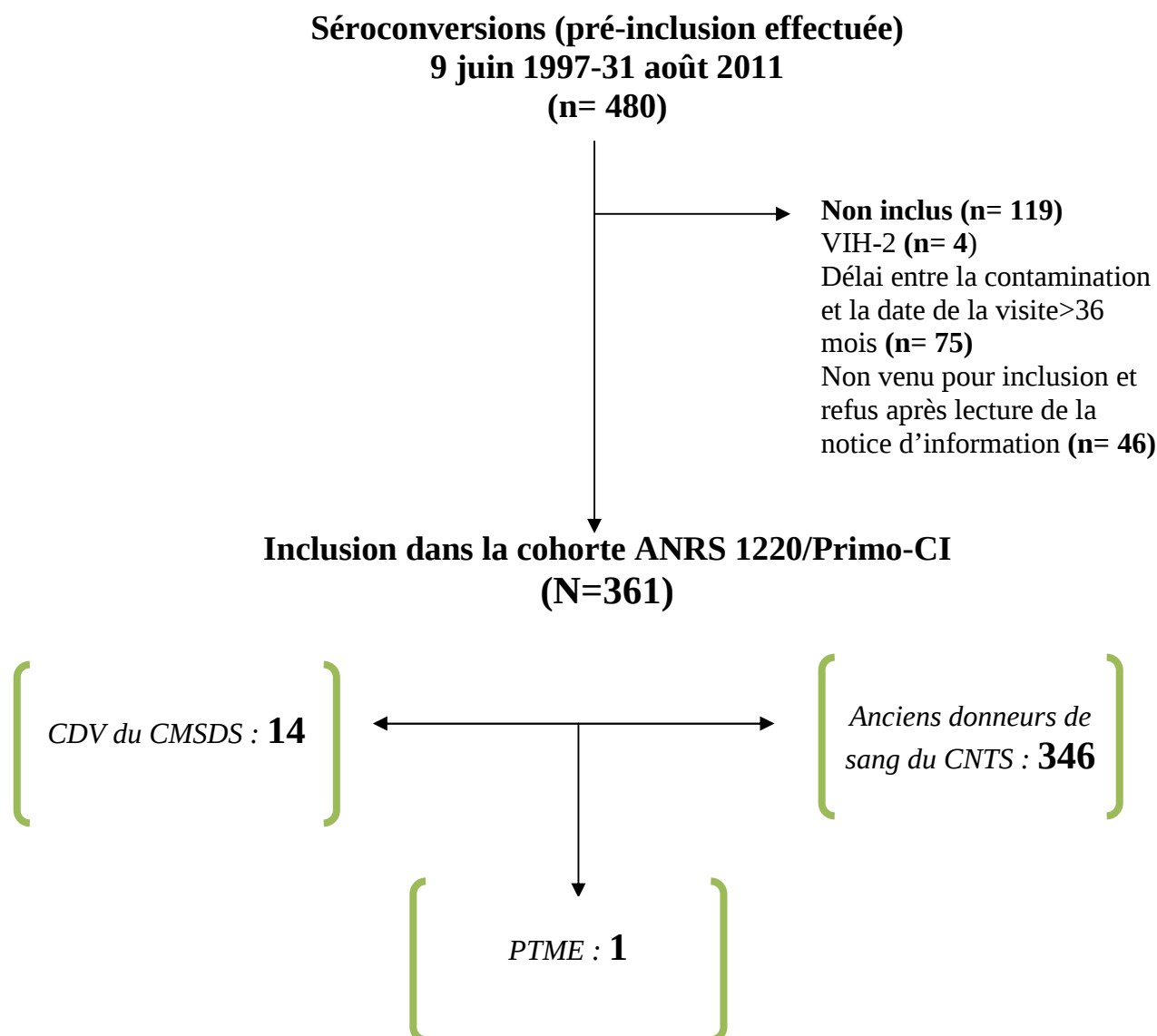
- Dr DOHOUN
- Dr MINGA
- Dr ABO

au Centre National de Transfusion Sanguine au **07 85 82 23** ou **21 35 57 23**.  
ou **21 35 52 78**.

Veuillez croire, Monsieur/Madame, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Dr MINGA Kla Albert

## ANNEXE 2. La sélection des patients séroconvertis pour le VIH



## ANNEXE 3 : La notice d'information

ANRS 1220 PRIMO-CI Long Terme

Version n° 2.1 du 20/06/2008

Cohorte d'adultes infectés par le VIH à contamination datée,  
Abidjan, Côte d'Ivoire, ANRS 1220 PRIMO-CI  
Programme PAC-CI / Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)  
Promoteur : Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS)  
101 rue de Tolbiac, 75014 Paris, France  
Investigateurs coordonnateurs : Dr Albert Minga, Dr Charlotte Lewden  
Programme PAC-CI, 18 BP 1954 Abidjan, Côte d'Ivoire / ISPED, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France  
**Note d'information au patient**

Merci de lire attentivement ce document d'information sur la recherche biomédicale ANRS 1220 Primo-CI à laquelle nous vous demandons de participer. Le médecin qui vous reçoit pourra vous donner toutes les informations complémentaires nécessaires à sa compréhension. N'hésitez pas à le refaire lire ou à demander des explications si vous ne comprenez pas certains passages. Ensuite, vous pourrez prendre du temps pour réfléchir. Vous êtes totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Si vous refusez, cela n'aura aucune conséquence sur vos relations avec votre médecin et sur les soins qui vous seront donnés. Une fois que l'étude aura débuté, si des changements devaient survenir dans son déroulement pour des raisons scientifiques, vous en serez informé au préalable et vous pourrez choisir de continuer ou pas.

### Qu'est ce que « l'infection par le virus VIH » et le « Sida » ?

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est désormais présente dans tous les pays du monde. En Côte d'Ivoire, un grand nombre de personnes ont déjà été contaminées. L'infection par le VIH ne veut pas nécessairement dire Sida. Quand on est infecté par le virus, les défenses du corps contre les infections (on dit aussi les défenses immunitaires) disparaissent petit à petit. En général, au début on ne s'aperçoit de rien, puis au bout de quelques années les défenses immunitaires sont moins fortes, on devient fragile et on tombe de plus en plus souvent malade parce qu'on n'arrive plus à se défendre contre les maladies. Le Sida est une maladie grave qui n'apparaît en général que plusieurs années après la contamination par le VIH. Si de nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge des sujets infectés par le VIH, de nombreuses questions scientifiques et médicales restent encore sans réponses. Cette connaissance est essentielle pour l'amélioration de l'efficacité des traitements.

### Ce que vous devez savoir :

Etant donné que vous êtes porteur du VIH, l'utilisation du préservatif reste le seul moyen de prévention efficace de transmission de ce virus quel que soit votre état de santé.

### Quels sont les traitements du Virus VIH ?

Il n'existe aujourd'hui aucun médicament qui arrive à guérir complètement l'infection par le VIH. Quand on a le virus VIH, on le garde toute sa vie. Cependant, il existe des médicaments qui attaquent fortement le virus sans le supprimer totalement. On appelle ces médicaments les antirétroviraux. Ces médicaments antirétroviraux permettent de maintenir les défenses du corps à un niveau suffisamment élevé pour que les autres maladies ne se développent pas, et donc qu'on n'ait jamais le Sida. Ces médicaments antirétroviraux sont donc très efficaces, mais ils ne suppriment pas totalement le risque d'attraper certaines maladies. Vous bénéficierez de ces médicaments antirétroviraux conformément aux recommandations du programme national de prise en charge des personnes vivant avec le VIH, qui sont basées sur celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

### Quels sont les particularités des médicaments antirétroviraux ?

Comme tous médicaments efficaces, les médicaments antirétroviraux ont des inconvénients. Il faut que les personnes qui prennent ces médicaments soient surveillées régulièrement par un médecin en respectant leurs rendez-vous, pour pouvoir détecter les effets indésirables éventuels et pour parfois envisager de changer de médicament.

De plus, il faut prendre les médicaments antirétroviraux très régulièrement. En effet, si on prend les médicaments de façon incomplète, en oubliant des prises, le virus peut devenir résistant aux médicaments antirétroviraux et le traitement ne marchera plus. Quand on débute un traitement avec des médicaments antirétroviraux, il faut donc bien comprendre qu'il est très important de continuer ensuite ce traitement toute sa vie et sans manquer de prise.

#### Pourquoi cette étude ?

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer a pour objectif de suivre sur le plan médical des sujets qui ont été contaminés récemment par le VIH. Ce virus entraîne en effet des perturbations dans la façon dont l'organisme réagit aux autres microbes qu'il peut rencontrer. Ces changements sont encore mal connus, surtout en Afrique, et peuvent être étudiés par les médecins au cours de l'examen clinique (auscultation, palpation, etc...) et à l'aide d'examens de sang. Ces changements sont probablement assez rapides dès la première année qui suit la contamination et il y a donc lieu pour les étudier de pratiquer des bilans rapprochés, notamment les examens de sang. C'est le but du projet pour lequel nous sollicitons votre participation et qui s'appelle le projet PRIMO-CI.

#### Comment se déroulera l'étude ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, un médecin vous examinera soigneusement afin de connaître votre état initial. Ce même jour, un prélèvement de sang sera réalisé et 35 millilitres de sang seront prélevés. Si vous avez été vu peu de temps après votre contamination, un prélèvement de 30 ml supplémentaires vous sera demandé. Par comparaison, la quantité de sang que l'on vous prélevait au cours d'un don du sang était de 400 millilitres. Après cet examen initial, nous vous demandons de revenir deux fois par an au cours des années qui suivront pour un examen médical et des analyses de sang. Une partie du sang prélevé sera stocké en vue de futures analyses. Ces échantillons congelés permettront de vérifier certaines données, de réaliser des tests plus sensibles et d'effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques particulières, y compris génétiques, dans la mesure où elles permettraient de mieux comprendre l'évolution et/ou d'améliorer le traitement de l'infection par le VIH.

Nous prendrons en charge sous la forme d'un forfait par visite tous vos frais de déplacement pour les rendez-vous que nous vous donnerons. Vous aurez accès en permanence pendant la durée du projet à une consultation médicale et psychologique gratuite pour tous les problèmes de santé que vous pourriez rencontrer. Tant que vous participerez au projet PRIMO-CI, l'accès à l'hôpital vous sera facilité en cas de problème de santé. Nous prendrons aussi en charge les dépenses vous concernant pour les urgences médicales et les bilans et traitements des pathologies opportunistes.

Le suivi dans la cohorte PRIMO-CI s'interrompra un an après le début des traitements antirétroviraux. Vous continuerez ensuite à avoir accès aux soins médicaux au centre de suivi médical du CNTS.

#### Quels sont vos droits ?

Toute information vous concernant sera rigoureusement confidentielle et protégée par les règles strictes du secret médical auquel est tenue toute l'équipe participant au projet.

Les résultats des examens pratiqués sont strictement anonymes et confidentiels. Les données recueillies seront rendues anonymes avant d'être utilisées dans le cadre de cette recherche par les responsables du projet et elles seront informatisées pour répondre aux objectifs de l'étude. Elles seront maintenues confidentielles y compris en cas de publication des résultats de l'étude. Elles seront être transmises, dans des conditions assurant leur confidentialité, à l'ANRS (promoteur de l'étude) ou aux personnes agissant pour son compte en Côte d'Ivoire ou en France.

Vous pouvez à tout moment demander au médecin qui vous suit, ou au Dr Minga, téléphone 21 35 52 78, des informations sur l'étude ou les informations qui se trouvent dans votre dossier médical, y compris les informations recueillies dans le cadre de cette étude, et demander à ce qu'elles soient rectifiées si elles ne

sont pas exactes. Vous pouvez aussi à n'importe quel moment décider de ne plus participer à l'étude sans avoir à donner de justification. Vous continuerez alors évidemment à avoir accès aux soins médicaux

prodigués par le centre de suivi médical du CNTS. Enfin, si vous le souhaitez, vous serez personnellement informé(e) par votre médecin des résultats de cette recherche dès qu'ils seront disponibles.

Cette étude est approuvée par le Comité National d'Ethique des Sciences de la Vie et de la Santé de Côte d'Ivoire. L'ANRS, promoteur de cette étude, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de GERLING-Allegemeine Versicherungs AG.

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous suffit de signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions de votre collaboration.

Nom du médecin ayant remis la note d'information .....

N° téléphone .....

Date .....

## ANNEXE 4 : Le formulaire de consentement

ANRS 1220 PRIMO-CI Long Terme

Version n° 2.1 du 20/06/2008

Cohorte d'adultes infectés par le VIH à contamination datée, Abidjan, Côte d'Ivoire

ANRS 1220 PRIMO-CI

Programme PAC-CI / Centre National de Transfusion Sanguine

Promoteur : Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS),

101 rue de Tolbiac, 75014 Paris, France

Investigateurs coordonnateurs : Dr Albert Minga, Dr Charlotte Lewden

### Formulaire de consentement du patient

Je soussigné, M ou Mme (Nom, Prénom) .....

Certifie que le Docteur (Nom, Prénom) ..... m'a proposé de participer à l'étude ANRS 1220 PRIMO-CI, selon ce qui est décrit dans la note d'information.

☐ J'ai lu cette note

☐ On m'a lu cette note

☐ On m'a traduit cette note

et je l'ai comprise.

J'en ai discuté avec ce médecin qui m'a expliqué les objectifs, les avantages et les inconvénients de cette étude.

J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, et que si je m'engage dans cette étude, je pourrai ensuite changer d'avis et interrompre ma participation sans en être inquiété(e) et en continuant à avoir accès aux soins médicaux prodigués par le centre de suivi médical du CNTS.

J'ai été averti(e) et accepte qu'une partie du plasma et des cellules, issue des prélèvements du sang, sera congelée et conservée. Ces échantillons congelés permettront de vérifier certaines données, de réaliser des tests plus sensibles et d'effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques particulières, y compris génétiques, dans la mesure où elles permettraient de mieux comprendre l'évolution et/ou d'améliorer le traitement de l'infection par le VIH. L'étude proposée ne présente aucun caractère obligatoire et je peux m'y soustraire à tout moment sans être redevable de quoi que ce soit. Je peux demander que le sang prélevé pour l'ADN extrait soit détruit à tout moment.

J'accepte de participer à cette étude. J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état des connaissances et en fonction de l'évolution de ma propre maladie.

J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par les personnes qui collaborent à la recherche et qui sont tenues au secret médical.

Fait à Abidjan le

Signature

Je soussigné, Dr (Nom, Prénom) ....., certifie avoir expliqué à Monsieur, Madame ..... l'intérêt et les modalités d'inclusion et de suivi dans de cette étude. Je m'engage à faire respecter les termes de la notice d'information, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.

Date :

Nom :

Tel :

Signature :

Une fois rempli, daté et co-signée par le médecin investigateur et la personne concernée :

- l'original de ce document est à conserver par l'investigateur pendant 30 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- un exemplaire est à remettre à la personne concernée

## Annexe 5 : Le cahier d'observation à l'inclusion

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

Nom de la personne remplissant l'observation : .....

1 - Date de la visite :

(jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

### Identification

2 - Sexe :

☐ masculin

☐ féminin

/ /

3 - Date de naissance :

(jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

ou Age (en années) si date de naissance inconnue

/ /

4 - Nationalité :

☐ ivoirienne

☐ autre

/ /

Si autre, précisez le pays : .....

/ /

5 - Commune de résidence : .....

/ /

Si autre, précisez le lieu de résidence : .....

/ /

### Données socio-économiques

6 - Niveau scolaire :

indiquer la dernière classe suivie (en clair) : .....

/ /

7 - Le sujet a-t-il une activité rémunérée ? ☐ non

☐ oui

/ /

8 - Occupation professionnelle actuelle de la personne (en clair) ? : .....

/ /

1 = agriculteur, éleveur

6 = cadre de la Fonction Publique

11 = vendeur de rue

2 = artisan (coiffeur, tisserand...)

7 = cadre du secteur Privé

12 = étudiant, élève

3 = commerçant

8 = employé de maison

13 = femme au

foyer

4 = routier, camionneur, taxi

9 = employé (sauf cadre) de la Fonction Publique

14 = autre

5 = corps habillés, douanier

10 = employé (sauf cadre), ouvriers du secteur Privé

15 = sans occupation

eaux et forêts

actuelle

Si pas d'activité, la personne a-t-elle exercé une occupation professionnelle antérieurement ?

☐ non

☐ oui

/ /

Si oui, précisez depuis quelle date elle est sans occupation :

(mm/aaaa) / / / / / / / /

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

quelle était sa dernière occupation professionnelle (en clair) : .....

/ /

9 - Etat civil actuel :

☐<sup>1</sup> célibataire☐<sup>2</sup> union libre☐<sup>3</sup> marié monogame☐<sup>4</sup> marié polygame☐<sup>5</sup> divorcé ou séparé☐<sup>6</sup> veuf

/

/

Si veuf, quelle était la cause du décès de l'époux (se), conjoint/compagnon ?

/

10 - Situation familiale actuelle :

☐<sup>1</sup> vit avec son partenaire ou son époux☐<sup>2</sup> vit sans partenaire mais avec sa famille☐<sup>3</sup> vit seul☐<sup>4</sup> autre situation

/

si autre situation, précisez : .....

/

11 - Nombre total de personnes vivant au foyer (adultes et enfants) :

/ /

12 - Nombre d'enfants de moins de 16 ans vivant au foyer :

/ /

13 - Nombre d'enfants de moins de 16 ans du sujet :

/

14 - Si vit en couple (avec partenaire ou époux) actuellement,  
le conjoint a-t-il une activité rémunérée☐<sup>0</sup> non☐<sup>1</sup> oui

/

Si oui, quelle occupation (en clair)? : .....

/

1 = agriculteur, éleveur  
2 = artisan (coiffeur, tisserand...)  
3 = commerçant6 = cadre de la Fonction Publique  
7 = cadre du secteur Privé  
8 = employé de maison11 = vendeur de rue  
12 = étudiant, élève  
13 = femme aufoyer  
4 = routier, camionneur, taxi  
5 = corps habillés, douanier  
eaux et forêts9 = employé (sauf cadre) de la Fonction Publique  
10 = employé (sauf cadre), ouvriers du secteur Privé14 = autre  
15 = sans occupation  
actuelleSi pas d'activité actuelle, le conjoint a-t-il exercé une occupation professionnelle  
antérieurement ?☐<sup>0</sup> non☐<sup>1</sup> oui

/

Si oui, précisez depuis quelle date il est sans occupation :

(mm/aaaa) / / / /

Quelle était sa dernière occupation professionnelle (en clair) ? : .....

/ /

Version du 13/07/2008

Bilan d'inclusion (J00)

Page 2

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

Nom du médecin remplissant la fiche: .....

**Infection à VIH**

**Résultats de la sérologie**

15 - Date de la dernière sérologie **négative** (jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

16 - Date de la première sérologie **positive** (jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

**17 - Facteurs de risques pour la contamination entre les dates de dernière sérologie négative et de première sérologie positive**

- Le sujet a-t-il été **transfusé** ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

Si oui, précisez à quelle date ? : (mm/aaaa) / / / / / /

- Le sujet a-t-il subi une **intervention chirurgicale** ou examen invasif? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

- Le sujet a-t-il eu un ou plusieurs **partenaires occasionnels**? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

Si oui combien ..... / /

- Le sujet utilise-t-il le préservatif ? ☐<sup>0</sup> toujours ☐<sup>1</sup> de temps en temps ☐<sup>2</sup> jamais / /

- Le sujet a-t-il eu une **infection sexuellement transmissible** ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

Si oui, précisez la nature : ..... / /

- Le sujet a-t-il utilisé de la **drogue par voie veineuse** ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

- Le sujet est-il **homosexuel masculin** ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

- Le sujet a-t-il été victime d'un accident d'exposition ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

Si oui, lequel ? ☐<sup>0</sup> AES ☐<sup>1</sup> rupture du préservatif ☐<sup>2</sup> viol / /

- Autres facteurs de risques de contamination, précisez ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

Si oui, précisez ? ..... / /

- Le sujet connaît-il le statut de son partenaire habituel ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui / /

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

| Antécédents                                                                                                                                      |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---|
| <b>ATCD médicaux personnels :</b>                                                                                                                |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| 18 - Diabète                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| 19 - HTA                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| 20 – Drépanocytose SS, SC ou SBeta-thalassémie                                                                                                   | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| 21 – Autre antécédent.....                                                                                                                       |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| 22 - Alcool                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Si oui, avec quel fréquence consommez vous de l'alcool <b>par semaine</b>                                                                        |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Jamais                                                                                                     | <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> Moins de 2 fois                | <input type="checkbox"/> <sup>3</sup> 3 à 4 fois             | <input type="checkbox"/> <sup>4</sup> plus de 4 fois |   |
| 23 - Tabac                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Si oui, combien de cigarette fumez-vous en moyenne <b>par jour</b> .                                                                             |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| 24 - Le sujet a t il des <b>antécédents de tuberculose ?</b>                                                                                     | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| si oui, localisation :                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> pulmonaire seule               | <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> extra-pulmonaire seule |                                                      |   |
|                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> <sup>3</sup> pulmonaire et extra-pulmonaire | <input type="checkbox"/> <sup>4</sup> inconnue               |                                                      |   |
| début du traitement                                                                                                                              |                                                                      | (mm/aaaa)                                                    | /                                                    | / |
| durée du traitement                                                                                                                              |                                                                      | (mois)                                                       | /                                                    | / |
| Dans quelle structure sanitaire le traitement a-t-il été suivi ? .....                                                                           |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| 25 - Le sujet a t il eu, entre le dernier don négatif et le premier don positif, des signes évocateurs de <b>Primo-infection symptomatique ?</b> |                                                                      |                                                              |                                                      |   |
| épisode                                                                                                                                          |                                                                      | Nombre                                                       | Date du dernier                                      |   |
|                                                                                                                                                  |                                                                      | d'épisodes                                                   |                                                      |   |
|                                                                                                                                                  |                                                                      | (mm/aaaa)                                                    |                                                      |   |
| Fièvre                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Adénopathies                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Pharyngite                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Eruption cutanée                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Zona                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Myalgies                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |
| Arthralgies                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> non                            | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> oui                    |                                                      |   |

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

|                            |                              |                              |     |     |             |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----|-----|-------------|
| Diarrhée                   | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / / | / / / / / / |
| Candidose buccale          | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / / | / / / / / / |
| Méningite                  | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / / | / / / / / / |
| Neuropathies périphériques | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / / | / / / / / / |
| Syndrome grippal           | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / / | / / / / / / |

## 26 - Evénements survenus les 12 derniers mois

|                     |                              |                              |     | Nombre<br>total d'épisodes | Date du dernier épisode<br>(mm/aaaa) |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|-----|----------------------------|--------------------------------------|
| Candidose buccale   | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Ulcération buccale  | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Zona                | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Cheilite angulaire  | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Prurigo             | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Onyxis/ peri-onyxis | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Otite               | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Sinusite            | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Angine              | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Pneumonie           | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Fièvre ≥1 mois      | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Diarrhée ≥1 mois    | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |
| Hospitalisation     | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui | / / | / /                        | / / / / / /                          |

Si oui, motifs de toutes les hospitalisations : .....

.....

Autres événements ?

☐ non☐ oui

/ /

/ /

/ / / / / /

Si oui, précisez ? .....

/ /

27 - Le patient a-t-il un (des) traitement(s) médicamenteux en cours ?

☐ non☐ oui

/ /

Si oui, nom des médicaments

date de début  
(mm/aaaa)

1 - .....

/ /

/ / / / / /

Version du 13/07/2008

Bilan d'inclusion (J00)

Page 5

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : I \_\_\_ /

N° dans l'étude [ ] [ ] [ ] / [J] [0] [0]

Ne pas remplir les parties grisées

|           |                      |                      |
|-----------|----------------------|----------------------|
| 2 - ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 3 - ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 4 - ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 5 - ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 6 - ..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

### Signes fonctionnels actuels

28 - Comment le sujet considère-t-il son **activité quotidienne au cours du dernier mois** ?

- ☐<sup>1</sup> normale  
☐<sup>2</sup> anormale avec alitement < 50% de la journée  
☐<sup>3</sup> anormale avec alitement ≥ 50% de la journée

si activité **anormale** (2 ou 3), depuis quand ?

(mm/aaaa)

29 – La femme est-elle enceinte ?

☐<sup>0</sup> non

☐<sup>1</sup> oui

☐<sup>9</sup> ne sait pas

☐<sup>2</sup> sans objet

30 - La femme utilise-t-elle un moyen de contraception ?

☐<sup>0</sup> non

☐<sup>1</sup> oui

☐<sup>2</sup> sans objet

si **oui**, type :

☐<sup>1</sup> oral

☐<sup>2</sup> stérilet

☐<sup>3</sup> injectable

☐<sup>4</sup> norplant

☐<sup>5</sup> autre

si autre, précisez.....

31 - Le sujet considère-t-il qu'il a **perdu du poids** ?

☐<sup>0</sup> non

☐<sup>1</sup> oui

si **oui**, depuis quand ?

(mm/aaaa)

quel poids pesait-il avant de maigrir ?

(kg)

si **non**, quel poids pesait-il il y a un an ?

(kg)

### Examen physique

32 - Poids :

(kg)

33 - Taille :

(cm)

34 - Tension artérielle : - systolique  
- diastolique

mmHg

mmHg

35 - Pouls

bat/min

Catégorie de patient : I \_\_\_ /

N° dans l'étude [ ] [ ] [ ] / [J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 36 - Température axillaire        | (°C) |
| 37 - Périmètre brachial           | (mm) |
| 38 - Tour de poitrine             | (cm) |
| 39 - Tour de taille               | (cm) |
| 40 - Tour de hanche               | (cm) |
| 41 - Périmètre de cuisse          | (cm) |
| 42 - Plis cutanés Tricipital      | (mm) |
| 43 - Plis cutanés Bicipital       | (mm) |
| 44 - Plis cutanés sous scapulaire | (mm) |
| 45 - Plis cutanés sus iliaque     | (mm) |

46 - Lipoatrophie ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui

Si oui, siège : .....

47 - Lipohypertrophie ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui

Si oui, siège : .....

**48 - Examen peau et phanères**Cicatrices de zona ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> ouiOnyxis ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> ouiLésions de prurigo ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> ouiAutre ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui

si autre, précisez : .....

**49 - Examen cavité buccale**Candidose buccale ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> possible ☐<sup>2</sup> probableUlcérations muqueuses ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui

si oui, précisez : - le nombre des ulcérations : .....

- la localisation des ulcérations : .....

Leucoplasie chevelue ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> ouiAutre ? ☐<sup>0</sup> non ☐<sup>1</sup> oui

si autre, précisez : .....

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

## 50 - Examen génital

Anomalie génitale ?

☐ non☐ oui

/ /

si oui, précisez : .....

/ / /

## 51 - Examen des aires ganglionnaires :

☐ libres☐ adénopathies sur un seul site☐ polyadénopathies (≥ 2 sites)

/ /

si adénopathie(s), précisez :

Siège

Nombre

Taille (mm)

Consistance

.....

/ /

.....

.....

.....

/ /

.....

/ /

.....

.....

.....

/ /

.....

/ /

.....

.....

.....

/ /

## 52 - Examen abdominal :

☐ normal☐ anormal

/ /

Hépatomégalie ?☐ non☐ oui

/ /

si oui, précisez les caractéristiques du foie :

Douleur :

☐ non☐ spontanée☐ à la palpation☐ à l'ébranlement

Surface :

☐ régulière☐ irrégulière

Consistance :

☐ molle☐ ferme☐ durebord inférieur : ☐ mousse☐ tranchant

taille sur la ligne médioclaviculaire (cm) : .....

/ / /

taille sur la ligne xyphoïdienne (cm) : .....

/ / /

Splénomégalie ?☐ non☐ oui

/ /

si oui, précisez le type :

☐ type I☐ type II☐ type III☐ type IV

/ /

Autre anomalie abdominale ?☐ non☐ oui

/ /

si oui, précisez : .....

/ / /

## 53 - Reste de l'examen physique :

☐ normal☐ anormal

/ /

si anormal, précisez :

.....

/ /

.....

/ /

.....

/ /

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

54 - **Stade clinique** selon la classification de l'OMS (cf note 1)

☐<sup>1</sup> stade 1    ☐<sup>2</sup> stade 2    ☐<sup>3</sup> stade 3    ☐<sup>4</sup> stade 4

55 - **Stade CDC** (cf note 2)

☐<sup>1</sup> A    ☐<sup>2</sup> B    ☐<sup>3</sup> C

☐<sup>1</sup> 1    ☐<sup>2</sup> 2    ☐<sup>3</sup> 3

56 – Indice de Karnofsky

- 100% Normal, pas de signe de maladie
- 90% Peut mener une vie normale, quelques symptômes ou signes mineurs de la maladie
- 80% Activité normale avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs de la maladie
- 70% Peut se prendre en charge ; incapable de mener une activité normale ou de travailler
- 60% Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins
- 50% Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
- 40% Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
- 30% Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
- 20% Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
- 10% Moribond, processus fatal progressant rapidement

57 - Existe-t-il le jour de l'inclusion un autre événement en cours ?

☐<sup>0</sup> non    ☐<sup>1</sup> oui

Si oui, précisez: .....

.....

.....

Nom et cachet du médecin

Date et signature

Date de la prochaine consultation (J.....) :

(jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

Date de prélèvement

(jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

1 - Résultat Radio pulmonaire : Normale ☐<sup>1</sup>Anormale ☐<sup>2</sup>☐

2 - Numération formule sanguine :

- Globules rouges : / / , / / / (x10<sup>6</sup> /mm<sup>3</sup>)

- Hémoglobine : / / , / / (g/100ml)

- Hématocrite : / / , / / (%)

- VGM : / / , / /

- TCMH : / / , / /

- CCMH : / / , / /

- IDR (Indice de distribution des globules rouges) / / , / /

- Réticulocytes : / / , / / (%)

- Plaquettes : / / / / / / (/mm<sup>3</sup>)- Globules blancs (Leucocytes totaux) : / / / / / (/mm<sup>3</sup>)

Pourcentage

Valeur absolue

- Polynucléaire neutrophiles / / / (%) / / / / / (/mm<sup>3</sup>)- Polynucléaire éosinophiles / / / (%) / / / / / (/mm<sup>3</sup>)- Polynucléaire basophiles / / / (%) / / / (/mm<sup>3</sup>)- Lymphocytes totaux / / / (%) / / / / / (/mm<sup>3</sup>)- Monocytes / / / (%) / / / / / (/mm<sup>3</sup>)

3 - Immuno-phénotypage lymphocytaire CD4-CD8

Pourcentage

Valeur absolue

- Lymphocytes **CD3+CD4+** / / , / / (%) / / / / / (/mm<sup>3</sup>)

Version du 13/07/2008

Bilan d'inclusion (J00)

Page 10

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

|                                  |                   |                                 |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| - Lymphocytes <b>CD3+CD8+</b>    | / / / , / / / (%) | / / / / / / (/mm <sup>3</sup> ) |
| - Lymphocytes <b>CD3+ totaux</b> | / / / , / / / (%) | / / / / / / (/mm <sup>3</sup> ) |

**4 - Sérologie VIH :**- 1<sup>ère</sup> sérologie du CNTS : ☐<sup>1</sup> Négatif ☐<sup>2</sup> Positif ☐<sup>0</sup> Indéterminé ☐<sup>4</sup> non fait / /

Date du prélèvement (jj/mm/aaaa) / / / / / / / / / /

- 2<sup>ème</sup> sérologie du CNTS : ☐<sup>1</sup> Négatif ☐<sup>2</sup> Positif ☐<sup>3</sup> Indéterminé ☐<sup>4</sup> non fait / /

Date du prélèvement : (jj/mm/aaaa) / / / / / / / / / /

- Sérologie du CeDReS ☐<sup>1</sup> Négatif ☐<sup>2</sup> Positif ☐<sup>3</sup> Indéterminé ☐<sup>4</sup> non fait / /**(ELISA)**

Date du prélèvement (jj/mm/aaaa) / / / / / / / / / /

**5 - Sérologie de l'hépatite virale B**Antigène HBs : ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /Antigène HBe : ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /Anticorps anti HBe : ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /**6 - Sérologie de l'hépatite virale C :** ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /**7 - Sérologie des trépanématoses :**- VDRL : ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /

Si positif, précisez la dilution : ..... / /

- TPHA : ☐<sup>0</sup> négatif ☐<sup>1</sup> positif ☐<sup>4</sup> non fait / /

Si positif, précisez la dilution : ..... / /

**8 - Sérologie de la toxoplasmose :**

- IgG : ..... UI/ml / / / / /

- Signe : / /

**10 - Charge virale**

Version du 13/07/2008

Bilan d'inclusion (J00)

Page 11

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / / /

Catégorie de patient : / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ][J][0][0]

Ne pas remplir les parties grisées

- Indélectable :

☐ non☐ oui

Seuil / / / / log

- Valeur

/ / / / log

## 11 - Transaminases hépatiques

ALAT :

/ / / / UI/l

ASAT :

/ / / / UI/l

## 12 - Glycémie

/ / / / / / mmol/L

## 13 - Créatininémie

/ / / / / / μmol/L

## 14 - Cholestérol total

/ / / / / / mmol/L

## 15 - HDL cholestérol

/ / / / / / mmol/L

## 16 - LDL cholestérol

/ / / / / / mmol/L

## 17 - Triglycérides

/ / / / / / mmol/L

## 18 - Frottis cervico-vaginal

☐ normal☐ anormal

/ /

## 19 - Prélèvement vaginal

- Bactéries :

- Culture :

☐ négative☐ positive

/ /

- Gram :

☐ négatif☐ positif

/ /

- Germe : .....

/ /

- *Trichomonas vaginalis* :☐ absence☐ présence☐ équivoque

/ /

- *Levures* :☐ absence☐ présence☐ équivoque

/ /

- *Gardenerella vaginalis* :☐ absence☐ présence☐ équivoque

/ /

- *Nesseria gonorrhoeae*☐ absence☐ présence☐ équivoque

/ /

20 - Antigène *Chlamydiae trachomatis* (Elisa)☐ absence☐ présence☐ équivoque

/ /

## Annexe 6 : Le cahier d'observation des visites programmées

ANRS 1220 PRIMO-CI

N° CNTS : / / / / / / /

N° dans l'étude [ ][ ][ ]/M[ ][ ][ ]

Catégorie de patient / / /

Ne pas remplir les parties grisées

si catégorie A, remplir également la fiche de suivi immunologique

Date de la visite (jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

Date du dernier contact avec l'équipe (jj/mm/aaaa) / / / / / / / /

### Interrogatoire

Avez-vous informé votre partenaire de votre sérologie ? ☐ Non ☐ Oui ☐ Sans objet / /

Si sans objet, pourquoi ? .....

Toutes les questions suivantes concernent les événements survenus depuis le dernier contact avec l'équipe du Centre de Suivi des Donneurs.

Par rapport à la situation professionnelle et familiale qui existait lors de la dernière visite, y a t il eu depuis un changement durable dans :

- le rythme de l'activité professionnelle (horaires de travail) ☐ Non ☐ Oui / /

Si oui, type de changement ? ☐ Activité stoppée ☐ Activité diminuée ☐ Activité augmentée / /

Raisons : ☐ Volontaires pour raisons physiques ☐ Volontaires pour d'autres raisons. ☐ Imposé par l'employeur / /

Préciser en clair le changement survenu : ..... / /

- le type d'activité professionnelle (poste de travail) ☐ Non ☐ Oui / /

Si oui, type de changement? ☐ Activité stoppée ☐ Activité diminuée ☐ Activité augmentée / /

Raisons ☐ Volontaires pour raisons physiques ☐ Volontaires pour d'autres raisons. ☐ Imposé par l'employeur / /

Préciser la nouvelle activité : ..... / /

**ANRS 1220 PRIMO-CI**

N° CNTS : / / / / / / / /

**N° dans l'étude [ ][ ][ ]/M[ ][ ][ ]**

Catégorie de patient / / /

si catégorie A, remplir également la fiche de suivi immunologique

Ne pas remplir les parties grisées

- la situation matrimoniale

☐ Non☐ Oui

/ /

Si oui, type de changement?

☐ Séparation ou divorce☐ Mariage ou concubinage

/ /

☐ Veuvage☐ Autre situation (nouveau partenaire....)

- la situation familiale :

☐ Non☐ Oui

/ /

Si oui, nouvelle situation?

☐ vit avec son/sa partenaire ou époux(se)

/ /

☐ vit sans partenaire mais avec sa famille☐ vit seul(e)☐ Autre situation

/ /

Si autre situation, préciser : .....

**Depuis la dernière visite, la personne a-t-elle consulté en dehors du CNTS ?**☐ Non☐ Oui

/ /

Si Oui, la (les) consultation(s) a (ont) eu lieu chez :

Nombre de  
consultation

– Un médecin dans un cabinet privé

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

– Un médecin dans une formation sanitaire publique

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

– Un médecin dans un hôpital

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

– Un infirmier de quartier

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

– Un tradipraticien

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

– Un dentiste

☐ Non☐ Oui

/ /

/ /

Indiquer le ou les raison(s) de consultation : .....

/ /

.....

/ /

.....

/ /

**Depuis la dernière visite, la personne a-t-elle été hospitalisée ?** ☐ Non ☐ Oui

/ /

Si Oui, préciser en clair :

La raison d'hospitalisation : .....

/ /

Le lieu et la date de l'hospitalisation :

Lieu (hôpital et service)

Date d'entrée  
(jj/mm/aa)Date de sortie  
(jj/mm/aa)

.....

/ / / / / /

/ / / / / /

.....

/ / / / / /

/ / / / / /

.....

/ / / / / /

/ / / / / /

**ANRS 1220 PRIMO-CI**

N° CNTS : / / / / / / / /

**N° dans l'étude [ ][ ][ ]/M[ ][ ][ ]**

**Catégorie de patient / / /**

si catégorie A, remplir également la fiche de suivi immunologique

*Ne pas remplir les parties grisées*

**Depuis la dernière visite, la personne a-t-elle eu les problèmes suivants ?**

(jours)

Durée

|                                                        |                                           |                                           |             |             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|-------------|
| – Arrêt de travail                                     | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Activité diminuée avec alitement < 50% de la journée | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Activité diminuée avec alitement ≥ 50% de la journée | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Fièvre                                               | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Prurit ou éruption cutanée                           | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Nausée et /ou vomissements                           | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Diarrhée                                             | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Toux                                                 | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Douleurs de tête                                     | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Douleurs abdominales                                 | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |
| – Douleurs thoraciques                                 | <input type="checkbox"/> <sup>0</sup> Non | <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Oui | <div></div> | <div></div> |

|                 |             |             |
|-----------------|-------------|-------------|
| – Autre 1 ..... | <div></div> | <div></div> |
| – Autre 2 ..... | <div></div> | <div></div> |
| – Autre 3 ..... | <div></div> | <div></div> |

**Depuis la dernière visite, la personne a-t-elle pris des médicaments ?**

(y compris médicaments traditionnels)

☐<sup>0</sup> Non ☐<sup>1</sup> Oui

Durée (jours)

|            |             |             |
|------------|-------------|-------------|
| 1 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 2 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 3 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 4 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 5 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 6 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 7 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 8 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 9 - .....  | <div></div> | <div></div> |
| 10 - ..... | <div></div> | <div></div> |





**Annexe 7 : La fiche d'événement simple**

PRIMO-CI

N°CNTS : I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**Fiche d'événement**

N° dans l'étude [ ] [ ] [ ] /VHP

**ou de contrôle**

Catégorie de patient : I \_ \_ I

N° d'événement : I \_ \_ I \_ \_ I

**1 - Date de la visite**

(jj/mm/aaaa) I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

**2 - Date du dernier examen clinique :**

(jj/mm/aaaa) I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

**3 - Motif de consultation :**

..... I \_ I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I \_ I

**4 – Observations du jour**

..... I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I

**5 - Examens complémentaires prescrits?**0<sub>0</sub> non0<sub>1</sub> oui

I \_ I

Si oui indiquer lesquels (en clair):.....

I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I

..... I \_ I \_ I

**6 – Traitement prescrit**0<sub>0</sub> non0<sub>1</sub> oui

I \_ I

Nom médicament : .....

I \_ I \_ I \_ I

Posologie : .....

I \_ I \_ I

Durée du traitement (en jours)

I \_ I \_ I \_ I

Nom médicament : .....

I \_ I \_ I \_ I

Posologie : .....

I \_ I \_ I

Durée du traitement (en jours)

I \_ I \_ I \_ I

Nom médicament : .....

I \_ I \_ I \_ I

Posologie : .....

I \_ I \_ I

Durée du traitement (en jours)

I \_ I \_ I \_ I

Nom médicament : .....

I \_ I \_ I \_ I

Posologie : .....

I \_ I \_ I

Durée du traitement (en jours)

I \_ I \_ I \_ I

**Médecin****Date et signature**

## Annexe 8 : La fiche d'événement complexe

PRIMO-CI

N°CNTS : I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**Fiche d'événement**

N° dans l'étude [ ] [ ] /VHP

*Ne pas remplir les parties grisées*

Catégorie de patient : I \_ I EV : I \_ I \_ I \_ I

**1 - Date de la visite**

(jj/mm/aaaa) I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

**2 - Date de début de l'événement**

(jj/mm/aaaa) I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

**3- Médecin :** .....

**4 - Motif de consultation :** .....

.....

.....

I \_ I \_ I

I \_ I \_ I

I \_ I \_ I

Examen physique

**5 - Poids :**

(kg) I \_ I \_ I , I \_ I

**6 - Pli cutané Tricipital**

(mm) I \_ I \_ I , I \_ I

**7 - Périmètre brachial**

(mm) I \_ I \_ I \_ I

**8 - Température axillaire**

(°C) I \_ I \_ I , I \_ I

**9 - Tension artérielle :**

mmhg I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I

**10 - Pouls**

bat/min I \_ I \_ I \_ I

**Observation :**

**11 - Stade clinique** (selon la classification de l'OMS (cf note 1))

o<sub>1</sub> stade 1      o<sub>2</sub> stade 2      o<sub>3</sub> stade 3      o<sub>4</sub> stade 4

1\_\_1

**12 - Stade CDC** (cf note 2)

**A** o<sub>1</sub>      **B** o<sub>2</sub>      **C** o<sub>3</sub>

1\_\_1

**1** o<sub>1</sub>      **2** o<sub>2</sub>      **3** o<sub>3</sub>

1\_\_1

**13 - Indice de Karnovsky**

1\_\_1\_\_1\_\_1

|      |                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100% | Normal, pas de signe de maladie                                                              |
| 90%  | Peut mener une vie normale, quelques symptômes ou signes mineurs de la maladie               |
| 80%  | Activité normale avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs de la maladie             |
| 70%  | Peut se prendre en charge ; incapable de mener une activité normale ou de travailler         |
| 60%  | Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins      |
| 50%  | Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents                                    |
| 40%  | Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers                                      |
| 30%  | Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente |
| 20%  | Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif            |
| 10%  | Moribond, processus fatal progressant rapidement                                             |

**14 - Y a t il eu des examens complémentaires prescrits?**

0<sub>0</sub> non

0<sub>1</sub> oui

1\_\_1

Si oui indiquer lesquels (en clair) : .....

1\_\_1\_\_1

.....

1\_\_1\_\_1

.....

1\_\_1\_\_1

**15 - Diagnostic retenu :**

.....

1\_\_1\_\_1

.....

1\_\_1\_\_1

**16 - Traitement de l'événement :**

0<sub>0</sub> non      0<sub>1</sub> oui

1\_\_1

Si oui précisez :

Médicament .....

Médicament .....

Médicament .....

Médicament .....

Médicament .....

Médicament .....

Médicament .....

## Annexe 9 : La fiche d'hospitalisation du jour

ANRS 1220 PRIMO-CI Long Terme

Version du 25 août 2008

Version n° 2.1 du 20/06/2008

N° d'inclusion I\_\_I\_\_I\_\_I

### Fiche d'hospitalisation A remplir par le médecin

Date d'hospitalisation I\_\_I\_\_/I\_\_I\_\_/I\_\_I\_\_I\_\_I

Motif d'hospitalisation :

.....

#### CONSTANTES

Température : I\_\_I\_\_, I\_\_I °C

Pouls : I\_\_I\_\_I bat/mn

Tension artérielle : systolique mmHg I\_\_I\_\_I

diastolique mmHg I\_\_I\_\_I

Poids : I\_\_I\_\_I, I\_\_I Kg

#### Traitement parentéral

Nom du médecin : .....

Signature :

**Annexe 10 : Les ordonnances des examens biologiques**

Centres de Diagnostic et de Recherche sur le  
SIDA et les Maladies Opportunistes  
C.H.U. de Treichville - B.P. V3 – Abidjan  
Téléphone (225) 21.25.77.53 Télécopie (225) 21.24.92.06

|                                                      |  |           |  |                                          |  |                          |  |
|------------------------------------------------------|--|-----------|--|------------------------------------------|--|--------------------------|--|
| Date du prélèvement                                  |  | Catégorie |  | N° de Prélèvement : spécifique au CeDReS |  |                          |  |
| COHORTE ANRS 1220 PRIMO-CI                           |  |           |  | PATIENT N° :                             |  | Visite d'inclusion (J00) |  |
|                                                      |  |           |  |                                          |  |                          |  |
|                                                      |  |           |  |                                          |  |                          |  |
| TYPE                                                 |  | COULEUR   |  | VOLUME                                   |  | NOMBRE A PRELEVER        |  |
| EDTA                                                 |  | Violet    |  | 5 ml                                     |  | 2                        |  |
| SEC                                                  |  | Rouge     |  | 5 ml                                     |  | 2                        |  |
| FLUORURE de Na                                       |  | Gris      |  | 5 ml                                     |  | 1                        |  |
|                                                      |  |           |  |                                          |  |                          |  |
| <b>Répartition après le prélèvement</b>              |  |           |  |                                          |  |                          |  |
|                                                      |  |           |  |                                          |  |                          |  |
| Sérologie VIH (ELISA)                                |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Numération Formule Plaquettes + CD4/CD8              |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| IgG toxoplasmique                                    |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| VDRL, TPHA                                           |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Antigène HBs, si positif, faire Ag HBe + Ac anti HBe |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Anticorps anti VHC                                   |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Glycémie                                             |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| ASAT, ALAT                                           |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Créatininémie                                        |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Cholestérol Total                                    |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Triglycérides                                        |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| HDL Cholestérol                                      |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| LDL Cholestérol                                      |  |           |  | X                                        |  |                          |  |
| Charge virale                                        |  |           |  | X                                        |  |                          |  |



**Centres de Diagnostic et de Recherche sur le  
SIDA et les Maladies Opportunistes**

C.H.U. de Treichville - B.P. V3 – Abidjan

Téléphone (225) 21.25.77.53 Télécopie (225) 21.24.92.06

|                                         |         |              |                      |                                                                                                       |  |
|-----------------------------------------|---------|--------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Date du prélèvement<br>    /   /        |         | CATEGORIE    |                      | N° de Prélèvement : spécifique au<br>CeDReS                                                           |  |
| COHORTE ANRS 1220 PRIMO-CI              |         | PATIENT N° : |                      | Visite de suivi M6 ,18, 30, 42, 54<br>66, 78, 90, 102, 114, 126, 138, 150,<br>162, 174, 186, 198, 210 |  |
|                                         |         |              |                      |                                                                                                       |  |
| TYPE                                    | COULEUR | VOLUME       | NOMBRE A<br>PRELEVER | NOMBRE<br>RECU                                                                                        |  |
| SEC                                     | Rouge   | 5 ml         | 1                    |                                                                                                       |  |
| EDTA                                    | Violet  | 5 ml         | 1                    |                                                                                                       |  |
| <b>Répartition après le prélèvement</b> |         |              |                      |                                                                                                       |  |
| Numération Formule Plaquettes + CD4/CD8 |         | X            |                      |                                                                                                       |  |
| Sérothèque                              |         | X            |                      |                                                                                                       |  |

C.H.U. de Treichville - B.P. V3 – Abidjan  
Téléphone (225) 21.25.77.53 Télécopie (225) 21.24.92.06

Thèse d'Epidémiologie et Santé Publique, Bordeaux 2



Centres de Diagnostic et de Recherche sur le  
SIDA et les Maladies Opportunistes

C.H.U. de Treichville - B.P. V3 – Abidjan

Téléphone (225) 21.25.77.53 Télécopie (225) 21.24.92.06

|                                            |         |                                             |                      |                |
|--------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|----------------------|----------------|
| Date du prélèvement                        |         | N° de Prélèvement :<br>spécifique au CeDReS |                      |                |
| COHORTE ANRS 1220 PRIMO-CI<br>ARV          |         | PATIENT N° :                                | Visite de suivi T6   |                |
|                                            |         |                                             |                      |                |
|                                            |         |                                             |                      |                |
| TYPE                                       | COULEUR | VOLUME                                      | NOMBRE A<br>PRELEVER | NOMBRE<br>RECU |
| SEC                                        | Rouge   | 5 ml                                        | 1                    |                |
| EDTA                                       | Violet  | 5 ml                                        | 2                    |                |
| FLUORURE<br>de Na                          | Gris    | 5 ml                                        | 1                    |                |
|                                            |         |                                             |                      |                |
| <b>Répartition après le prélèvement</b>    |         |                                             |                      |                |
|                                            |         |                                             |                      |                |
| Numération Formule Plaquettes +<br>CD4/CD8 | X       |                                             |                      |                |
| Glycémie                                   | X       |                                             |                      |                |
| ASAT, ALAT                                 | X       |                                             |                      |                |
| Créatininémie                              | X       |                                             |                      |                |
| Charge virale                              | X       |                                             |                      |                |



Centres de Diagnostic et de Recherche sur le  
SIDA et les Maladies Opportunistes

C.H.U. de Treichville - B.P. V3 – Abidjan

Téléphone (225) 21.25.77.53 Télécopie (225) 21.24.92.06

|                                         |         |                                          |                   |                         |
|-----------------------------------------|---------|------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Date du prélèvement                     |         | N° de Prélèvement : spécifique au CeDReS |                   |                         |
| COHORTE ANRS 1220 PRIMO-CI ARV          |         | PATIENT N° :                             |                   | Visite de suivi T0, T12 |
|                                         |         |                                          |                   |                         |
| TYPE                                    | COULEUR | VOLUME                                   | NOMBRE A PRELEVER | NOMB<br>RE<br>RECU      |
| SEC                                     | Rouge   | 5 ml                                     | 2                 |                         |
| EDTA                                    | Violet  | 5 ml                                     | 2                 |                         |
| FLUORURE de Na                          | Gris    | 5 ml                                     | 1                 |                         |
| <b>Répartition après le prélèvement</b> |         |                                          |                   |                         |
|                                         |         |                                          |                   |                         |
| Numération Formule Plaquettes + CD4/CD8 | X       |                                          |                   |                         |
| VDRL, TPHA                              | X       |                                          |                   |                         |
| Glycémie                                | X       |                                          |                   |                         |
| ASAT, ALAT                              | X       |                                          |                   |                         |
| Créatininémie                           | X       |                                          |                   |                         |
| Cholestérol Total                       | X       |                                          |                   |                         |
| Triglycérides                           | X       |                                          |                   |                         |
| HDL Cholestérol                         | X       |                                          |                   |                         |
| LDL Cholestérol                         | X       |                                          |                   |                         |
| Charge virale                           | X       |                                          |                   |                         |

|       |                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------|
| CIRBA | Centre Ivoirien de Recherches<br>Biocliniques d'Abidjan |
|-------|---------------------------------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>COHORTE ANRS 1220 PRIMO-CI</b> |
|-----------------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
|                                                        |
| Date du prélèvement :  __ __  /  __ __  /  __ __ __ __ |
|                                                        |

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Numéro d'identification :  __ __ __  / VISITE ..... |
|-----------------------------------------------------|

| TYPE                           | COULEUR | VOLUME | NOMBRE A PRELEVER | NOMBRE RECU |
|--------------------------------|---------|--------|-------------------|-------------|
| EDTA                           | Violet  | 5 ml   | 2                 |             |
| Plasmathèque, culot globulaire |         | X      |                   |             |

## Ordonnance des examens biologiques hors protocole

A remplir par le médecin

ANRS 1220 PRIMO-CI

Version du 25 août 2008

N° d'inclusion I \_ I \_ I \_ I

Sexe : M ☐ F ☐

### HEMATOLOGIE

- ☐ Typage Lymphocytaire (CD4) ☐ Réticulocytes  
☐ Hémogramme (NFS)

### BACTERIOLOGIE – MYCOLOGIE – VIROLOGIE

- Sang ou plasma  
☐ Charge virale  
☐ Hémoculture (bactéries)  
☐ Hémoculture (mycobactéries)  
 Heure de prélèvement : .....  
Expectorations, crachats  
☐ Recherche de BK  
Urines  
☐ ECBU  
☐ Recherche de BK  
Selles  
☐ Coproculture  
☐ Recherche de BK  
PV ou PU  
☐ Cytobactériologie (avec Sabouraud)  
☐ Recherche de Chlamydiae  
☐ Recherche de Mycoplasmes

Ponction de liquide : .....

### PARASITOLOGIE

- ☐ Examen parasitologique des selles  
☐ Recherche de Cryptosporidies dans les selles  
☐ Recherche de Microsporidies dans les selles  
☐ Examen parasitologique des urines  
☐ Recherche d'hématozoaires (goutte épaisse)  
☐ Recherche d'autres parasites sanguicoles  
☐ Recherche de *Pneumocystis jirovecii*

### IMMUNOLOGIE

- ☐ Sérologie Toxoplasmose  
☐ Sérologie Syphilis (VDRL et TPHA)  
☐ Sérologie tuberculose  
☐ Quantiféron  
☐ Antigène HBs  
☐ Anticorps antiHBs  
☐ Anticorps antiHBc  
☐  $\beta$  HCG plasmatiques

### BIOCHIMIE

- ☐ Créatinine sérique  
☐ Urée  
☐ Transaminase (ASAT)  
☐ Transaminase (ALAT)  
☐ Bilirubine  
☐ Phosphatases alcalines  
☐  $\gamma$ GT  
☐ Amylase  
☐ Glycémie à jeun  
☐ Triglycérides  
☐ Cholestérol total  
☐ Cholestérol HDL  
☐ Acide lactique  
☐ Ionogramme (Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>)  
☐ Bicarbonates  
☐ Phosphores sériques

### AUTRES EXAMENS

Préciser : .....

Date : |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_|

Nom et signature du médecin :

Nombre de prélèvements : |\_\_||\_\_|

N° CeDReS : .....

## Annexe 11 : Les ordonnances examens complémentaires

# PRIMO-CI

Date :

Numéro d'identification

NOM :

Visite

PRENOMS :

Sexe :  Âge :

Demande d'examen radiologique

Radiographie.....

Médecin prescripteur (signature et cachet)

---

# PRIMO-CI

Date :

Numéro d'identification

NOM :

Visite

PRENOMS :

Sexe :  Âge :

Demande d'examen échographique

Echographie .....

Médecin prescripteur (signature et cachet)

## Annexe 12 : L'ordonnance médicale

ANRS 1220 PRIMO-CI Long Terme

Version du 25 août 2008

Version n° 2.1 du 20/06/2008

N° d'inclusion I \_ I \_ I \_ I

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ordonnance médicale</b><br><i>A remplir par le médecin et l'auxiliaire en pharmacie</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|

NB : Ne jamais arrêter la prise d'un médicament sans l'avis de votre médecin

Date | \_ | \_ / | \_ | \_ / | \_ | \_ | \_ | \_ |

Nom et signature du Médecin

Date | \_ | \_ / | \_ | \_ / | \_ | \_ | \_ | \_ |

Nom et signature de l'auxiliaire en pharmacie

| Médicaments           | Posologie           | Quantité prescrite pour | Nombre total d'unités prescrites | Nombre d'unités servies |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1) Cotrimoxazole fort | 1 comprimé par jour | .....jours              |                                  |                         |
| 2)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 3)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 4)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 5)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 6)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 7)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 8)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 9)                    |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 10)                   |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 11)                   |                     | .....jours              |                                  |                         |
| 12)                   |                     | .....jours              |                                  |                         |

## Annexe 13 : La fiche de validation des événements morbides

Numéro d'inclusion :

Version du 20/11/2008

ANRS 1220 PRIMO-CI

Catégorie:

### Fiche de validation des événements morbides - A remplir par le comité de validation -

Type d'évènement :

☐<sup>1</sup> à déclaration systématique quelle que soit la gravité (*classant OMS ou CDC, tumoral, bactérien, paludisme, ou cardiovasculaire*)

☐<sup>2</sup> à déclaration conditionnelle (*fièvre, consultations multiples, hospitalisation, changement de traitement ou décès*)

Numéro de l'évènement :

Date 1<sup>ère</sup> consultation pour l'évènement :  /  /

Antériorité par rapport à l'inclusion : Certaine ou probable ☐<sup>1</sup> Possible ou exclue ☐<sup>2</sup>

Diagnostic

(selon le  
thésaurus)

Code diagnostique :

L'évènement est-il prolongé > 1 mois ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Le diagnostic est-il : Possible ☐<sub>1</sub> Certain ☐<sub>2</sub>

Un germe a-t-il été isolé ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub> Si oui, précisez :

Echantillon(s) dans le(s)quel(s) le germe a été isolé (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ Hémocultures (Frottis ou GE)

☐ LCR

☐ ECBU

☐ Liquide pleural

☐ PU ou PV

☐ Liquide d'ascite

☐ Selles

☐ Autres .....

Date de 1<sup>er</sup> isolement du germe :  /  /

Germe identifié : .....

Si paludisme, parasitémie : .....

L'évènement a-t-il été accompagné d'une fièvre ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Si oui, précisez la température maximale constatée: ,

L'évènement a-t-il été accompagné d'hospitalisation ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Si oui, quel type ☐<sub>1</sub> Hospitalisation classique (Hôpital, CHU, Clinique)

☐<sub>0</sub> Hospitalisation en hôpital de jour

L'évènement a-t-il entraîné un arrêt de médicament ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Si oui, précisez en clair le(s)quel(s) .....

L'évènement peut-il avoir été responsable du décès ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Si oui, la responsabilité est-elle : certaine ou probable ☐<sub>1</sub> Possible ou exclue ☐<sub>2</sub>

L'évènement peut-il être interprété comme un effet secondaire ? Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Si oui : La responsabilité est-elle : certaine ou probable ☐<sub>1</sub> Possible ou exclue ☐<sub>2</sub>

Quel est le grade ? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Pour les évènements à déclaration conditionnelle : le seul critère pour lequel cet évènement est déclaré est-il « consultations multiples avec retentissement sur la qualité de vie ?

Oui ☐<sub>1</sub> Non ☐<sub>0</sub>

Date de la validation :  /  /

Signatures et noms des membres du comité

## Cohorte ANRS 1220 Primo-CI. Règles d'utilisation de la fiche de validation des événements

### Choix des événements à valider

- Pour un même événement, on déclare un nouvel épisode comme différent du précédent si ce nouvel événement est séparé de la fin de l'épisode précédent de  $\geq$  un mois
- Est à déclaration **systématique** tout événement classant OMS ou CDC, et tout événement tumoral, bactérien, paludisme, événement cardiovasculaire ou néphrologique listés dans le thésaurus, quelle que soit leur gravité. Ces événements sont listés en caractère normal dans le thésaurus.
- Est à déclaration **conditionnelle**, tout événement ne faisant pas partie de la liste ci-dessus, mais figurant en caractère gras et italique dans le thésaurus. **Ces événements ne seront déclarés que s'ils présentent au moins un des caractères suivant** : (i) événements fébriles, (ii) événements ayant entraîné une hospitalisation, (iii) événements ayant entraîné un changement de traitement, (iv) ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital (v) événements ayant entraîné un décès, (vi) événements ayant entraîné des consultations multiples ou une gêne prolongée événement
- Tous les diagnostics qualifiés de "non spécifiques" ou "inexpliqués" (pneumopathie *non spécifique*, entérite *non spécifique*, fièvre *inexpliquée*, etc...) sont des diagnostics par défaut, qui ne peuvent pas être associés à un autre diagnostic expliquant le syndrome.

### Définition du caractère "prolongé"

- la durée des symptômes excède un mois de façon continue,
- où si l'événement est composé de plusieurs épisodes non continus se répétant à moins d'un mois d'intervalle (donc déclarés comme "un seul épisode"), et qui retentissent de façon prolongée sur la vie quotidienne des personnes. Pour ce deuxième critère qui comporte une part de subjectivité, seule l'interprétation de l'observation clinique permet de trancher.

### Définition de l'antériorité

L'antériorité par rapport à l'inclusion est "exclue" ou simplement "possible" si:

- Les symptômes n'avaient pas débuté avant l'inclusion, OU
- Les symptômes avaient débuté avant l'inclusion ET le critère principal de définition de la pathologie est apparu  $\geq$  un mois après l'inclusion

L'antériorité est "probable" ou "certaine" si les symptômes avaient débuté avant l'inclusion ET le critère principal de définition de la pathologie est apparu  $<$  un mois après l'inclusion

### Définition de l'interprétation de l'événement comme un effet secondaire

**Responsabilité probable d'un médicament** : l'événement doit avoir au moins trois des quatre critères suivants, incluant toujours le premier :

1. respecte une séquence temporelle raisonnable après le début ou la fin du traitement par ce médicament ;
2. ne peut pas être raisonnablement expliquée par des caractéristiques connues du patient, comme son état clinique, son environnement ou des facteurs toxiques, ou d'autres thérapeutiques qui lui sont administrées ;
3. disparaît ou diminue après l'arrêt ou la réduction de posologie du médicament suspecté (sauf en cas d'hypoplasie ou dysplasie de la moelle osseuse ou de dyskinésies tardives) ;
4. réapparaît après la réintroduction du médicament suspecté.

**Responsabilité possible d'un médicament** : l'événement doit avoir au les trois critères suivants, incluant toujours le premier :

1. respecte une séquence temporelle raisonnable après le début ou la fin du traitement par ce médicament ;
2. ne peut pas être raisonnablement expliquée par des caractéristiques connues du patient, comme son état clinique, son environnement ou des facteurs toxiques, ou d'autres thérapeutiques qui lui sont administrées ;
3. peut avoir été provoquée par des caractéristiques connues du patient, comme son état clinique, son environnement ou des facteurs toxiques, ou d'autres thérapeutiques qui lui sont administrées ;
4. aucune évolution à l'arrêt ou la reprise n'a pu être observé (le médicament a été poursuivi, ou la personne est décédée ou a été perdue de vue)

**Définition de l'imputabilité du décès à un événement** : L'imputabilité du décès à un événement morbide est décidée de façon consensuelle en réunion du comité de validation. Un tableau « non spécifique » peut être validé comme une cause de décès (par exemple une fièvre aigue, une pneumopathie non spécifique, une méningoencéphalite non spécifique, etc.)

## Annexe 14 : La fiche de visite au domicile

PROJET ANRS 1220 PRIMOCI

### FICHE DE VISITE AU DOMICILE

N° PRIMO-CI :

NOM ET PRENOM :

ADRESSE :

ADRESSE GEOGRAPHIQUE :

MOTIF DE LA VISITE :  
ETUDE DU CADRE DE VIE

HABITATION (ASPECT).....

NOMBRE DE PIECES DE LA MAISON.....

NOMBRE DE PERSONNES.....

NOMBRE DE REPAS PAR JOUR.....

DOUCHE ET W- C SITUATION.....

PROPRE.....

INSALUBRE.....

ENTRETIEN ET ETAT DE SANTE DU PATIENT

COMPORTEMENT OBSERVE LORS DE L'ENTRETIEN

**DATE DE VISITE**



## Annexe. 16 : Les critères diagnostiques

| Diagnostic                         | Possible                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Certain                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Candidose bucco-pharyngée</b>   | (i) lésions érythémateuses évocatrices du palais, du pharynx ou de la face interne des joues, et/ou<br>(ii) dépôts blanchâtres pouvant être décollés n'importe où dans la cavité oro-pharyngée                                                                                                                                           | (i) Aspect clinique caractéristique, et (ii) filament micéliens à l'examen direct d'un prélèvement oropharyngé                                                                                                                                                              |
| <b>Otite bactérienne</b>           | Tableau clinique compatible incluant un aspect otoscopique caractéristique                                                                                                                                                                                                                                                               | (i) Tableau clinique compatible, (ii) identification de <i>Streptococcus pneumoniae</i> ou <i>Haemophilus influenzae</i> sur une hémoculture-                                                                                                                               |
| <b>Sinusite bactérienne</b>        | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) opacité radiologique caractéristique au niveau d'au moins un sinus maxillaire ou frontal                                                                                                                                                                                                        | (i) Tableau clinique compatible, (ii) opacité radiologique caractéristique au niveau d'au moins un sinus maxillaire ou frontal, et (iii) identification de <i>Streptococcus pneumoniae</i> ou <i>Haemophilus influenzae</i> sur une hémoculture                             |
| <b>Pneumopathie bactérienne</b>    | (i) Tableau clinique compatible, (ii) pneumopathie alvéolaire sur la radio de thorax, et (iii) guérison sous antibiothérapie standard n'ayant pas d'activité sur <i>Pneumocystis carinii</i>                                                                                                                                             | (i) Tableau clinique compatible, (ii) pneumopathie alvéolaire sur la radio de thorax ou radio de thorax non réalisée, et (iii) mise en évidence de <i>Streptococcus pneumoniae</i> ou <i>Haemophilus influenzae</i> sur des hémoculture ou sur un lavage broncho-alvéolaire |
| <b>Pneumocystose pulmonaire</b>    | (i) Dyspnée ou toux non productive évoluant depuis moins de 3 mois, (ii) pneumopathie bilatérale diffuse à la radio de thorax, (iii) absence de mise en évidence microbiologique d'une autre cause                                                                                                                                       | (i) Tableau clinique compatible, (ii) présence de <i>Pneumocystis carinii</i> sur une expectoration induite ou un lavage broncho-alvéolaire                                                                                                                                 |
| <b>Pneumopathie non spécifique</b> | (i) Tableau clinique compatible, (ii) anomalies parenchymateuses sur la radio de thorax, (iii) absence de mise en évidence microbiologique d'une cause, (iii) tableau ne correspondant pas aux critères de pneumocystose possible, et (iv) absence de guérison sous antibiothérapie standard et sous traitement antituberculeux standard | -                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bronchite</b>                   | (i) Tableau de toux et râles bronchiques avec ou sans fièvre, (ii) absence de signe clinique et/ou radiologique d'atteinte pleurale ou parenchymateuse ou radio non pratiquée, et (iii) disparition des signes sans traitement ou sous antibiothérapie standard                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Entérite bactérienne</b>        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, et (ii) identification de salmonella sp, ou Shigella sp sur une coproculture et/ou une hémoculture, ou de Yersinia sp, Vibrio cholerae, ou Campylobacter sp sur une coproculture                                 |
| <b>Microsporidiose</b>             | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, (ii) et identification de Microsporidia après coloration trichrome                                                                                                                                               |
| <b>Isosporose</b>                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, et (ii) mise en évidence d'Isospora belli sur un examen direct de selles                                                                                                                                         |
| <b>Cryptosporidiose</b>            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, et (ii) identification de Cryptosporidium sp après coloration de Ziehl-Nelsen modifiée.                                                                                                                          |
| <b>Autre entérite parasitaire</b>  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, et (ii) mise en évidence de Shistosoma sp, Giardia sp, Ankylostomia sp, Entamoeba histolytica or Strongyloides sp sur un examen direct de selles                                                                 |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diarrhée &gt; 30 Jours sans germe</b> | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours et récurrentes pendant plus de 30 jours et (ii) absence de critères « d'isoporose », de « cryptosporidiose », de « microsporidiose », « d'autre entérite parasitaire », ou « d'entérite bactérienne » de plus de 30 jours | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Diarrhée &lt; 30 jours sans germe</b> | (i) Au moins 3 selles par jour pendant plus de deux jours, et moins de 30 jours et (ii) absence de critères « d'isoporose », de « cryptosporidiose », de « microsporidiose », « d'autre entérite parasitaire », ou « d'entérite bactérienne »                                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Cholécystite</b>                      | Tableau clinique et paraclinique compatible                                                                                                                                                                                                                                         | (i) Tableau clinique compatible ; (ii) germe compatible identifié en hémoculture.                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Candidose oesophagienne</b>           | (i) Douleurs rétrosternales franches à la déglutition, (ii) critères de candidose buccale « possible » ou « certaine », et (iii) évolution favorable sous traitement antifongique adapté                                                                                            | Aspect macroscopique caractéristique de plaques blanches en endoscopie oesophagienne                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Leucorrhées avec germe isolé</b>      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (i) Clinique caractéristique et (ii) PV : diplocoques gram+ à l'examen direct, et/ou Neisseria gonorrhoeae identifié en culture, et/ou antigène chlamydiae positif, et/ou critères de vaginose bactérienne et/ou trichomonas vaginalis à l'examen direct ; (iii) pas de signes pelviens ni de fièvre. |
| <b>Salpingite</b>                        | (i) Douleurs pelviennes aiguës, subaiguës ou chroniques, (ii) fièvre, examen clinique gynécologique compatible (leucorrhées, douleurs/masse culs de sacs vaginaux...)                                                                                                               | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) aspect caractéristique en coelioscopie ou laparotomie, ou germe compatible identifié en hémoculture.                                                                                                                                                         |
| <b>Urétrite avec germe isolé</b>         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (i) Clinique caractéristique et (ii) PU : diplocoques gram+ à l'examen direct, et/ou Neisseria gonorrhoeae identifié en culture, et/ou antigène chlamydiae positif, et/ou trichomonas vaginalis à l'examen direct.                                                                                    |
| <b>Urétrite non spécifique</b>           | (i) Ecoulement urétral et/ou brûlures urétrales chez un homme, et (ii) absence de critères d'urétrite avec germe isolé                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Prostatite aiguë</b>                  | (i) Fièvre, (ii) examen prostatique clinique et/ou échographique évocateur et (iii) absence de signe évocateur de pyélonéphrite.                                                                                                                                                    | (i) Fièvre, (ii) infection urinaire vraie objectivée par un l'ECBU ou hémoculture positive avec examen prostatique clinique et/ou échographique évocateur et (iii) absence de signe évocateur de pyélonéphrite.                                                                                       |
| <b>Pyélonéphrite</b>                     | (i) Fièvre, (ii) douleurs lombaires évocatrices, signes fonctionnels urinaires... (iii) ECBU non fait ou avec leucocyturie vraie sans germe retrouvé.                                                                                                                               | (i) tableau clinique compatible (ii) infection urinaire vraie objectivée par l'ECBU, ou hémoculture positive                                                                                                                                                                                          |
| <b>Syndrome néphrotique</b>              | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (i) protéinurie/24 h > 3 g/l et hypoprotidémie < 60 g/l et Hypoalbuminémie < 30 g/l<br>(ii) avec ou sans insuffisance rénale                                                                                                                                                                          |
| <b>Syndrome de Fanconi</b>               | (i) hypophosphorémie, acidose métabolique hyperphosphaturie, glycosurie, amino-acidurie protéinurie modérée possible (ii) pas d'autres causes connues à ces anomalies (pas de diabète)                                                                                              | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Paludisme</b>                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) mise en évidence de Plasmodium sp sur frottis sanguin/goutte épaisse                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bactériémie isolée</b>                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (i) Signes généraux (fièvre, myalgies, frissons), (ii) absence de signes cliniques ou paracliniques d'infection bactérienne d'un organe particulier, et (iii) isolement d'une bactérie pathogène sur une ou plusieurs hémocultures                                                                    |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fièvre prolongée inexpliquée</b>   | Fièvre > 38°C durant > 30 jours, d'étiologie non expliquée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Mycobactériose atypique</b>        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) identification de <i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , ou <i>M. kansasii</i> sur un liquide organique normalement stérile ou sur un prélèvement de tissu autre que d'origine pulmonaire (liquide pleural ou péritonéal, ganglion, biopsie hépatique, LCR, hémoculture) |
| <b>Mycobactériose atypique</b>        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) identification de <i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , ou <i>M. kansasii</i> sur un liquide organique normalement stérile ou sur un prélèvement de tissu autre que d'origine pulmonaire (liquide pleural ou péritonéal, ganglion, biopsie hépatique, LCR, hémoculture) |
| <b>Tuberculose pulmonaire</b>         | 1 : (i) Tableau clinique compatible, (ii) présence de BAAR sur une expectoration ou un lavage broncho-alvéolaire, et (iii) guérison sous traitement antituberculeux standard<br><br>2 : (i) Tableau clinique compatible $\geq$ 1 mois, (ii) absence de mise en évidence microbiologique d'une autre cause, (ii) absence de guérison sous antibiothérapie standard (iii) guérison sous traitement antituberculeux                                                                     | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) identification de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , ou <i>M. africanum</i> sur une expectoration ou un lavage broncho alvéolaire                                                                                                                                      |
| <b>Tuberculose extra-pulmonaire</b>   | 1 (i) Tableau clinique compatible, (ii) présence de BAAR sur un liquide organique normalement stérile ou sur un prélèvement de tissu autre que d'origine pulmonaire (liquide pleural ou péritonéal, ganglion, biopsie hépatique, LCR, hémoculture), et (iii) guérison sous traitement antituberculeux standard<br><br>2: (i) Tableau clinique compatible $\geq$ un mois, (ii) absence d'autre étiologie mise en évidence, et (iii) guérison sous traitement antituberculeux standard | (i) Tableau clinique compatible, et (ii) identification de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , ou <i>M. africanum</i> sur un liquide organique normalement stérile ou sur un prélèvement de tissu autre que d'origine pulmonaire (liquide pleural ou péritonéal, ganglion, biopsie hépatique, LCR, hémoculture)  |
| <b>Tuberculose mixte</b>              | Tuberculose « pulmonaire possible » ET « extra-pulmonaire possible »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tuberculose pulmonaire ET extrapulmonaire dont une au moins est « certaine »                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Rétinite à CMV</b>                 | Aspect (et évolution) caractéristique aux fonds d'œil répétés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Infection invasive à CMV</b>       | (i) Signes cliniques et paracliniques de colite hémorragique, oesophagite ulcéreuse, cholangite alithiasique ou autre atteinte viscérale à CMV ou HSV répertoriées ; (ii) absence d'autre cause étiologique ; (iii) évolution favorable sous traitement spécifique, ou décès ou perte de vue avec ou sans traitement.                                                                                                                                                                | Preuve histologique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Infection viscérale herpétique</b> | (i) Signes cliniques et paracliniques de colite hémorragique, oesophagite ulcéreuse, cholangite alithiasique ou autre atteinte viscérale à CMV ou HSV répertoriées ; (ii) absence d'autre cause étiologique ; (iii) évolution favorable sous traitement spécifique, ou décès ou perte de vue avec ou sans traitement.                                                                                                                                                                | Preuve histologique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sarcome de Kaposi</b>              | Aspect cutané ou muqueux caractéristiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Preuve histologique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Lymphome</b>                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Preuve histologique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toxoplasmose cérébrale</b>                | (i) Troubles de la conscience ou signes de localisation neurologique d'apparition récente, (ii) image scanographique de lésion cérébrale avec prise de contraste périphérique.                                                                                                                                                                        | (i) Troubles de la conscience ou signes de localisation neurologique d'apparition récente, (ii) image scanographique de lésion cérébrale avec effet de masse ou avec prise de contraste, et (iii) guérison clinique et scanographique sous traitement antitoxoplasmique                                                                                          |
| <b>Atteinte neuroméningée non spécifique</b> | (i) Signes neurologiques centraux (troubles de la conscience ou du comportement avec ou sans signes de localisation), (ii) absence de critères possible ou certains de toxoplasmose, cryptococcose, tuberculose, paludisme, ou méningite bactérienne ou d'AVC, et (iii) décès avant la régression de ce tableau                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Accident vasculaire cérébral</b>          | (i) Episode neurologique d'origine centrale avec signes de localisation (hémiparésie, amaurose, troubles sensitifs systématisé, chute...) et/ou avec troubles de la conscience, d'apparition rapide ; (ii) durée $\geq$ 24 heures, (iii) pas d'autre étiologie évidente, (iv) stabilisation ou régression des troubles.                               | (i) Symptomatologie évocatrice et (ii) TDM évocateur d'AVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Accident ischémique transitoire</b>       | (i) Episode neurologique d'origine centrale avec signes de localisation (hémiparésie, amaurose, troubles sensitifs systématisé, chute...), d'apparition rapide, (ii) durée $\leq$ 24 heures, (iii) pas d'autre étiologie évidente et (iv) TDM normal ou non fait.                                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Angor</b>                                 | (i) signes cliniques compatibles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (i) signes cliniques compatibles (ii) signe ECG réalisés pendant une douleur ou une épreuve d'effort montrant des signes typiques de souffrance ischémique sans signes de nécrose                                                                                                                                                                                |
| <b>Infarctus du myocarde</b>                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (i) signes ECG et/ou échographique typiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trouble du rythme cardiaque</b>           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Signes ECG de trouble du rythme ventriculaire ou auriculaire autre que des extrasystoles auriculaires.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Cardiopathie non décompensée</b>          | (i) Cardiomégalie sur une bonne radio de thorax en inspiration (index cardio-thoracique $> 55\%$ ) et (ii) Jamais aucun épisode de décompensation cardiaque                                                                                                                                                                                           | (i) Cardiopathie hypertrophique ou dilatée ou valvulopathie à l'échographie ; (ii) Jamais aucun épisode de décompensation cardiaque                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Cardiopathie décompensée</b>              | (i) Cardiomégalie sur une bonne radio de thorax en inspiration (index cardio-thoracique $> 55\%$ )<br>(ii) au moins un épisode de décompensation cardiaque gauche (dyspnée de décubitus ou d'effort, crépitations d'origine non infectieuse...) ou globale (OMI, reflux hépato-jugulaire, ascite ou épanchement pleural d'origine non infectieuse...) | (i) Cardiopathie hypertrophique ou dilatée avec réduction de la fraction d'éjection systolique à l'échographie ; (ii) au moins un épisode de décompensation cardiaque gauche (dyspnée de décubitus ou d'effort, crépitations d'origine non infectieuse...) ou globale (OMI, reflux hépato-jugulaire, ascite ou épanchement pleural d'origine non infectieuse...) |

## **Annexe 17 : L'équipe d'étude de la cohorte ANRS 1220 Primo-CI**

**Investigateurs principaux:** Albert Minga, Charlotte Lewden

**Equipe clinique et de validation des événements morbides :** Yao Abo, Lambert Dohoun, Albert Minga

**Equipe du site:** Emma Anini Yah Drowa, Isidore Bohouo Bades, Tatiana Kouamé, Marie Julie N'Dri, Minata Ouattara, Abdelh Sidibé

**Biologie:** Roseline Afi, Arlette Emieme, André Inwoley, Thomas d'Aquin Toni

Gestion des données et analyses statistiques: Ali Coulibaly, Germain Bomisso, Mamadou Konaté

**Conseil scientifique:**

Xavier Anglaret, Brigitte Bazin, Francois Dabis, Christine Danel, Christiane Deveau, Cécile Goujard, Laurence Quinty, Laurence Meyer, Roger Salamon, Rodolphe Thiébaud, Marie-Laure Chaix, Christine Rouzioux, Martine Sinet

**Promoteur:** Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS)